

Cette version online contient toutes les mises à jour disponibles au sujet de la prise en charge médicamenteuse de la démence, suivies par la Fiche de transparence de juillet 2008. Dans un avenir proche, l'ensemble des mises à jour sera intégré dans la Fiche de transparence.

Traitement médicamenteux de la démence: mise à jour 2010

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2010

Y a-t-il de nouvelles données concernant l'évolution de la maladie?

Dans une publication récente, les experts demandent que la démence (et a fortiori la démence à un stade avancé) soit considérée comme une maladie terminale¹. La démence en soi n'est pas fatale, mais un certain nombre de complications fréquentes liées à la maladie (pneumonie, fièvre, problèmes d'alimentation) entraînent cependant des chiffres de mortalité élevés chez les personnes atteintes de démence à un stade avancé (40 à 50% après 6 mois). Cette approche de la démence comme maladie terminale pourrait diminuer le nombre d'interventions pénibles chez les personnes atteintes d'une démence avancée, et avoir un impact positif sur leur qualité de vie.

Y a-t-il de nouvelles données concernant la prévention de la démence?

En général

Une conférence de consensus a été organisée récemment par les *National Institutes of Health* aux Etats-Unis, afin d'évaluer la valeur des stratégies possibles dans la prévention de la démence et de la régression du fonctionnement cognitif². La revue de la littérature pour cette conférence a été menée par la *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ; un rapport circonstancié est accessible sur leur site: www.ahrq.gov)³.

Il ressort d'études d'observation que de nombreux facteurs de risque (répartis en 5 catégories: facteurs nutritionnels, comorbidité et usage de médicaments, facteurs socio-économiques, facteurs concernant l'entourage et facteurs génétiques) étaient associés au risque de démence, mais le degré de preuve était généralement faible^a. Comme c'est le cas pour toutes les données observationnelles, ces données ne permettent pas d'établir des rapports de causalité. Il ressort des études randomisées que les preuves d'un effet préventif étaient insuffisantes pour la plupart des interventions étudiées. Seuls l'exercice physique et l'entraînement cognitif avaient un faible effet protecteur contre la régression cognitive, mais pas contre la démence^a. Parmi les interventions étudiées, on compte entre autres, outre les interventions non médicamenteuses précitées, des vitamines (vitamine E, vitamines B et acide folique), le Ginkgo biloba, des antihypertenseurs, des statines, des inhibiteurs de la cholinestérase, des AINS et des hormones sexuelles. Certains AINS (naproxène, rofécoxib) et l'association d'estrogène et de progestérone étaient même associés à un risque accru de démence et/ou de régression cognitive, mais ici aussi, le degré de preuve est faible.

Le jury de la conférence de consensus conclut que, pour aucun facteur de risque ou aucune intervention, on ne dispose à ce jour de preuves suffisantes d'un effet favorable sur le risque de démence d'Alzheimer ou sur la régression cognitive.

- a. Les investigateurs ont identifié 25 synthèses méthodiques et 250 études primaires sur ce sujet. Un rapport détaillé décrit tous les facteurs de risque et les interventions étudiés; les synthèses, publiées sur internet^{2,3} et dans les *Annals of Internal Medicine*^{2,4}, se limitent aux principaux facteurs qui ont été associés d'une manière ou d'une autre à la maladie d'Alzheimer ou à la régression cognitive. Dans les études d'observation, de nombreux facteurs de risque étaient associés à une démence de type Alzheimer ou à une régression cognitive. L'effet avait généralement une ampleur limitée ou modérée, et le degré de preuves était généralement faible. Les études observationnelles ne permettent pas d'établir des liens de causalité. Les facteurs suivants s'avéraient associés à un risque accru de démence d'Alzheimer: le diabète, l'hyperlipidémie, la dépression, un traumatisme crânien (chez les hommes seulement), le tabagisme, un réseau social limité et divers facteurs génétiques (en particulier l'allèle ε4 du gène de l'Apolipoprotéine E). Les facteurs associés à un risque moins élevé de démence d'Alzheimer étaient: des taux d'acide folique élevés, le régime méditerranéen, l'usage de statines, les antihypertenseurs et les estrogènes, l'usage modéré d'alcool, un meilleur niveau de formation, des activités stimulant la cognition et un exercice physique régulier. Les données sont assez similaires pour ce qui est de la régression cognitive, les facteurs de risque associés à un risque accru de régression cognitive étant: faibles taux de sélénium, diabète, syndrome métabolique, dépression, tabagisme et l'allèle ε4 de l'ApoE; les facteurs associés à un risque moins élevé de régression cognitive étaient: consommation importante de légumes, régime méditerranéen, taux élevés d'acides gras oméga-3, usage de certains AINS et estrogènes, exercice physique, activités stimulant la cognition et participation à des activités de loisir. On a trouvé relativement peu d'études randomisées ayant étudié les interventions sur ces facteurs et leur impact sur le risque de démence de type Alzheimer et de régression cognitive. Les RCT n'ont pas révélé d'effet préventif sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer avec la vitamine E, le Ginkgo biloba, les antihypertenseurs, les inhibiteurs de la cholinestérase et les estrogènes; certains AINS (rofécoxib et, dans une moindre mesure, le naproxène (données issues d'une étude interrompue prématurément, avec seulement quelques cas)) et l'association d'estrogènes et de progestérone étaient associés à un risque accru de démence. Aucune étude randomisée n'a étudié l'effet d'interventions socio-économiques (exercice physique, entraînement cognitif, encadrement social). Ici aussi, les données concernant la régression cognitive vont plutôt dans le même sens: les vitamines B (y compris l'acide folique) et la vitamine E, les statines, les antihypertenseurs, les inhibiteurs de la cholinestérase et les estrogènes n'ont pas d'effet positif sur le fonctionnement cognitif, et ici aussi, des données suggèrent que certains AINS (naproxène) auraient un effet négatif sur la cognition. Par contre, il y avait des études portant sur des interventions socio-économiques: l'entraînement cognitif et l'exercice physique étaient associés à un effet protecteur limité contre la régression cognitive.

Traitement non médicamenteux

Une étude observationnelle récente⁵ a étudié l'effet d'un régime alimentaire dans la prévention de la maladie d'Alzheimer. Les investigateurs ont constaté qu'un régime riche en légumes (tomates, légumes verts et légumes de la famille des choux) et fruits, poisson, volaille, noix et assaisonnements, et pauvre en produits laitiers gras, beurre, viande rouge et abats, était associé à un risque plus faible d'Alzheimer^a.

L'étude randomisée la plus longue et la plus grande jusqu'à ce jour concernant les suppléments alimentaires à base d'acides gras oméga-3 n'a pas pu démontrer d'effet préventif sur l'incidence de la démence d'Alzheimer⁶. Dans les deux groupes, pratiquement aucune régression cognitive n'a été constatée après un suivi de 2 ans^b.

Deux études récentes (publiées après la clôture de la revue de la littérature précitée menée par la AHRQ) semblent établir un rapport entre l'exercice physique et un risque plus faible de régression cognitive. Il ressort d'une étude randomisée de petite taille (n = 155) avec un suivi limité (1 an) qu'un entraînement hebdomadaire contre résistance était associé à un risque plus faible de diminution du fonctionnement cognitif, comparé à une activité physique sans résistance⁷. Une étude de cohorte prospective révèle que les personnes ayant une activité physique modérée ou élevée avaient un risque plus faible de présenter des limites cognitives⁸. Aucune de ces deux études ne rapporte toutefois des critères d'évaluation liés à la démence.

- a. Cette étude de cohorte a suivi 2.148 personnes âgées ne présentant pas de démence ou de troubles cognitifs au début de l'étude, pendant 3,9 ans en moyenne. Au début de l'étude, leurs habitudes alimentaires ont été objectivées grâce à un questionnaire. On a constaté 253 nouveaux cas de démence de type Alzheimer. Les personnes ayant reçu le diagnostic de la maladie d'Alzheimer étaient significativement plus âgées et avaient un niveau de formation significativement moins élevé que les personnes en bonne santé; elles avaient également un IMC plus bas et n'avaient pas une consommation modérée d'alcool. Sur base des données d'études épidémiologiques, les investigateurs ont sélectionné 7 nutriments dont on soupçonnait qu'ils avaient un rapport avec la démence (acides

gras saturés, acides gras mono-insaturés, acides gras oméga-3 polyinsaturés, acides gras oméga-6 polyinsaturés, vitamine E, vitamine B12 et acide folique), ils ont établi différents régimes alimentaires sur base des diverses manières de consommer ces nutriments, et ont examiné au sein de la population étudiée le rapport entre ces régimes alimentaires et l'incidence de la maladie d'Alzheimer. Un seul régime alimentaire avait un rapport significatif avec l'incidence de la démence d'Alzheimer: un régime riche en acides gras oméga-3 et oméga-6 polyinsaturés, vitamine E et acide folique et pauvre en acides gras mono-insaturés et vitamine B12 était associé à un risque plus faible d'apparition de la maladie d'Alzheimer. Si l'on considère les aliments consommés, ce régime était donc riche en légumes (tomates, légumes verts, choux), fruits, poisson, volaille, noix et assaisonnements et pauvre en viande rouge, abats, produits laitiers gras et beurre. Les personnes dont la consommation suivait au plus près ce régime alimentaire (tertile supérieur) présentaient un risque significativement moins élevé d'Alzheimer que les personnes dont la consommation s'éloignait le plus de ce régime alimentaire (tertile inférieur): RR pour Alzheimer= 0,62 (IC à 95% 0,43 - 0,89)⁵. Cette étude présente bien sûr toutes les limites propres aux études observationnelles. Les différences déséquilibrées entre les groupes comparés sont susceptibles de biaiser les résultats. Ainsi, on remarquera que les personnes du tertile supérieur étaient significativement plus jeunes et avaient un niveau de formation significativement plus élevé, et qu'elles fumaient significativement moins.

- a. Dans cette étude randomisée menée en première ligne, 867 personnes âgées sans problèmes cognitifs (MMSE de 29/30 en moyenne) ont reçu pendant 2 ans soit des capsules à base d'acides gras oméga-3 (200 mg d'acide icosapentaénoïque (EPA) + 500 mg d'acide docosahexaénoïque (DHA)), soit un placebo (huile d'olive). Que ce soit dans le groupe d'intervention ou le groupe placebo, on n'a pratiquement pas constaté (à partir de toute une série de tests cognitifs) de régression cognitive après 24 mois, comparé à la situation initiale. Les différences entre les deux groupes n'étaient donc pas significatives⁵. Il se pourrait que les personnes étudiées étaient en trop bonne santé (il y avait moins de décès que prévu) et/ou que l'étude était de trop courte durée (vu l'absence d'une réelle régression cognitive dans le groupe placebo) pour pouvoir démontrer quelque effet.

Traitement médicamenteux

▪ *Ginkgo biloba*

Une grande étude randomisée avait déjà révélé que le *Ginkgo biloba* n'avait pas d'effet préventif sur l'apparition de la démence (voir mise à jour de 2009)⁹. Les données détaillées concernant la régression cognitive, issues de cette étude, viennent également d'être publiées¹⁰. Après un suivi de 6,1 ans en moyenne, on n'a pas constaté de différence significative entre les deux groupes, quel que soit le critère d'évaluation cognitif^a.

- a. Cette étude incluait 3.069 personnes, âgées de plus de 75 ans et ayant un fonctionnement cognitif normal (n = 2.587) ou une régression cognitive modérée (n = 482). Ces personnes ont été suivies tous les six mois, pendant 6,1 ans en moyenne. On n'a pas constaté de différence significative au niveau de l'incidence d'Alzheimer entre le groupe d'intervention (extrait de *Ginkgo biloba* EGb 761, 120 mg 2 x par jour) et le groupe placebo (voir mise à jour de 2009)⁹. Les résultats de toute une série de tests cognitifs ne révélaient pas non plus de différences significatives entre les deux groupes¹⁰.

▪ *Sartans*

Une grande étude observationnelle de 4 ans chez des hommes de plus de 65 ans revendique un effet favorable des sartans sur l'incidence et la progression de la maladie d'Alzheimer¹¹. Que ce soit en comparaison avec les patients ayant pris du lisinopril ou avec les patients ayant pris d'autres médicaments cardio-vasculaires (autres que les sartans, les IECA et les statines), les patients ayant pris des sartans présentaient un risque significativement plus faible d'apparition et de progression de la maladie d'Alzheimer^a. Le traitement associant des sartans avec un IECA donnait également des résultats significativement meilleurs que la monothérapie avec chacun de ces produits^a.

Jusqu'à ce jour, aucune étude randomisée n'a cependant été menée pour évaluer l'effet des sartans sur l'incidence de la démence d'Alzheimer. Si une étude randomisée venait à confirmer la supériorité des sartans dans la prévention de la maladie d'Alzheimer, il faudrait mettre en balance les risques indésirables et le rapport coût-efficacité¹².

- a. Cette étude a été entièrement menée à partir de données issues de la banque de données administrative des *US Veteran Affairs*. Plus de 800.000 personnes âgées de plus de 65 ans, principalement de sexe masculin, présentant éventuellement un diagnostic de démence, ont été suivies pendant 4 ans. L'incidence d'Alzheimer ou, chez ceux qui avaient déjà le diagnostic d'Alzheimer, la

progression de la maladie (mesurée à partir des données d'institutionnalisation et de mortalité) ont été comparées entre un groupe ayant pris des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine (sartans), un groupe ayant pris un IECA (le lisinopril spécifiquement, étant le produit le plus utilisé et le plus étudié dans cette classe) et un groupe ayant pris d'autres médicaments cardio-vasculaires (autres que les sartans, les IECA ou les statines). Les usagers des sartans présentaient un risque moins élevé de la maladie d'Alzheimer, comparé au lisinopril (HR=0,81; IC à 95% de 0,68 à 0,98; p = 0,016) ou aux autres médicaments cardio-vasculaires (HR= 0,84; IC à 95% de 0,71 à 1,00; p = 0,045). En ce qui concerne la progression de la maladie, les sartans se révélaient significativement supérieurs aux autres médicaments cardio-vasculaires (institutionnalisation: RR= 0,51; IC à 95% de 0,36 à 0,72; p= 0,0001 et décès: RR= 0,83; IC à 95% de 0,71 à 0,97; p =0,022), mais pas au lisinopril. Des analyses complémentaires montrent que l'association d'un sartan et d'un IECA aboutit à des résultats significativement meilleurs que chacun de ces médicaments en monothérapie en ce qui concerne l'incidence de la maladie d'Alzheimer (association versus ARB: RR= 0,71; p < 0,0001 et association versus ACE: RR= 0,45; p < 0,001). En ce qui concerne la progression de la maladie, l'association aboutissait à de meilleurs résultats que la monothérapie avec un IECA (RR= 0,35; p= 0,019) mais ce n'était plus le cas comparé à la monothérapie avec les sartans. Lorsque l'on ne prend pas seulement la démence de type Alzheimer mais toutes les formes de démence comme critères d'évaluation, on observe des résultats forts semblables, mais parfois plus prononcés¹¹.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement de la démence?

Traitement médicamenteux

Mémantine, éventuellement associée à des inhibiteurs de la cholinestérase

Notre texte sur la mémantine dans la Fiche de transparence originale est basé sur une revue Cochrane¹³ qui ne fait pas de distinction entre la mémantine en monothérapie et l'association thérapeutique avec des inhibiteurs de la cholinestérase. Vu les discussions persistantes, entre autres suite aux modifications des règles de remboursement qui ont été annoncées, nous estimons qu'il est important de faire cette distinction, que nous éclaircissons dans ce qui suit. **Ce texte-ci remplace donc le texte sur la mémantine dans la Fiche de transparence originale.**

Les auteurs de la revue Cochrane ont inclus dans leurs analyses des données issues de 8 études dont la durée de traitement variait de 24 à 28 semaines. Les analyses mises en commun n'ont que peu de valeur étant donné la grande hétérogénéité entre les études en ce qui concerne la sévérité de la démence, l'étiologie de la démence et l'administration concomitante d'inhibiteurs de la cholinestérase. Les résultats concernant la mémantine en monothérapie, que ce soit chez les patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère^a, les patients présentant une démence d'Alzheimer légère à modérée^b ou chez les patients présentant une démence vasculaire légère à modérée^c, sont contradictoires. Pour chacun de ces groupes de patients, 2 études sont disponibles qui ont révélé sur un ou plusieurs critères d'évaluation (tests cognitifs, scores ADL, état clinique général, scores au niveau du comportement/de l'humeur) des bénéfices limités mais statistiquement significatifs en faveur de la mémantine, comparé au placebo, mais l'impact clinique n'en est pas clair; tandis que sur d'autres critères d'évaluation, on n'a pas pu démontrer de différences^{a-c}. Il est par ailleurs question de biais de publication¹⁴ en raison de la non-publication d'au moins 2 études négatives sur la mémantine en monothérapie chez des patients présentant une démence d'Alzheimer modérée à sévère, dont les résultats sont entre-temps disponibles via les banques de données d'études en ligne du fabricant ou de la firme d'investigation^f.

L'association de mémantine avec des inhibiteurs de la cholinestérase aboutit toutefois, en cas de démence d'Alzheimer modérée à sévère, à des résultats significativement meilleurs que le placebo sur tous ces critères d'évaluation^d, alors que ce n'est pas le cas chez les patients présentant une démence d'Alzheimer légère à modérée^e (dans les deux cas, sur base d'une seule étude).

En résumé, on peut dire que l'efficacité de la *mémantine en monothérapie* n'est pas suffisamment étayée dans la démence d'Alzheimer et la démence vasculaire. Pour l'association

de mémantine avec un inhibiteur de la cholinestérase, une seule étude livre des preuves en faveur d'un effet favorable limité en cas de démence d'Alzheimer modérée à sévère, dont l'impact clinique est incertain. Aucune de ces études n'a un suivi de plus de 6 mois ou ne rapporte des critères d'évaluation forts tels que la mortalité ou le délai d'institutionnalisation.

Il ressort d'une étude observationnelle récente que l'association d'inhibiteurs de la cholinestérase avec la mémantine retarde significativement l'institutionnalisation, comparé à une monothérapie à base d'inhibiteurs de la cholinestérase¹⁵. Ces derniers retarderaient à leur tour significativement l'institutionnalisation, comparé à l'absence de traitement⁹. Tandis que sur le critère d'évaluation 'mortalité', on ne constate pas de différences entre ces 3 groupes⁹. Les différences démontrées sont étonnamment grandes, n'ont pas été confirmées par d'autres études et sont en nette contradiction avec les données limitées provenant d'études randomisées. Le bénéfice observé dans l'étude observationnelle pourrait entre autres s'expliquer par les grandes différences qui existent entre les deux groupes en ce qui concerne les variables démographiques, la comorbidité, les scores sur divers questionnaires neuropsychiatriques ou concernant les activités de la vie quotidienne, et l'utilisation concomitante de médicaments. Cette étude observationnelle ne permet donc pas de tirer des conclusions solides. Une étude randomisée avec un suivi suffisamment long est nécessaire pour déterminer les effets des inhibiteurs de la cholinestérase et/ou de la mémantine sur des critères d'évaluation tels que le délai d'institutionnalisation et la mortalité¹⁶.

- a. Démence d'Alzheimer modérée à sévère, mémantine en monothérapie: la revue Cochrane trouve 2 études incluant respectivement 252 et 350 participants. Alors que la première étude révèle des différences minimales mais significatives en faveur de la mémantine sur des échelles évaluant l'état clinique général (échelle de 1-7, différence moyenne= 0,30; IC à 95% de 0,02 à 0,58), le fonctionnement cognitif (échelle de 0-100, différence moyenne= 6,10; IC à 95% de 2,99 à 9,21) et les activités de la vie quotidienne (échelle de 0-54, différence moyenne= 2,10; IC à 95% de 0,46 à 3,74), mais pas en ce qui concerne le comportement ou l'humeur; la deuxième étude, qui fut longue à être publiée, ne révélait qu'une différence minimale mais significative sur une échelle évaluant l'état clinique général (échelle de 1-7, différence moyenne= 0,30; IC à 95% de 0,08 à 0,52)¹³.
- b. Démence d'Alzheimer légère à modérée, mémantine en monothérapie: la revue Cochrane trouve 2 études incluant respectivement 470 et 403 participants. La première étude ne révèle pas de différences significatives entre la mémantine et le placebo quel que soit le critère d'évaluation; la deuxième révèle par contre des différences minimales mais significatives en faveur de la mémantine sur des échelles évaluant l'état clinique général (échelle de 1-7; différence moyenne= 0,30; IC à 95% de 0,09 à 0,51), le fonctionnement cognitif (échelle de 0-70, différence moyenne= 1,90; IC à 95% de 0,35 à 3,45) et le comportement/l'humeur (échelle de 0-144, différence moyenne= 3,50; IC à 95% de 0,15 à 6,85)¹³.
- c. Démence vasculaire légère à modérée, mémantine en monothérapie: la revue Cochrane a trouvé 2 études incluant respectivement 579 et 321 participants. Les deux études ne révèlent qu'une différence minimale mais significative sur une échelle évaluant le fonctionnement cognitif (résultats des deux études mis en commun: échelle de 0-70; différence moyenne= 1,85; IC à 95% de 0,88 à 2,83), mais pas en ce qui concerne l'état clinique général, les activités de la vie quotidienne ou le comportement/l'humeur¹³.
- d. Démence d'Alzheimer modérée à sévère, mémantine en association à un inhibiteur de la cholinestérase: la revue Cochrane a trouvé 1 étude incluant 404 participants. Celle-ci a observé des différences minimales mais significatives en faveur de la mémantine sur des échelles évaluant l'état clinique général (échelle de 1-7; différence moyenne= 0,25; IC à 95% de 0,04 à 0,46), le fonctionnement cognitif (échelle de 0-100, différence moyenne= 3,40; IC à 95% de 1,52 à 5-28), les activités de la vie quotidienne (échelle de 0-54, différence moyenne= 1,40; 95%BI: 0,00-2,80) et le comportement/l'humeur (échelle de 0-144, différence moyenne= 3,80; IC à 95% de 1,07 à 6,53)¹³.
- e. Démence d'Alzheimer légère à modérée, mémantine en association à un inhibiteur de la cholinestérase: la revue Cochrane a trouvé 1 étude incluant 432 participants. Celle-ci n'a pas observé de différences significatives entre la mémantine et le placebo sur des échelles évaluant l'état clinique général, le fonctionnement cognitif, les activités de la vie quotidienne et le comportement/l'humeur¹³.
- f. Les auteurs de la revue Cochrane signalent déjà l'existence d'une étude finalisée dont les données n'ont pas été publiées¹³. *Arznei-telegramm* signale peu de temps après l'existence de 3 études non publiées sur la mémantine en monothérapie en cas de démence d'Alzheimer modérée à sévère¹⁴. Les auteurs de la revue Cochrane ont pu obtenir les données de l'une de ces études qu'ils ont intégrées dans leurs analyses, la deuxième étude est l'étude précitée dont ils connaissaient eux aussi l'existence, et la troisième était encore en cours au moment de la publication de la revue Cochrane. Les résultats des deux dernières études sont entre-temps accessibles en ligne dans les registres d'études du fabricant et/ou de la firme d'investigation¹⁴. Les deux études, incluant respectivement 258 et 265 participants, n'ont pas observé de différence entre la mémantine et le placebo sur les critères d'évaluation primaires et secondaires (état général, cognition et ADL)¹⁴.

- g. Les investigateurs ont identifié plus de 1.500 patients Alzheimer provenant de deux banques de données du même centre universitaire. Seuls les 943 patients ayant été suivis pendant plus d'un an ont été inclus dans cette étude de cohorte. Ces patients ont reçu soit un traitement associant un inhibiteur de la cholinestérase avec de la mémantine, soit une monothérapie avec un inhibiteur de la cholinestérase soit un traitement médicamenteux qui n'était pas spécifiquement dirigé contre la maladie d'Alzheimer. Comparé aux patients ayant reçu des inhibiteurs de la cholinestérase en monothérapie, les patients traités par l'association présentaient un risque significativement plus faible d'institutionnalisation pendant la période de suivi (HR= 0,29; IC à 95% de 0,11 à 0,72). A leur tour, les patients ayant reçu des inhibiteurs de la cholinestérase en monothérapie présentaient un risque plus faible d'institutionnalisation que les patients n'ayant pas pris de médicaments anti-Alzheimer (HR= 0,37; IC à 95% de 0,27 à 0,49). On n'a pas observé de différences significatives sur le critère d'évaluation 'mortalité'¹⁵. Il est possible que les résultats soient biaisés par les différences entre les 3 groupes. Dans le groupe n'ayant pas pris de médicaments anti-Alzheimer, le suivi était plus long, les patients avaient un niveau de formation moins élevé, il y avait plus de cas d'hypertension et de cardiopathies. Il y avait de grandes différences entre les groupes étudiés en ce qui concerne les variables démographiques (le niveau de formation, l'âge), la comorbidité (hypertension, cardiopathies, dépression, psychose et agitation), les scores sur divers questionnaires neuropsychiatriques ou concernant les activités de la vie quotidienne, et l'utilisation concomitante de médicaments (suppléments de vitamines, hypolipémiants, acide acétylsalicylique, thérapie hormonale). De nombreux facteurs peuvent donc avoir influencé les résultats. Un commentateur suggère que ces différences pourraient être liées à la classe sociale, au style de vie et/ou à une différence au niveau de l'assistance de ces personnes (aidants proches). Il signale que le choix d'un traitement spécifique n'est pas clairement motivé¹⁶. Il est possible par exemple que les personnes aisées et mieux formées soient mieux assistées, aient plus facilement accès aux soins de santé et prennent des mesures préventives plus précocement, tandis que les personnes moins aisées et moins formées pourraient être moins bien assistées, consulter moins facilement un médecin et être moins enclins à prendre des mesures préventives.

Association de 2 inhibiteurs de la cholinestérase

Nous n'avons pas trouvé d'études ayant examiné l'utilité d'une association de plusieurs inhibiteurs de la cholinestérase dans le traitement de la démence. On ne dispose donc pas de preuves issues d'études contrôlées à ce sujet.

Statines

Il ressort d'une Revue Cochrane¹⁷ qu'il n'existe pas suffisamment de preuves en ce qui concerne les statines dans le traitement de la démence^a.

- a. Cette méta-analyse incluait 3 RCT dont la durée de traitement était de 6 mois au moins (n = 748). Que ce soit sur le ADAS-cog ou sur le MMSE, aucun effet significatif n'a été observé en faveur des statines, comparé au placebo, dans le traitement de la démence¹⁷.

Autres

Dans une mise à jour précédente de la Fiche de transparence, nous avons abordé les résultats positifs d'une étude de petite taille portant sur le *dimébon*, un ancien antihistaminique¹⁸. Ces résultats avaient été accueillis avec un certain scepticisme. Le fabricant annonce aujourd'hui sur son site Web¹⁹ que 2 études phase III de plus grande taille n'ont pas été en mesure de confirmer ces résultats positifs^a. Ces résultats n'ont pas encore été publiés, mais il semblerait que le dimébon puisse être rajouté à la liste des options thérapeutiques non efficaces en cas de démence, liste qui ne cesse de s'allonger²⁰.

Il en est de même pour le *tarenflurbi*^{21,22}, une molécule sélective capable de diminuer le taux du peptide β -amyloïde, pour lequel on avait également trouvé des résultats positifs sur le fonctionnement cognitif chez des patients atteints par la maladie d'Alzheimer dans une étude de phase II, mais ces résultats n'ont pas pu être confirmés dans une étude de phase III plus approfondie^b.

- a. Dans une étude de phase III ayant inclus 598 participants et examiné différentes doses de dimébon, on a constaté après 6 mois autant de régression cognitive et de troubles comportementaux dans le groupe activement traité que dans le groupe placebo. Une deuxième étude incluant 742 participants se focalisait surtout sur les effets indésirables^{19,20}.
- b. Cette grande étude randomisée de phase III, menée en double aveugle et incluant 1.684 participants, n'a pas pu démontrer, après 18 mois, de bénéfice en faveur du tarenflurbi comparé au placebo, ni sur les critères d'évaluation primaires concernant la cognition et les activités de la vie quotidienne, ni sur les autres critères d'évaluation secondaires neuropsychiatriques^{21,22}.

Y a-t-il de nouvelles données concernant le traitement des troubles de comportement liés à démence?

Benzodiazépines

En raison des preuves croissantes concernant les effets indésirables liés aux antipsychotiques chez les personnes âgées démentes, on recherche des alternatives à ces médicaments. Les benzodiazépines à courte durée d'action sont souvent proposés dans ce cas-là. Une revue de la littérature réalisée au Canada n'a trouvé aucune étude ayant comparé les benzodiazépines et les antipsychotiques²³. Des études contrôlées par placebo avec des benzodiazépines dans cette indication font également défaut. L'usage de benzodiazépines dans la prise en charge des troubles comportementaux chez les personnes démentes n'est donc pas étayé par des preuves.

Y a-t-il de nouvelles données concernant les effets indésirables?

Dispositifs transdermiques à base de rivastigmine

Plusieurs autorités, entre autres aux Pays-Bas et au Royaume-Uni, mentionnent de fréquents rapports de surdosages en rivastigmine suite à un usage erroné des dispositifs transdermiques à base de rivastigmine^{24,25}. Les symptômes de surdosage en rivastigmine sont surtout des nausées, des vomissements, de la diarrhée, de l'hypertension et des hallucinations, mais de la bradycardie et/ou une syncope (avec un malaise ou des chutes accidentelles comme conséquences possibles) peuvent également apparaître: ces effets indésirables sont toutefois également assez souvent rapportés lorsque les doses recommandées sont respectées²⁵. Les surdosages étaient le plus souvent dus au fait que l'on avait oublié d'enlever l'ancien dispositif transdermique ou que l'on avait appliqué plusieurs dispositifs en même temps.

Antipsychotiques

Une étude cas-témoins²⁶ chez des personnes âgées diabétiques a constaté que l'usage d'antipsychotiques (aussi bien les antipsychotiques classiques qu'atypiques) était associé à un risque significativement plus élevé d'hospitalisation en raison d'hyperglycémie^a. Ce risque était particulièrement élevé au moment de l'instauration de la thérapie. Une étude cas-témoins ne permet pas d'établir un rapport causal, mais la prudence semble toutefois de mise en cas d'instauration d'un traitement aux antipsychotiques chez des personnes âgées diabétiques. Un commentateur signale que cette étude, en choisissant l'hospitalisation comme critère d'évaluation, ne montre probablement que la partie visible de l'iceberg²⁷. Dans une autre étude observationnelle²⁸ on observe un rapport dose-dépendant entre l'usage d'antipsychotiques (classiques et atypiques) chez les personnes âgées de plus de 65 ans et l'incidence de pneumonie acquise en communauté (PAC)^b. Ici aussi, le risque semble le plus élevé au moment de l'instauration du traitement. La causalité de ce rapport ne peut pas être évaluée dans une étude observationnelle; de nombreux facteurs peuvent avoir influencé les résultats. Une vigilance particulière semble pourtant de mise dans ces cas précis.

- a. Dans une cohorte de plus de 13.000 patients âgés diabétiques (66 ans et plus; âge moyen 78 ans) et ayant déjà utilisé des antipsychotiques auparavant, 1.515 hospitalisations ont eu lieu en raison d'hyperglycémie. L'usage actuel d'antipsychotiques était associé à un risque significativement plus élevé d'hospitalisation en raison d'hyperglycémie, comparé à l'usage antérieur (datant de plus de 6 mois (RR= 1,50; IC à 95% de 1,29 à 1,74). Chez les patients ayant utilisé des antipsychotiques pour la première fois, le RR était 8 à 15 fois plus élevé que chez les patients ne prenant pas d'antipsychotiques. C'était le cas aussi bien pour les antipsychotiques classiques qu'atypiques, même si le nombre de patients traités par des antipsychotiques classiques était très limité dans cette étude. On n'a pas observé de différences en fonction du traitement sous-jacent contre le diabète (antidiabétiques oraux, insuline ou absence de traitement)²⁶.
- b. Dans cette cohorte de plus de 2.500 personnes âgées de plus de 65 ans et ayant utilisé des antipsychotiques auparavant, on a constaté 258 cas de pneumonie acquise en communauté (PAC). L'incidence de PAC était significativement plus élevée lors de l'usage actuel d'antipsychotiques, comparé à l'absence d'usage. C'était le cas aussi bien pour les antipsychotiques classiques (OR= 1,76; IC à 95% de 1,22 à 2,53) que pour les antipsychotiques atypiques (OR= 2,61; IC à 95% de 1,48 à 4,61)²⁸.

Références

1. Mitchell SL, Teno JM, Kiely DK et al. The clinical course of advanced dementia. *N Engl J Med* 2009;361:1529-38.
2. Daviglius ML, Bell CC, Berrettini W et al. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference Statement: Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. *NIH Consens State Sci Statements*. 2010 Apr 26–28;27:1–27. <http://consensus.nih.gov/2010/alzstatement.htm>. Ook gepubliceerd in *Ann Intern Med* 2010;153:176-81.
3. Williams JW, Plassman BL, Burke J et al. Preventing Alzheimer's Disease and Cognitive Decline. Evidence Report/Technology Assessment No. 193. (Prepared by the Duke Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS 290-2007-10066-I.) AHRQ Publication No. 10-E005. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2010. <http://www.ahrq.gov/clinic/tp/alzcoftp.htm>. Lezing beperkt tot Executive summary (p. 1-10).
4. Plassman BL, Williams JW, Burke JR et al. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med* 2010;153:182-93.
5. Gu Y, Nieves JW, Stern Y et al. Food combination and Alzheimer disease risk. A protective diet. *Arch Neurol* 2010;67:699-706.
6. Dangour AD, Allen E, Elbourne D et al. Effect of 2-y n-3 long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation on cognitive function in older people: a randomized, double-blind, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1725-32.
7. Liu-Ambrose T, Nagamatsu LS, Graf P et al. Resistance training and executive functions: a 12-month randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:170-8.
8. Etgen T, Sander D, Huntgeburth U et al. Physical activity and incident cognitive impairment in elderly persons: the INVADE study. *Arch Intern Med* 2010;170:186-93.
9. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-62.
10. Snitz BE, O'Meara ES, Carlson MC et al. Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults. *JAMA* 2009;302:2663-70.
11. Li N, Lee A, Whitmer RA et al. Use of angiotensin receptor blockers and risk of dementia in a predominantly male population: prospective cohort analysis. *BMJ* 2010;340:b5465.
12. Kehoe P. Angiotensin receptor blockers associated with decreased incidence and progression of dementia in older men with cardiovascular disease. *Evid Based Ment Health* 2010;13:75.
13. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5.
14. Anonymous. Memantin (Axura, Ebixa) bei Morbus Alzheimer: Negativdaten unterdrückt. *Arzneitelegramm* 2007;38:59.
15. Lopez OL, Becker JT, Wahed AS et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-7.
16. Chevalier P; Mémantine+inhibiteur des cholinestérasés pour la maladie d'Alzheimer? *Minerva* 2010;9:64. Comment on: Lopez OL, Becker JT, Wahed AS et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600-7.
17. McGuinness B, O'Hare J, Craig D et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 8. Art. No.: CD007514. DOI: 10.1002/14651858.CD007514.pub2.

18. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372: 207-15.
19. Medivation Inc. Pfizer And Medivation Announce Results From Two Phase 3 Studies In Dimebon (latrepirdine) Alzheimer's Disease Clinical Development Program. <http://investors.medivation.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=448818>.
20. Kievits F. Dimebon geen wondermiddel bij Alzheimer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:576.
21. Green RC, Schneider LS, Amato DA et al. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:2557-64.
22. Scheltens P. Nog steeds geen pil voor Alzheimer. *Ned Tijdschr Geneesk* 2010;154:735.
23. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Short-acting Benzodiazepines versus other Strategies for the Management of Agitation in Older Patients: Clinical Effectiveness and Guidelines. http://www.cadth.ca/media/pdf/k0209_managing_agitation_older_patients_htis_1-5.pdf.
24. Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA), Commission on Human Medicines (CHM). Rivastigmine (Exelon) transdermal patch: risk of medication errors. *Drug Safety Update* 2010;3(11):2-3. www.mhra.gov.uk
25. Bijl D. Medicatiefouten en onjuist gebruik Exelonpleisters. *Geneesmiddelenbulletin* 2010;7:84.
26. Lipscombe LL, Lévesque L, Gruneir A et al. Antipsychotic drugs and hyperglycemia in older patients with diabetes. *Arch Intern Med* 2009;169:1282-9.
27. Bijl D. Antipsychotica en hyperglykemie bij ouderen met diabetes. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:113-4.
28. Trifirò G, Gambassi G, Sen EF et al. Association of community-acquired pneumonia with antipsychotic drug use in elderly patients. *Ann Intern Med* 2010;152:418-25.

Traitement médicamenteux de la démence : mise à jour 2009

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2009

Y a-t-il de nouvelles données épidémiologiques?

Il ressort d'une étude de cohorte que l'usage chronique de médicaments à propriétés anticholinergiques, tels que certains antidépresseurs, anti-épileptiques ou antispasmodiques, augmenterait le risque de détérioration cognitive et de démence^a. Il est conseillé d'utiliser ces classes de médicaments avec beaucoup de prudence, surtout chez les personnes très âgées.

- a. Cohorte de 6.912 hommes et femmes de 65 ans et plus; suivi sur 4 ans. On a comparé les patients utilisant en continu des anticholinergiques avec ceux qui n'en utilisaient pas. Il s'agissait principalement d'antidépresseurs, d'antispasmodiques (urinaires et gastro-intestinaux) et d'anti-épileptiques à propriétés anticholinergiques. Chez les usagers chroniques d'anticholinergiques, on a constaté un risque de détérioration cognitive jusqu'à 2 fois supérieur. L'usage chronique d'anticholinergiques était également associé à un risque accru de démence (hazard ratio=1,65; IC à 95% 1,00-2,73), mais pas chez les personnes qui avaient arrêté d'en prendre dans le courant de l'étude¹.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux dans le syndrome démentiel?

Des mesures de soutien qui empêchent les aidants proches d'être surchargés ou de faire une dépression, diminuent les chances de placement en maison de repos (OR= 0,6; IC à 95% 0,43-0,99) et retardent l'institutionnalisation (différence de 5 mois en moyenne). Toutes les interventions de soutien ne se sont pas avérées efficaces; les études dans lesquelles les aidants proches étaient activement impliqués dans le choix du traitement, se sont avérées les plus réussies^a.

- a. Méta-analyse de 13 études, dont 10 RCT incluant au total 9.043 patients. L'étude se pose la question de savoir si les programmes de soutien non médicamenteux du patient et de l'aidant proche sont susceptibles de retarder l'institutionnalisation^{2,3}.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux du syndrome démentiel?

La **rivastigmine** sous forme de dispositif transdermique libérant 9,5 mg/24 h est aussi efficace que la rivastigmine par voie orale à raison de 6-12 mg/jour, et est associée à une incidence plus faible d'effets indésirables gastro-intestinaux^a. La rivastigmine sous forme de dispositif transdermique libérant 9,5 mg/24 h est aussi efficace que la rivastigmine sous forme de dispositif transdermique libérant des doses plus élevées (17,4 mg/24 h), et est associée à une incidence plus faible d'effets indésirables gastro-intestinaux^b. Il n'y a pas de différences significatives entre les deux formes d'administration en ce qui concerne les effets indésirables graves et la mortalité totale^{a,b}.

- a. RCT avec 501 patients présentant des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer; durée de l'étude: 24 semaines. La rivastigmine sous forme de dispositif transdermique libérant 9,5 mg/24 h a été comparée à l'administration orale de rivastigmine à raison de 6-12 mg deux fois par jour. Il n'y avait pas de différences significatives entre les deux formes d'administration en ce qui concerne l'échelle ADAS-Cog, ADCS-ADL, NPI-12, MMSE, l'impression générale de changement, les effets indésirables graves, la mortalité totale. On rapporte moins d'effets indésirables gastro-intestinaux chez les patients traités par le dispositif transdermique⁴.
- b. Dans la même étude, la rivastigmine sous forme de dispositif transdermique libérant 17,4 mg/24 h a été comparée au dispositif transdermique cité plus haut libérant 9,5 mg/24 h, chez 510 patients présentant des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Il n'y avait pas de différences

significatives entre les deux dosages en ce qui concerne l'échelle ADAS-Cog, ADCS-ADL, NPI-12, MMSE, l'impression générale de changement, les effets indésirables graves, la mortalité totale. Le dispositif transdermique à doses plus élevées était associé à davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux⁴.

La **galantamine** n'avait pas encore été étudiée chez les patients présentant une forme sévère de la maladie d'Alzheimer. Dans une RCT récente, on a observé un effet modeste (5 points sur une échelle de 1-100) sur le fonctionnement cognitif, mais pas sur les activités de la vie quotidienne (ADL)^a. La galantamine n'est pas enregistrée pour le traitement des formes sévères de la maladie d'Alzheimer.

- a. Une RCT en double aveugle menée auprès de 407 patients âgés de 84 ans ou plus, présentant une forme sévère de la maladie d'Alzheimer (score SIB lors de l'inclusion : 67 sur une échelle de 1-100). Ces patients, placés en maison de repos, ont été randomisés entre de la galantamine jusqu'à 24 mg/jour et un placebo. Après 6 mois de traitement, le score SIB s'était amélioré de 1,9 points dans le groupe traité par la galantamine et s'était dégradé de 3,0 points dans le groupe placebo, une différence statistiquement significative. On n'a pas trouvé d'effet sur l'échelle MDS-ADL. Il n'y avait pas de différences significatives en ce qui concerne l'incidence d'effets indésirables⁵.

On a étudié l'effet sur les fonctions cognitives de la **thérapie de substitution hormonale** à base d'estrogènes conjugués, éventuellement associés à des progestatifs, chez des femmes ménopausées ayant la maladie d'Alzheimer. L'usage en est déconseillé : on n'a pas constaté de bénéfice et il se pourrait même que la thérapie de substitution hormonale ait un impact négatif sur certains aspects du fonctionnement cognitif^a.

- a. Méta-analyse de 7 RCT incluant au total 351 femmes ménopausées ayant la maladie d'Alzheimer. Il s'agissait pour la plupart d'études menées avec des estrogènes conjugués administrés à raison de 0,625 mg à 1,25 mg par jour, mais la méta-analyse incluait également des études menées avec des estroprogestatifs; durée des études : 2 mois à 1 an. On n'a pas trouvé d'effet significatif de la thérapie de substitution hormonale sur divers aspects du fonctionnement cognitif. Dans 2 études, selon l'avis global du médecin, l'état des femmes traitées par la thérapie de substitution hormonale s'était même dégradé après 12 mois (score CDR: DMP=0,35; IC à 95% 0,01-0,69)⁶.

Il ressortait d'une revue Cochrane antérieure que le médicament chinois **huperzine A** pourrait être efficace dans la maladie d'Alzheimer. Dans une RCT de petite taille menée chez des patients présentant une démence vasculaire, ce médicament n'était associé à aucun effet⁷.

Une mise à jour récente d'une revue Cochrane inclut 3 RCT avec des patients présentant des troubles cognitifs, et ne trouve pas d'effet avec l'administration d'**acide folique**, associé ou non à de la vitamine B12, sur le fonctionnement cognitif⁸. Dans une RCT supplémentaire avec des patients présentant des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, sans hyperhomocystéinémie, on n'a pas non plus trouvé d'effet avec des doses élevées de suppléments de vitamine B (acide folique + vitamine B6 et B12) sur l'échelle ADAS-cog⁹.

Acide acétylsalicylique

Dans une étude portant sur 300 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, aucune différence significative n'a été constatée entre le placebo et l'acide acétylsalicylique (75 mg par jour) en ce qui concerne les fonctions cognitives et les activités de la vie journalière (ADL) après un traitement d'une durée de 3 ans. Un nombre significativement plus important d'effets indésirables graves, surtout des hémorragies, a toutefois été rapporté avec l'acide acétylsalicylique, par rapport au placebo^a. Une mise à jour récente (2008) d'une revue Cochrane sur le traitement de la démence vasculaire par l'acide acétylsalicylique n'a toujours pas trouvé d'étude randomisée rigoureuse dans cette indication¹².

- a. Cette étude incluait 310 personnes âgées (âge moyen: 75 ans) ayant la maladie d'Alzheimer sans indication éventuelle ou sans contre-indication certaine de l'acide acétylsalicylique. Les participants étaient randomisés entre un groupe prenant de l'acide acétylsalicylique à 75 mg une fois par jour et entre un groupe évitant d'en prendre. Trois ans après la randomisation, il n'y a pas de différence significative au niveau des critères d'évaluation primaires: fonctionnement cognitif (mesuré sur l'échelle MMSE) et activités de la vie quotidienne (mesuré sur l'échelle BADLS). On n'a pas non plus observé de différences significatives au niveau des critères d'évaluation secondaires (comportement, charge pour le proche-soignant, temps précédant le placement dans une maison de repos et de soins). Après 12 semaines déjà, il n'était pas clair pour 10% des participants s'ils suivaient correctement leur traitement; après 3 ans, c'est le cas pour un quart des participants. Il n'est pas clair non plus à quelle population (en intention de traiter, par protocole) se rapportent les résultats rapportés. Il n'y avait pas de différence significative dans la fréquence d'apparition des effets indésirables, mais le nombre d'effets indésirables graves était significativement plus élevé dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique ($p = 0,02$). Ainsi, le nombre d'hémorragies graves était significativement plus grand (avec nécessité d'hospitalisation ou issue fatale) dans le groupe traité par l'acide acétylsalicylique (RR 4,4; IC à 95% 1,5-12,8; $p = 0,007$)^{10,11}.

Ginkgo biloba

La place de *Ginkgo biloba* dans le *traitement* de la démence reste incertaine. La mise à jour d'une revue Cochrane ne trouve toujours pas de preuves suffisantes en faveur de l'efficacité de *Ginkgo biloba* dans cette indication¹³.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement des troubles du comportement en cas de démence?

Antipsychotiques

Depuis quelques années, on met en garde contre l'utilisation d'*antipsychotiques*, aussi bien classiques que plus récents, chez les personnes démentes; leur efficacité et surtout leur innocuité dans le traitement des troubles du comportement chez les personnes démentes, font l'objet de discussions, étant donné la mortalité plus élevée observée chez les patients déments traités par des antipsychotiques. Le suivi à long terme des données concernant la mortalité, provenant de l'étude DART-AD, une étude à propos de l'arrêt des antipsychotiques, a été publié cette année. L'étude initiale a constaté une tendance à une mortalité plus élevée 12 mois après la randomisation (poursuite ou arrêt du traitement par antipsychotiques), chez les personnes qui continuaient à prendre leur antipsychotique^a. Cette tendance s'est poursuivie au cours du suivi ultérieur et elle est devenue statistiquement significative après un suivi de 3 ans. Le taux d'abandon était cependant élevé et les données concernant l'utilisation d'antipsychotiques après la phase de traitement de 12 mois sont limitées. L'utilisation d'antipsychotiques dans le traitement des troubles du comportement chez les personnes démentes doit être limitée, par exemple au traitement de la confusion aiguë. En tout cas, ils ne peuvent être utilisés qu'à faibles doses et pendant une période aussi courte que possible¹⁷.

- a. Dans cette étude en double aveugle, contrôlée par placebo, 165 patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et suivant depuis au moins 3 mois un traitement avec des antipsychotiques atypiques ou classiques, étaient randomisés entre soit la poursuite du traitement existant à base d'antipsychotiques, soit l'arrêt de ce traitement (passage à un placebo). En fin de compte, seuls 64 participants ont débuté dans les deux groupes. Le traitement durait 12 mois, un suivi était assuré jusqu'à au moins 2 ans après l'inclusion dans l'étude. Le critère d'évaluation primaire était la mortalité après 12 mois, après une analyse en intention de traiter modifiée (seulement sur base des patients qui ont effectivement débuté le traitement). Après 12 mois, la différence de survie dans les deux groupes n'était pas significative : 70% dans le groupe traité par des antipsychotiques contre 77% dans le groupe placebo (les auteurs eux-mêmes n'ont pas rapporté de test statistique, ceci a été calculé par les auteurs d'un commentaire¹⁵). La différence de survie augmentait cependant: 46% contre 71% après 2 ans et 30% contre 59% après 3 ans. Cette tendance était significative (HR 0,58; IC à 95%: 0,35-0,95; $p = 0,03$). Les résultats de l'analyse en intention de traiter connaissaient une évolution comparable. Après 12 mois, seule environ la moitié des patients continuait à suivre le traitement débuté. Ce nombre diminuait encore davantage durant la phase de suivi. Il y a peu de données concernant les traitements suivis dans les deux groupes après la première année de l'étude. Les seules données rapportées mentionnent un usage d'antipsychotiques durant en moyenne 25.1 mois dans le groupe traité, et le fait que seuls 7 participants du groupe placebo avaient de nouveau reçu un antipsychotique après les 12 premiers mois. Ce taux d'abandon croissant et l'enregistrement lacunaire du traitement suivi après les 12 premiers mois de l'étude, font que les résultats doivent être interprétés avec la prudence requise^{14,15}.

Inhibiteurs de la cholinestérase

Selon une nouvelle revue Cochrane, la **rivastigmine** par voie orale n'est pas plus efficace que le placebo dans la diminution des problèmes neuropsychiatriques chez les patients présentant la maladie d'Alzheimer^a.

- a. Deux RCT incluant au total 744 patients; durée des études : 12-24 semaines. On n'a pas trouvé de différence significative entre la rivastigmine à 6-12 mg/j et le placebo au niveau du score NPI-12¹⁸.

Anti-épileptiques

Une mise à jour récente de la revue Cochrane inclut 5 RCT et ne trouve pas d'effet avec le **valproate** sur l'agitation chez les patients déments. Les patients traités par le valproate présentent plus fréquemment des effets indésirables : chutes, infections, troubles gastro-intestinaux¹⁹.

Divers

Il ressort d'une étude de très petite taille que le dronabinol, un cannabinoïde, n'a pas d'effet sur les troubles du comportement en cas de démence²⁰. Plusieurs études portant sur les cannabinoïdes sont actuellement en cours.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant la prévention de la démence?

Inhibiteurs de la cholinestérase

Dans une étude chez des patients présentant des troubles cognitifs légers, le **donépézil** ne s'avère pas efficace, durant 48 semaines, pour lutter contre la détérioration cognitive et fonctionnelle. La progression vers la démence ne faisait pas l'objet de cette étude^a.

- a. RCT en double aveugle portant sur 821 patients présentant des troubles cognitifs légers; durée de l'étude: 48 semaines. Les patients étaient randomisés entre le donépézil à 5-10 mg/ et un placebo. Les investigateurs ont déterminé au préalable que la supériorité du donépézil ne serait démontrée que si le produit s'avérait supérieur au niveau des deux critères d'évaluation primaires (l'échelle ADAS-cog et CDR-SB, un test examinant à la fois la cognition et le fonctionnement). On a relevé une différence statistiquement significative mais cliniquement insignifiante sur l'échelle ADAS-cog en faveur du donépézil (1 point sur un score de 89 points). En ce qui concerne l'échelle CDR-SB, on n'a pas trouvé de différence significative entre le donépézil et le placebo^{21,22}.

Antihypertenseurs

Les RCT n'ont pas pu démontrer d'effet préventif avec les antihypertenseurs sur la démence. Dans une étude de cohorte récente, on n'a pas pu démontrer de différence entre les IECA et les autres antihypertenseurs en ce qui concerne la détérioration cognitive²³.

Statines

Une revue Cochrane récente réunit les résultats de l'étude Heart Protection et de l'étude PROSPER et constate que les statines n'ont pas d'effet sur la prévention de la démence chez une population plus âgée présentant des affections cardio-vasculaires^a. Les résultats de ces études randomisées contredisent les résultats d'études épidémiologiques récentes antérieures, où on observe bien un effet protecteur avec les statines sur la maladie d'Alzheimer^b.

- a. Méta-analyse de 2 RCT portant au total sur 26.340 patients. Les études incluses, à savoir la Heart Protection Study avec la simvastatine et l'étude PROSPER avec la pravastatine, étudient le rôle des statines dans la prévention cardio-vasculaire; mais on y évalue également la cognition. La population étudiée était constituée de personnes âgées à risque cardio-vasculaire accru; durée des études : 3-5 ans. Aucune des deux études n'a trouvé un effet avec les statines au niveau cognitif²⁴.
- b. Etude prospective auprès de 6.992 personnes non démentes pendant 9 ans; âge moyen au moment de l'inclusion: 55 ans (étude Rotterdam). Il en ressort que le risque de la maladie d'Alzheimer est moins grand chez les personnes traitées par des statines que chez celles qui n'en ont jamais utilisées: hazard ratio= 0,57; IC à 95% 0,37-0,90. Pour les autres médicaments diminuant le cholestérol, on n'a pas trouvé d'effet^{25,26}.

Vitamines

Une mise à jour récente d'une revue Cochrane inclut 3 études menées chez des personnes en bonne santé sans troubles cognitifs et sans hyperhomocystéinémie, et n'a pas trouvé d'effet avec l'acide folique, éventuellement associé à de la vitamine B12, sur les fonctions cognitives. Par contre, dans une étude menée chez des personnes âgées présentant une hyperhomocystéinémie, on a constaté un effet avec l'administration quotidienne d'acide folique pendant 3 ans sur certains aspects du fonctionnement cognitif (étude FACIT)²⁷.

Ginkgo biloba

Une grande étude américaine randomisée, contrôlée par placebo, a examiné l'efficacité de Ginkgo biloba [120 mg d'extrait standardisé (EGb 761, tel que disponible en Belgique aussi) deux fois par jour] dans la *prévention* de la démence. Après un suivi de 6,1 ans en moyenne, aucune différence significative n'a été constatée entre les deux groupes en ce qui concerne l'incidence de la démence en général, et de la maladie d'Alzheimer en particulier^a. Certains commentateurs signalent toutefois que des atteintes neurologiques sont souvent constatées bien avant les symptômes de la démence liée à la maladie d'Alzheimer^{29,30}.

- a. Cette étude incluait 3.069 personnes, âgées de plus de 75 ans et ayant des fonctions cognitives normales (n = 2.587) ou présentant un déficit cognitif léger (*mild cognitive impairment*) (n = 482). Ces personnes ont été suivies durant en moyenne 6,1 ans, tous les 6 mois. L'incidence de la démence était de 3,3 sur 100 années-personnes dans le groupe « Ginkgo » et de 2,9 sur 100 années-personnes dans le groupe placebo (HR= 1,12; IC à 95% 0,94-1,33; p = 0,21). L'effet du Ginkgo sur la démence liée à la maladie d'Alzheimer en particulier n'était pas significatif (HR= 1.16, IC à 95% 0.97-1.39; p = 0.11). On a toutefois constaté un effet préventif du Ginkgo biloba sur l'apparition de démence vasculaire (HR= 0,41; IC à 95% 0,17-0,98; p = 0,05), mais la pertinence en est incertaine, vu le faible nombre de diagnostics de démence vasculaire (24 au total). Il n'y avait pas non plus de différence significative au niveau de la fréquence et de la nature des effets indésirables. On remarquera toutefois que dans le groupe « Ginkgo biloba », le nombre d'hémorragies cérébrales était deux fois plus grand que dans le groupe placebo, mais cette différence n'était pas significative vu le faible nombre d'accidents (16 dans le groupe « Ginkgo biloba » contre 8 dans le groupe placebo, p = 0,12)²⁸.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les effets indésirables?

On sait que les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent provoquer une bradycardie et une syncope. Il ressort d'une étude de cohorte que le traitement par des inhibiteurs de la cholinestérase n'induit pas seulement un plus grand nombre d'hospitalisations suite à une syncope ou une bradycardie, mais qu'il augmente également l'incidence de fractures de la hanche et la nécessité d'implanter un stimulateur cardiaque permanent^a.

- a. Cohorte de 81.302 personnes âgées démentes vivant en communauté; on compare les patients traités par des inhibiteurs de la cholinestérase au groupe-témoin de patients déments non traités. L'étude recherchait spécifiquement les apparitions de syncopes et les problèmes s'y rapportant. Chez les patients traités par des inhibiteurs de la cholinestérase, on a constaté une incidence plus élevée d'hospitalisations en raison d'une syncope (hazard ratio= 1,76; IC à 95% 1,57-1,98). Le nombre d'hospitalisations en raison d'une bradycardie (HR= 1,69; IC à 95% 1,32-2,15), la nécessité d'implanter un stimulateur cardiaque permanent (HR= 1,49; IC à 95% 1,12-2,00) et le nombre de fractures de la hanche (HR= 1,18; IC à 95% 1,04-1,34) étaient également significativement plus élevés³¹.

Références

1. Carrière I, Fourrier-Reglat A, Dartigues JF, et al. Drugs with anticholinergic properties, cognitive decline, and dementia in an elderly general population. *Arch Int Med* 2009;169:1317-24.
2. Hulstaert F, Thiry N, Eysen M, Vrijens F. Interventions pharmaceutiques et non pharmaceutiques dans la maladie d'Alzheimer: une évaluation rapide. Health technology Assessment (HTA). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE): 2009. KCE reports 111B.
3. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, Adang E, Wollersheim H, Grol R, et al. Effectiveness of nonpharmacological Interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:1116-28.
4. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.pub2.
5. Burns A, Bernabei R, Bullock R, et al. Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Lancet Neurol* 2009;8:39-47.
6. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003799. DOI: 10.1002/14651858.CD003799.pub2.
7. Hao Z, Liu M, Liu Z, Lv D. Huperzine A for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007365. DOI: 10.1002/14651858.CD007365.pub2.
8. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004514. DOI: 10.1002/14651858.CD004514.pub2.
9. Aisen PS, Schneider LS, Sano M, et al. High-dose B vitamin supplementation and cognitive decline in Alzheimer disease. *JAMA* 2008;300:1774-83.
10. AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomized open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-49.
11. Michiels B. Aspirine pour la maladie d'Alzheimer (étude AD 2000). *Minerva* 2008;7:126. Comment on: AD2000 Collaborative Group. Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomized open-label trial. *Lancet Neurol* 2008;7:41-49.
12. Rands G; Orrell M, Spector AE. Aspirin for vascular dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art No.: CD001296. DOI: 10.1002/14651858.CD001296.
13. Birks j, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub3.
14. Ballard C, Hanney ML, Thedoulou M, Douglas S, McShane R et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-157.
15. Hirsch C. Continued use of antipsychotic drugs increased long-term mortality in patients with Alzheimer disease. *Evid Based Med* 2009;14:115. Comment on: Ballard C, Hanney ML, Thedoulou M, Douglas S, McShane R et al. The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2009;8:151-157.
16. Bijl D. Antipsychotica bij dementie: verhoogd risico van mortaliteit. *Geneesmiddelenbulletin* 2009;43:82-3.

17. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Antipsychotiques: données récentes concernant leur efficacité et leurs effets indésirables. *Folia Pharmacotherapeutica* 2009;36:46-48.
18. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.pub2.
19. Lonergan E, Luxenberg J. Valproate preparations for agitation in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD003945. DOI: 10.1002/14651858.CD003945.pub3.
20. Krishnan S, Cairns R, Howard R. Cannabinoids for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD007204. DOI: 10.1002/14651858.CD007204.pub2.
21. Brett SA. Is donepezil effective for mild cognitive impairment? *Journal Watch* may 14, 2009. Comment on: Doody RS, Ferris SH, Salloway S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2009;72:1555-61.
22. Doody RS, Ferris SH, Salloway S, et al. Donepezil treatment of patients with MCI: a 48-week randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2009;72:1555-61.
23. Sink KM, Leng X, Williamson J, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and cognitive decline in older adults with hypertension. *JAMA* 2009;169:1195-202.
24. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Passmore P. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 2. Art. No.: CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.pub2.
25. Marshall GA. Statins and risk for Alzheimer disease. *Journal Watch Neurology* March 17, 2009. Comment on: Haag MD, Hofman A, Koudstaal L, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. *The Rotterdam Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13-7.
26. Haag MD, Hofman A, Koudstaal L, et al. Statins are associated with a reduced risk of Alzheimer disease regardless of lipophilicity. *The Rotterdam Study. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:13-7.
27. Malouf R, Grimley Evans J. Folic acid with or without vitamin B12 for the prevention and treatment of healthy elderly and demented people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 4. Art. No.: CD004514. DOI: 10.1002/14651858.CD004514.pub2.
28. DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-2262.
29. Hoerr R. Ginkgo biloba does not reduce incidence of dementia in elderly people. *Evid Based Ment Health* 2009;12:85. Comment on: DeKosky ST, Williamson JD, Fitzpatrick AL, Kronmal RA, Ives DG et al. Ginkgo biloba for prevention of dementia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008;300:2253-2262.
30. Schnieder LS. Ginkgo biloba extract and preventing Alzheimer disease. *JAMA* 2008;300:2306-2308.
31. Gill SS, Anderson GM, Fischer HD, et al. Syncope and its consequences in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. *Arch Int Med* 2009;169:867-73.

Traitement médicamenteux de la démence : mise à jour 2008

Date de recherche jusqu'au 1er octobre 2008

Epidémiologie

Plusieurs médicaments peuvent provoquer un syndrome démentiel. Des études françaises de pharmacovigilance ont identifié les médicaments psychotropes suivants comme constituant un risque accru significatif: le valproate, le trihexyphénidyle (Artane®), le lithium, la buprénorphine, les ISSR, les hypnotiques (tels que le zolpidem), les benzodiazépines et les neuroleptiques (tels que les phénothiazines). Quelques médicaments non psychotropes ont également montré un risque accru: l'interféron alpha, la vancomycine et l'allopurinol. Les résultats de ces études doivent être interprétés avec prudence étant donné qu'il s'agit de données provenant de l'enregistrement de cas. Il faut en tout cas tenir compte de la possibilité d'une cause médicamenteuse lors de l'apparition de signes de démence¹. Les anticholinergiques peuvent, en raison de leur effets centraux, contribuer à une détérioration cognitive et un délire, et aggraver les problèmes cognitifs chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer².

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux?

Non médicamenteux

Vu le manque d'études de qualité, une revue Cochrane récente n'a pas trouvé suffisamment de preuves pour pouvoir se prononcer sur l'utilité de l'activité physique chez les personnes démentes³.

Soutien de l'entourage

Une revue systématique de 62 études (dont 10 seulement étaient randomisées et de qualité suffisante) a relevé comme stratégies efficaces: des sessions individuelles de thérapie comportementale (minimum 6) pour les proches-soignants (recommandation de grade A) ainsi que des sessions collectives ou individuelles à propos des stratégies d'ajustement (stratégies de coping) pour les proches-soignants (grade B). Ces stratégies augmentent la capacité à faire face chez les proches-soignants et diminuent le nombre de dépressions parmi ceux-ci. Il y avait également suffisamment de données prouvant que les interventions strictement éducatives n'étaient pas efficaces (grade B)⁴.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux?

Inhibiteurs des cholinestérases et mémantine

Une méta-analyse approfondie⁵ et la directive clinique de l'American College of Physicians et the American Academy of Family Physicians qui en découle⁶ n'apportent pas de nouveaux éléments en ce qui concerne le traitement de la démence par des inhibiteurs des cholinestérases et la mémantine, et alimentent la discussion qui s'interroge sur la pertinence clinique de l'effet statistiquement significatif observé sur l'échelle ADAS-cog. Les résultats rejoignent tout à fait le contenu de la Fiche de transparence.

Nouveaux médicaments

Dimébon

Une RCT récente a examiné l'effet du dimébon (un ancien antihistaminique non sélectif, non commercialisé en Belgique) auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La molécule a un faible effet inhibiteur sur les cholinestérasés et bloque légèrement les récepteurs NMDA. Un effet neuroprotecteur sur des modèles de maladies neurodégénératives a également été démontré avec le dimébon. Les premiers résultats de l'étude réalisée par le fabricant en Russie semblent prometteurs^a. Pour tous les critères d'évaluation liés à la démence (fonctions cognitives, symptômes neuropsychiatriques et activités de la vie quotidienne), le dimébon s'avérait significativement supérieur au placebo. Il n'existe pas de données concernant l'effet sur la durée avant l'institutionnalisation, la qualité de vie ou la mortalité. Les effets indésirables étaient limités. L'étude présente toutefois des défauts méthodologiques. Des études indépendantes plus approfondies examinant l'efficacité et l'innocuité au sein de cette population et portant sur de plus grands groupes d'études sont nécessaires.

- a. Dans cette RCT en double aveugle, contrôlée par placebo (183 patients, suivi de 26 semaines avec prolongation possible jusqu'à 52 semaines), le dimébon à raison de 20 mg 3 fois par jour, a été comparé au placebo. Après 26 semaines, des différences significatives ont été observées en faveur du dimébon par rapport au placebo en ce qui concerne les scores sur l'échelle ADAS-cog (différence moyenne -4,0 ($p < 0,0001$)), MMSE (différence moyenne 2,2 ($p < 0,0001$)), ADCS-ADL (différence moyenne 3,4 ($p = 0,002$)), NPI (différence moyenne -3,6 ($p = 0,006$)) et CIBIC-plus (différence moyenne 0,6 ($p < 0,0001$)). Les différences entre le dimébon et le placebo restaient significatives après 52 semaines de traitement. On remarquera que par rapport à la baseline, on observe avec le dimébon un effet positif sur les fonctions cognitives qui se maintient même après 52 semaines de traitement (score ADAS-cog après 26 semaines par rapport à la baseline: -1,9; après 52 semaines: -0,9 ($p < 0,0001$ aux deux moments)). Aucun effet indésirable grave n'a été constaté avec le dimébon. Une sécheresse de la bouche (14% vs 1%) et des symptômes dépressifs légers (14% vs 5%) étaient nettement plus présents dans le groupe dimébon⁷.

Des remarques méthodologiques importantes doivent toutefois être formulées à propos de cette étude. Le dimébon a uniquement été comparé au placebo (pas à d'autres médicaments contre la maladie d'Alzheimer ni à des mesures non pharmacologiques), et la posologie utilisée avait été déterminée de façon arbitraire. Les résultats ont pu être faussés par l'absence de soins individuels aux patients déments en Russie par une régression plus importante que prévue dans le groupe placebo.

Etanercept

Des médicaments anti-TNF ont également été testés chez des personnes démentes, sur base de la théorie de l'inflammation. Sur base de quelques rapports de cas qui mentionnaient un effet bénéfique, l'étaanercept a même été annoncé comme étant le nouveau produit miracle contre la maladie d'Alzheimer⁸. Ces résultats n'ont pas été corroborés jusqu'à présent dans des études randomisées.

Huperzine A

Le médicament chinois huperzine A (alcaloïde naturel, extrait de l'*Hyperzia serrata* de la famille des lycopodes) est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et a en outre des effets protecteurs contre le stress oxydatif. Il est pour cette raison testé en Chine comme médicament contre la maladie d'Alzheimer. Selon une revue Cochrane récente, l'huperzine A semblait avoir des effets positifs sur les fonctions cognitives, l'état général, le fonctionnement général et les problèmes du comportement chez des personnes démentes. On n'a pas observé de différence significative entre l'huperzine A et le placebo au niveau des effets indésirables. Il n'existe pas suffisamment de preuves pour pouvoir émettre une recommandation concernant la place de ce médicament dans le traitement de la démence^a. Davantage d'études avec un plus long suivi sur l'efficacité, la posologie et l'innocuité dans de plus grandes populations, également en dehors de la Chine, sont nécessaires.

- a. Cette revue incluait 6 études (n=454) dont la méthodologie était généralement de faible qualité et dont une seule étudiait une population suffisamment importante. Toutes les études ont été réalisées en Chine. L'hyperzine A (à raison de 0,3 à 0,4 mg par jour) a été comparée au placebo, à l'acupuncture, à un traitement standard et en association à de la vitamine E avec un placebo + vitamine E. Des différences significatives ont été observées entre l'hyperzine A et le placebo en ce qui concerne le MMSE (différence moyenne 2,81 ($p < 0,00001$)), ADAS-Cog (différence moyenne après 12 semaines: -5,36 (IC à 95%, -7,08 à -3,64)), CIBIC-plus (OR après 12 semaines 4,32 (IC à 95%, 2,37 à 7,90)), ADAS-non-Cog (différence moyenne après 12 semaines -1,52 (IC à 95%, -2,39 à -0,65)) et ADL (différence moyenne -7,17 ($p < 0,00001$)). Les effets indésirables étaient principalement cholinergiques (excitation, hyperactivité, obstruction nasale, nausées et vomissements, insomnie, anorexie, vertiges, soif et constipation), mais leur fréquence n'avait pas augmenté de manière significative dans le groupe « hyperzine » par rapport au groupe placebo⁹.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement des symptômes neuropsychiatriques?

Traitement médicamenteux

Antipsychotiques

Plusieurs instances ont émis un avertissement à propos du risque accru de mortalité avec tous les antipsychotiques, suite à la parution de plusieurs RCT sur les psychotiques atypiques et d'études d'observation sur les antipsychotiques classiques¹⁰⁻¹³. Ces observations ont été confirmées par les résultats d'une étude rétrospective récente qui relève un risque accru d'effets indésirables lors de l'utilisation d'antipsychotiques chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer^a.

De plus, une RCT récente a montré que les antipsychotiques, tant classiques qu'atypiques, malgré leur effet sur certains symptômes neuropsychiatriques, n'ont que peu voire aucun effet sur le fonctionnement général et la qualité de vie chez des personnes atteintes de psychose liée à la dépression^b.

- a. Cette étude de cohorte rétrospective canadienne a examiné s'il y avait un risque accru d'un « accident » médical grave (tout événement menant à une hospitalisation immédiate ou un décès) chez des personnes démentes dans les trente jours après l'instauration d'un traitement par antipsychotiques. L'étude incluait des personnes qui vivaient chez elles (n=20.682) et des personnes qui séjournaient dans une institution (n=20.559). Les personnes qui vivaient encore chez elles et qui prenaient pour la première fois un neuroleptique, montraient un risque significativement accru de développer un accident grave, comparé aux personnes qui vivaient chez elles et qui ne prenaient pas de neuroleptiques (neuroleptiques atypiques: OR 3,19; IC à 95%, 2,77 à 3,68; neuroleptiques typiques: OR 3,81; IC à 95%, 3,31 à 4,39). Les risques d'accidents graves avaient également significativement augmenté dans le groupe qui séjournait dans une institution (neuroleptiques atypiques: OR 1,92; IC à 95%, 1,68 à 2,21; neuroleptiques typiques: OR 2,38; IC à 95%, 2,08 à 2,72). Les auteurs estiment qu'il pourrait s'agir d'une sous-estimation de la fréquence des effets indésirables des neuroleptiques par le fait qu'un traitement par neuroleptiques est souvent interrompu à la moindre suspicion d'effets indésirables¹⁴.
- b. Le CATIE-AD (Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness in Alzheimer's Disease) a examiné les effets des neuroleptiques atypiques (olanzapine, quétiapine et risperidone) chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et de psychose ou d'agitation. Cette RCT en double aveugle, contrôlée par placebo, incluait 421 personnes vivant chez elles et atteintes de la maladie d'Alzheimer. La durée du traitement était de maximum 36 semaines. On observe des différences disparates avec chacun des neuroleptiques par rapport au placebo, quant aux scores obtenus dans les différents tests neuropsychiatriques après 12 semaines de traitement (effet positif de l'olanzapine et de la rispéridone sur le NPI, de la rispéridone sur le CGIC, de l'olanzapine et de la rispéridone sur l'échelle BPRS pour les facteurs « méfiance » et « psychose », et un effet négatif de l'olanzapine sur l'échelle BPRS pour le facteur « dépression »). En ce qui concerne la cognition, le fonctionnement général, les besoins du patient en matière de soins et la qualité de vie, il n'y avait pas de différence significative entre le placebo et les antipsychotiques¹⁵.

Inhibiteurs des cholinestérases

Des données provenant d'études antérieures sur les inhibiteurs des cholinestérases ont suggéré que leur utilisation entraîne une diminution des problèmes neuropsychiatriques chez des personnes démentes. L'étude CALM-AD a examiné l'effet du donépézil sur l'agitation chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer qui présentaient une agitation cliniquement

importante. Après 12 semaines de traitement, on n'a observé aucun bénéfice significatif en ce qui concerne l'agitation par rapport au placebo quel que soit le critère d'évaluation étudié^a.

- a. L'étude CALM-AD (Cholinesterase Inhibitor and Atypical Neuroleptic in the Management of Agitation in Alzheimer's Disease), réalisée en double aveugle et contrôlée par placebo, incluait 272 patients (âgés en moyenne de 84,6 ans, majoritairement des femmes) atteints de la maladie d'Alzheimer et d'une agitation cliniquement importante qui ne répondait pas à une brève intervention psychosociale (maximum 4 semaines). Parmi les patients sélectionnés au début de l'étude, environ 1 patient sur 7 n'a pas été inclus parce qu'il avait réagi positivement à l'intervention psychosociale. Dans le bras d'intervention, les participants recevaient du donépézil (5 mg par jour pendant les 4 premières semaines, 10 mg par jour pendant les 8 semaines suivantes). L'agitation, mesurée par le Cohen-Mansfield Agitation Inventory (CMAI), a été choisie comme critère d'évaluation primaire. Les critères d'évaluation secondaires étaient NPI, NPI-caregiver, CGIC et MMSE. Après 12 semaines, aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire et les critères d'évaluation secondaires. L'effet positif connu sur les fonctions cognitives a été confirmé (la différence moyenne quant à la modification de MMSE par rapport à la baseline était de 1,55 points (IC à 95%, 0,23 à 2,88; $p=0,02$)¹⁶.

Antidépresseurs

Jusqu'à présent, l'efficacité des antidépresseurs sur les symptômes de dépression chez les personnes démentes restait incertaine. Une méta-analyse récente trouve que les antidépresseurs sont efficaces et que leur utilisation n'est pas associée à un nombre significativement accru d'effets indésirables^a. Les résultats doivent être interprétés avec circonspection, compte tenu du nombre limité d'études, de la courte durée des études et de la taille restreinte des populations étudiées. Des études à plus grande échelle sont en cours.

- a. Cette méta-analyse n'incluait que cinq RCT ($n=165$) dans lesquelles l'utilisation d'antidépresseurs a été étudiée auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer qui traversaient une période de dépression (selon la classification DSM). Les antidépresseurs étudiés étaient la sertraline, l'imipramine, la clomipramine et la fluoxétine et la durée d'administration était de 6 à 12 semaines. On considérait que le traitement avait un effet positif lorsqu'il y avait une réduction de plus de la moitié du score sur une échelle de dépression standardisée; la rémission était définie comme un score de moins de 8 sur l'échelle de dépression de Hamilton (ou autre critère d'évaluation cliniquement validé). Une augmentation significative de l'effet positif du traitement (OR 2,32; IC à 95, 1,04 à 5,16) et de la rémission (OR 2,75; IC à 95%, 1,13 à 6,65) a été constatée avec les antidépresseurs, comparé au placebo. Aucune différence significative n'a été constatée en ce qui concerne les fonctions cognitives, les effets indésirables ou le taux d'abandons de l'étude¹⁷.

Existe-t-il de nouvelles preuves concernant la prévention de la démence?

Non médicamenteuse

Activité physique

Dans une RCT, une activité physique régulière s'avérait avoir un effet statistiquement significatif sur les fonctions cognitives chez les personnes âgées présentant des troubles de la mémoire^a. La différence n'était probablement pas cliniquement pertinente. On peut cependant se demander si l'activité physique est réalisable chez les personnes âgées avec souvent une importante morbidité.

- a. 170 personnes australiennes de plus de 50 ans (âge moyen 68 ans) présentant des troubles de la mémoire mais n'étant pas démentes, ont participé à cette étude. Les participants du groupe d'intervention ont été encouragés à pratiquer, pendant au moins 150 minutes par semaine, une activité physique demandant des efforts moyens, telle que la promenade, l'entraînement aérobique ou des exercices de musculation légers, et ce pendant une durée de 6 mois. Le groupe-témoin a bénéficié d'une éducation standard et d'un accompagnement. A la fin de l'intervention et lors du suivi après 18 mois, on observait une différence significative entre les deux groupes, en faveur du groupe d'intervention (modification sur l'ADAS-cog après 6 mois: -0,26 points dans le groupe d'intervention contre +1,04 points dans le groupe contrôle (différence -1,3 points, IC à 95%, -2,38 à -0,22); après 18 mois: -0,73 points dans le groupe d'intervention contre -0,04 dans le groupe-contrôle (différence -0,69 points, $p=0,04$). Aucun effet indésirable important n'a été décrit. Il faut toutefois signaler qu'il s'agissait d'une population relativement jeune et sans morbidité sévère¹⁸.

Médicamenteuse

Inhibiteurs des cholinestérases

De nouvelles données concernant les inhibiteurs des cholinestérases ne montrent pas d'effet de ces médicaments dans la prévention de la diminution des fonctions cognitives chez des personnes ayant des fonctions cognitives normales ou légèrement diminuées: les résultats d'une étude randomisée récente ne montrent pas de différence entre la rivastigmine et le placebo^a.

- a. Dans cette RCT en double aveugle, contrôlée par placebo (1018 participants, âge moyen 70 ans, suivi 3 à 4 ans), l'effet de la rivastigmine a été comparé au placebo quant à la durée précédant la survenue de la maladie d'Alzheimer chez des personnes aux fonctions cognitives légèrement diminuées. 17,3% des personnes appartenant au groupe « rivastigmine » et 21,4% des personnes du groupe placebo ont évolué vers la maladie d'Alzheimer (HR 0,85; IC à 95%, 0,64 à 1,12, non significatif). On n'a pas non plus observé de différence significative entre les deux groupes quant aux critères d'évaluation secondaires (tests cognitifs, test neuropsychiatriques, ADL). Le nombre d'effets indésirables cholinergiques était 2 à 4 fois plus élevé avec la rivastigmine qu'avec le placebo, et le taux d'abandons était plus élevé dans le groupe « rivastigmine »¹⁹.

Aspirine

Une analyse de sous-groupe d'une étude à long terme sur l'acide acétylsalicylique dans la prévention cardiovasculaire n'a pas constaté de bénéfice par rapport au placebo en ce qui concerne la régression cognitive^a. Ces nouvelles données, tout comme les résultats antérieurs de la Women's Health Study, confirment que l'acide acétylsalicylique n'a pas de place dans la prévention de la démence.

- a. Dans cette étude, 3.350 hommes et femmes d'origine écossaise, âgés de 50 à 75 ans ont été randomisés entre l'acide acétylsalicylique (100 mg/jour) et un placebo. Chaque participant a subi des tests cognitifs approfondis lors de la consultation de suivi après 5 ans. Le critère d'évaluation primaire était un score cognitif général calculé (sur base des résultats d'une batterie de tests cognitifs). Après 5 ans, aucune différence significative entre les deux groupes n'a été constatée en ce qui concerne le critère d'évaluation primaire (p=0,83). Dans un sous-groupe qui avait également subi des tests cognitifs approfondis au début de l'étude (n=399), aucune amélioration significative n'a été constatée au niveau des fonctions cognitives, comparé à la valeur de départ. Le taux d'abandons était élevé et l'observance thérapeutique était limitée²⁰.

Statines

Une étude de cohorte prospective a noté que les statines avaient un effet protecteur contre le développement de démence^a. Il n'y a pas de données provenant d'études randomisées.

- a. Dans l'étude SALSA (Sacramento Area Latino Study on Aging), 1.674 personnes de plus de 60 ans non démentes et ne présentant pas de troubles cognitifs au début de l'étude ont été suivies pendant 5 ans. Le risque de développer une démence ou des limitations cognitives était significativement moins élevé dans le groupe qui prenait une statine (OR corrigé 0,52; IC à 95%, 0,34 à 0,80). Plusieurs facteurs entravaient l'interprétation de ces résultats. L'utilisation de statines n'était pas randomisée. Des différences importantes entre les deux groupes ne sont pas exclues, étant donné qu'il s'agit ici d'une étude non randomisée. Le taux d'abandons dans le groupe-contrôle était élevé²¹.

Hormones sexuelles

Dans une étude des Pays-Bas, réalisée auprès d'hommes âgés présentant un taux de testostérone faible à normal, des suppléments de testostérone n'ont apporté aucun bénéfice sur les fonctions cognitives^a. De même, un traitement de substitution hormonale (estrogènes seuls ou traitement combiné) chez des femmes ménopausées ne s'avérait pas bénéfique: dans une revue Cochrane, une méta-analyse de 16 études n'a pas pu démontrer d'effet préventif d'un traitement hormonal de substitution sur la régression cognitive^b.

- a. Dans cette RCT en double aveugle, 237 hommes en bonne santé, âgés de 60 à 80 ans, présentant un taux de testostérone faible à normal, ont été randomisés entre des suppléments de testostérone (80 mg d'undécanoate de testostérone deux fois par jours pendant 6 mois) et un placebo. Une batterie de tests composée de 8 tests cognitifs, a été utilisée pour évaluer la fonction cognitive. L'influence sur d'autres symptômes liés au vieillissement a également été suivie. Une légère amélioration des scores aux tests cognitifs a été constatée après 6 mois, mais elle était comparable dans les deux groupes. Des

effets indésirables ont été constatés chez plus de la moitié des participants dans chacun des deux groupes; la différence entre les deux groupes quant au type et au nombre d'effets indésirables n'était pas significative²².

- b. Dans cette méta-analyse (16 études incluses, n= 10.114), un traitement hormonal de substitution chez des femmes ménopausées n'a pas montré d'effet préventif sur la régression cognitive (mesuré au moyen de plusieurs tests cognitifs). Ni le traitement par estrogènes seuls (OR pour régression cognitive par rapport au placebo 1,34; IC à 95%, 0,95 à 1,90) ni le traitement combiné (OR 1,05; IC à 95%, 0,72 à 1,54) ne s'avérait supérieur au placebo²³.

Compléments alimentaires

Dans la Physician's Health Study II, les investigateurs n'ont pas trouvé d'effet significatif après la prise de β -carotène à court terme (en moyenne 1 an). Une prise à plus long terme (en moyenne 18 ans) était toutefois associée à un score significativement meilleur aux tests cognitifs^a. Dans une RCT récente, la consommation d'huile de poisson par des personnes âgées n'avait pas d'effet préventif sur les fonctions cognitives^b.

- a. Les participants de la première « Physician's Health Study » (étude à long terme dans le but d'évaluer l'effet de l'aspirine et du β -carotène sur les affections cardiaques et coronariennes et sur le cancer) ont été invités à participer à l'étude « Physician's Health Trial II » avec sous-étude cognitive. Ils continuaient à recevoir un traitement en aveugle et poursuivaient ou reprenaient leur traitement médicamenteux initialement étudié. Les participants nouvellement recrutés étaient randomisés entre le β -carotène (50 mg tous les deux jours) et un placebo.

Tous les participants de la sous-étude cognitive étaient âgés de 65 ans ou plus au début de l'étude et ne présentaient pas de co-morbidité importante. Plusieurs tests cognitifs ont été rassemblés dans un score global (mesuré par normalisation des scores des différents tests en scores z; dont on relevait la moyenne). Sur l'ensemble de la population étudiée (n=5956), la fonction cognitive était quelque peu meilleure avec le β -carotène qu'avec le placebo (différence moyenne au niveau du score z concernant le score global: 0,028; IC à 95%, -0,01 à 0,06 (p=0,12); différence moyenne concernant la mémoire verbale: 0,037; IC à 95%, 0,00 à 0,07 (p=0,049)). Dans le groupe nouvellement recruté qui prenait du β -carotène pendant 1 an en moyenne (n=1904), aucune différence significative n'a été observée. Chez les premiers participants--, qui prenaient du β -carotène pendant 18 ans en moyenne (n=4502), on observait des scores significativement meilleurs aux tests cognitifs (différence moyenne au niveau du score Z concernant le score global versus placebo: 0,047; IC à 95%, 0,00 à 0,09 (p=0,03); différence moyenne concernant la mémoire verbale: 0,063; IC à 95%, 0,02 à 0,11 (p=0,007)). Une large sous-catégorie a de nouveau subi des tests cognitifs un an plus tard. Les différences observées n'étaient plus statistiquement significatives, ce qui complique fortement l'interprétation finale des résultats de cette étude. L'inclusion volontaire de personnes qui avaient participé à la première étude PHS a contribué inévitablement à des biais de sélection importants. On peut en outre s'interroger sur l'innocuité à long terme des suppléments de β -carotène²⁴.

- b. Dans cette RCT en double aveugle, 302 personnes âgées de plus de 65 ans avec un MMSE de 21/30 ou plus, ont été randomisés entre une préparation à base d'huile de poisson à doses élevées (1800 mg/jour) et une préparation à faibles doses (400 mg/jour) ou un placebo. Après 26 semaines, aucune différence significative n'a été observée entre les trois groupes en ce qui concerne les scores aux tests cognitifs. Actuellement, il n'existe pas de données provenant d'études randomisées à plus long terme sur les préparations à base d'huile de poisson²⁵.

Existe-t-il de nouvelles données concernant les effets indésirables?

Il ressort d'une analyse française de notifications spontanées d'effets indésirables des médicaments de la maladie d'Alzheimer, que ces effets résultent généralement d'une interaction². Outre les interactions déjà mentionnées dans la Fiche de transparence, les interactions suivantes sont également décrites :

- Risque plus élevé d'un allongement de l'intervalle QT avec les médicaments qui allongent déjà l'intervalle QT
- Risque accru d'effets indésirables extrapyramidaux avec les antipsychotiques
- élévation de la concentration plasmatique du donépézil et de la galantamine, augmentant ainsi le risque d'effets indésirables par les inhibiteurs du CYP2D6 et du CYP3A4
- Le risque de convulsions est accru en cas d'association à des médicaments qui diminuent le seuil convulsif, ceci vaut pour tous les médicaments de la maladie d'Alzheimer.

Références

1. Anonymous. Syndromes démentiels: des psychotropes ou d'autres médicaments. Rev Prescrire 2007; 27: 832.
2. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Interactions avec les médicaments de la maladie d'Alzheimer. Folia Pharmacotherapeutica 2008;35:54.
3. Forbes D, Forbes S, Morgan DG et al. Physical activity programs for persons with dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 3. Art. No.: CD006489. DOI: 10.1002/14651858.CD006489.pub2.
4. Warner J. Review: Psychological interventions for caregivers of people with dementia. EBMH 2008; 11: 53. Commenary on: Selwood A, Johnston K, Katona C et al. Systematic review of the effect of psychological interventions on family caregivers of people with dementia. J Affect Disord 2007; 101: 75-89.
5. Raina P, Santaguida P, Ismaila A et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical guideline practice. Ann Intern Med 2008; 148: 379-97.
6. Qaseem A, Snow V, Cross T et al. Current pharmacologic treatment of dementia: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. Ann Intern Med 2008; 148: 370-8. Discussed in: Voelker R. Guideline: dementia drugs' benefits uncertain. JAMA 2008; 299 (15): 1763 en Saitz R. Pharmacological treatment of dementia. Journal Watch General Medicine March 25, 2008.
7. Doody RS, Gavrilova SI, Sano M et al. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behaviour and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 2008; 372: 207-15. Met editoriaal in: Anonymous. This unremembered state. Lancet 2008; 372: 177 en commentaar in Burns A, Jacoby R. Dimebon in Alzheimer's disease: old drug for new indication. Lancet 2008; 372: 179-180. Besproken in: Soloway B. Old antihistaminic could improve symptoms in Alzheimer patients. Journal Watch General Medicine July 31, 2008 en Silver J. New possibilities for treating Alzheimer Disease. Journal Watch Psychiatry September 8, 2008.
8. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique. Communiqués dans la presse à propos d'un "produit miracle" contre la maladie d'Alzheimer: la réticence est de mise. Bon à savoir 18.04.08. www.cbip.be
9. Li J, Wu HM, Zhou RL et al. Huperzine A for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD005592. DOI: 10.1002/14651858.CD005592.pub2.
10. http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/antipsychotics_conventional.htm, bezocht op 19 juni 2008. Besproken in: Anonymous. Waarschuwing van de FDA over verhoogde mortaliteit met alle antipsychotica bij gebruik bij demente patiënten. Goed om weten 20.06.08. www.bcfi.be
11. Kuehn BM. FDA: Antipsychotics: Risky for the elderly. JAMA 2008; 300: 379-80.
12. Verduijn MM, Bijl D. Antipsychotica bij aan dementie gerelateerde psychose. Geneesmiddelenbulletin 2008; 42: 76-7.
13. Anonymous. Demenz: sterblichkeit unter allen neuroleptika erhöht. Arznei-telegramm 2008; 39: 80.
14. Rochon PA, Normand SL, Gomes T et al. Antipsychotic therapy and short-term serious events in older adults with dementia. Arch Intern Med 2008;168: 1090-6. Besproken in: Roy-Byrne P. Rapid serious adverse events with antipsychotics in dementia. Journal Watch Psychiatry June 23, 2008, MeReC Rapid Review June 24, 2008 en MeReC Monthly No. 6, September 2008.
15. Yager J. Limited effectiveness of atypical antipsychotics in Alzheimer disease. Journal Watch Psychiatry August 2008. Bespreking van: Sultzer DL, Davis SM, Tariot PN et al. Clinical symptom responses to atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: phase 1 outcomes from the CATIE-AD effectiveness trial.

Am J Psychiatry 2008;165: 844-54. Met editoriaal in Schultz SK. Atypical antipsychotic medications in Alzheimer's disease: effectiveness versus expectations. Am J Psychiatry 2008; 165 (7): 787-9.

16. Howard RJ, Juszczak E, Ballard CG et al. Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. N Engl J Med 2007; 357: 1382-1392. Met editoriaal in Yaffe K. Treatment of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. N Engl J Med 2007; 357: 1441-1443. Besproken in: van Reekum R. Donepezil was no better than placebo for agitation in patients with Alzheimer disease. ACP Journal Club 2008; 148: 33, Dubovsky S. Cholinesterase inhibitors for agitation? Not so fast. Journal Watch Psychiatry December 2007, Friedman JH. Treating agitation in Alzheimer disease. Journal Watch Neurology December 2007, Brett AS. Does donepezil control agitation in Alzheimer patients? Journal Watch General Medicine October 2007, Agitation dans la maladie d'Alzheimer: le donépézil inutile. La Rev Prescrire 2008; 28: 453, Pelosi A. Donepezil is no more effective than placebo for agitation in people with Alzheimer's disease. EBMH 2008; 11: 84 en Anonymoius. Donepezil ist unwirksam zur Behandlung von Agitiertheit bei Alzheimer-Demenz. Arzneimittelbrief 2008; 42: 12-13.

17. Lyketsos C. Review: antidepressants improve depression in people with Alzheimer's disease. Evid Based Ment Health 2007; 10: 115. Bespreking van: Thompson S, Herrmann N, Rapoport MJ et al. Efficacy and safety of antidepressants for treatment of depression in Alzheimer's disease: a meta-analysis. Can J Psychiatry 2007; 52: 248-55.

18. Lautenschlager LT, Cox KL, Flicker L et al. Effect of physical activity on cognitive function of older adults at risk for Alzheimer disease: a randomized trial. JAMA 2008; 300: 1027-1037. Met editoriaal in Larson EB. Physical activity for older adults at risk for Alzheimer disease. JAMA 2008; 300: 1077-1079.

19. Vermeire E. Kan rivastigmine de ziekte van Alzheimer voorkomen. Minerva 2008; 7: 26-27. Comment on: Feldmann HH, Ferris S, Winblad B et al. Effect of rivastigmine on delay to diagnosis of Alzheimer's disease from mild cognitive impairment: the InDDEX study. Lancet Neurol 2007; 6: 501-12.

20. Price JF, Stewart MC, Deary IJ et al. Low dose aspirin and cognitive function in middle aged to elderly adults: randomised controlled trial. BMJ 2008; 337: 554-557. Met editoriaal in Eikelboom JW, O'Donnell M. Using aspirin to prevent cognitive decline is not effective in asymptomatic adults. BMJ 2008; 337: 525-526.

21. Gore JM. Statins and cognitive impairment. Journal Watch Cardiology July 28, 2008. Bespreking van: Cramer C, Haan MN, Galea S et al. Use of statins and incidence of dementia and cognitive impairment without dementia in a cohort study. Neurol 2008; 71: 344-350. Bespreking in: NeLM, NHS Choices "Behind the Headlines". July 30, 2008.

22. Emmelot-Vonk MH, Verhaar HJJ, Nakhai Pour HR et al. Effect of testosterone supplementation on functional mobility, cognition and other parameters in older men: a randomised controlled trial. JAMA 2008; 299: 39-52. Besproken in Hoogervorst E. Testosterone supplementation did not prevent cognitive decline or increase bone mineral density in older men. EBM 2008; 13: 71 en ACP Journal Club 2008; 148: JC3-4.

23. Lethaby A, Hoogervorst E, Richards M et al. Hormone replacement therapy for cognitive function in postmenopausal women (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD003122. DOI 10.1002/14651858.CD003122.pub2.

24. Grodstein F, Kang JH, Glynn RJ. A randomised trial of beta carotene supplementation and cognitive function in men. Arch Intern Med 2007; 167: 2184-2190. Met editoriaal in Yaffe K. Antioxidants and prevention of cognitive decline. Arch Intern Med 2007; 167: 2167-2168.

25. van de Rest O, Geleijnse JM, Kok FJ et al. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized controlled trial. Neurology 2008; 71: 430-438. Abstract vermeld in Minerva. BMJ 2008; 337: 642.

Traitement médicamenteux de la démence

Juillet 2008

Cette version online contient toutes les informations de la Fiche de transparence de septembre 2004, ainsi que toutes les informations provenant des mises à jour depuis janvier 2005 jusqu'à février 2008. **Les données provenant des mises à jour sont marquées en couleur.**

Table des matières

Messages essentiels	
Résumé et conclusions	2
1. Définition et épidémiologie	4
2. Evolution naturelle - Objectif du traitement	4
3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles sont les échelles utilisées dans l'évaluation du traitement?	5
4. Traitement du syndrome démentiel	6
4.1. Traitement non médicamenteux	6
4.2. Traitement médicamenteux	7
5. Traitement des troubles du comportement	14
5.1. Traitement non médicamenteux	14
5.2. Traitement médicamenteux	15
6. Prévention de la démence	18
7. Indications et modalités de remboursement des médicaments enregistrés	20
8. Effets indésirables, contre-indications et interactions	21
9. Comparaison des prix des médicaments en cas de démence	22
Références	24

Messages essentiels

- L'évolution fluctuante de la démence a pour conséquence que les observations provenant d'études non réalisées en double aveugle sont peu fiables.
- La prise en charge non médicamenteuse de patients déments n'a pas été suffisamment étudiée dans des études contrôlées et il est difficile d'évaluer son efficacité.
- Pour les inhibiteurs des cholinestérases et la mémantine, un faible bénéfice temporaire sur les fonctions cognitives a été constaté chez un nombre limité de patients: il n'est pas possible de prédire quels sont les patients qui y répondront. Pour le Ginkgo biloba, plus d'études avec méthodologie stricte sont nécessaires . Pour les médicaments plus anciens, on ne dispose pas d'études rigoureuses.
- La prise en charge des troubles comportementaux dans la démence est un problème important qui n'a pas été suffisamment étudié. Les neuroleptiques ont fait l'objet d'études à court terme; l'augmentation de la mortalité observée chez les patients déments traités par des neuroleptiques suscite une inquiétude croissante.
- Pour aucune mesure, un effet préventif sur la démence n'a été prouvé.

Résumé et conclusions

La démence touche un pourcentage de plus en plus important de notre population vieillissante: plus de 1 personne sur 20 âgées de plus de 65 ans, voire même environ 1 personne sur 3 âgées de plus de 90 ans. Outre les problèmes personnels et familiaux, l'impact social est important étant donné qu'un placement coûteux en institution est souvent inévitable. Vu l'évolution extrêmement fluctuante de la démence, des études contrôlées en double aveugle sont nécessaires, afin de connaître l'impact réel de n'importe quel type d'intervention.

La prise en charge non médicamenteuse n'a pas été suffisamment étudiée. Il n'est pas clair si un soutien actif du patient et de son entourage puisse différer un traitement en institution.

Parmi les traitements médicamenteux, seuls les inhibiteurs des cholinestérases et la mémantine ont été suffisamment étudiés. Leur innocuité à long terme n'a été cependant que peu étudiée.

Chez environ 10% des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer, les *inhibiteurs des cholinestérases* peuvent améliorer temporairement les fonctions cognitives (mémoire à court terme, orientation,...), tout en maintenant les capacités fonctionnelles générales. Il est impossible de prédire quels sont les patients qui répondront favorablement au traitement. L'impact de cet effet sur la qualité de vie du patient et de sa famille n'est pas clair: il s'agit souvent d'un faible bénéfice sur des échelles d'évaluation détaillées. Les trois inhibiteurs des cholinestérases disponibles en Belgique (donépézil, galantamine et rivastigmine) semblent peu différer entre eux quant à leur efficacité. Il n'existe pas d'études comparatives rigoureuses entre ces différents produits.

Les résultats disponibles sur la *mémantine* ne montrent pas d'effet plus important par rapport aux inhibiteurs des cholinestérases. Les effets indésirables seraient moins nombreux, par rapport aux inhibiteurs des cholinestérases, mais des études comparatives directes font défaut.

Dans la plupart des études réalisées avec *l'extrait de Ginkgo biloba*, les patients inclus présentent des tableaux cliniques trop diversifiés pour avoir une idée de son efficacité. Des études avec une méthodologie rigoureuse s'avèrent nécessaires.

Les produits plus anciens tels la co-dergocrine et le piracétam n'ont pas fait l'objet d'études suffisamment rigoureuses pour se faire une idée de leur efficacité. Pour la cinnarizine, on ne dispose pas d'études contrôlées. Étant donné son effet limité et surtout de courte durée, la *sélégiline* n'a guère de place dans le traitement de la démence.

Le personnel soignant ne peut qu'essayer, avec le patient et sa famille, de mettre en balance les améliorations cognitives possibles et le risque de créer de faux espoirs. Il faut également tenir compte des effets indésirables des médicaments, de leur coût élevé et des contraintes qu'impliquent les investigations et les traitements.

Quant à la démence vasculaire, quelques études seulement sur les inhibiteurs des cholinestérases et la mémantine ont été publiées; dans cette indication leur efficacité n'est pas prouvée et un risque accru d'effets indésirables dans cette population ne peut être exclu. En l'absence d'études, il n'est pas possible de se prononcer quant à l'efficacité dans la démence à corps de Lewy.

Pour le moment, il faut souvent se limiter à la prise en charge des troubles du comportement associés à la démence. Les inhibiteurs des cholinestérases et la mémantine ont été étudiés à cet effet; leur efficacité n'est pas claire. Les neuroleptiques semblent avoir une certaine efficacité, mais des études plus approfondies sont nécessaires (choix du médicament, durée de traitement optimale, posologie, indication). L'augmentation possible de la mortalité chez les patients recevant des neuroleptiques en raison de problèmes comportementaux liés à la démence suscite une inquiétude croissante. Pour le moment, les antiépileptiques et les antidépresseurs ne se justifient pas dans cette indication.

À l'heure actuelle, nous n'avons pas de preuves suffisantes pour justifier l'instauration d'un traitement prophylactique. La question de savoir si les inhibiteurs des cholinestérases peuvent freiner l'évolution vers la démence en cas de troubles légers de la mémoire nécessite des études complémentaires, étant donné les données contradictoires. L'effet préventif des estrogènes, des AINS et des antioxydants, suggéré dans des études épidémiologiques, n'a pas pu être confirmé dans des études contrôlées.

En conclusion, alors que les problèmes liés à la démence seront de plus en plus importants dans les années à venir, nous devons constater que nous sommes encore loin de pouvoir guérir le processus démentiel ou même de le freiner de manière significative.

Les textes sur le traitement non médicamenteux et le traitement médicamenteux par les inhibiteurs des cholinestérasés, la mémantine et le Ginkgo biloba ont été complétés sur base des données les plus récentes. Les chapitres sur le traitement des problèmes comportementaux et la prévention de la démence ont également été entièrement révisés.

Des informations concernant les conditions de remboursement ont été ajoutées dans le chapitre 7. Le tableau de comparaison des prix a été adapté aux nouvelles données.

L'INAMI a organisé en novembre 2005 une conférence de consensus sur la démence, dont les conclusions émises par le jury ont été envoyées conjointement aux Folia Pharmacotheapeutica de juillet 2006. La Fiche de transparence ne donne pas de recommandations et se limite à donner un aperçu systématique des données objectives de la littérature concernant le traitement. Elle peut être utilisée comme complément au rapport de la conférence de consensus.

1. Définition et épidémiologie

La démence se caractérise par une détérioration progressive, globale et irréversible des fonctions cérébrales¹.

La maladie d'Alzheimer est caractérisée par un début insidieux et une augmentation progressive des troubles de la mémoire et du langage, de l'orientation dans l'espace et des fonctions exécutives (comme la possibilité de prendre des décisions ou d'effectuer des tâches complexes). L'âge et les antécédents familiaux sont des facteurs de risque importants². De plus, des traumatismes cérébraux répétés et des facteurs de risque cardio-vasculaires augmentent probablement le risque¹.

Dans la *démence vasculaire* ou la *démence liée à de multiples infarctus cérébraux*, une régression graduelle des fonctions exécutives apparaît à la suite d'une occlusion cérébrale artérielle, avec ou sans dysfonctionnement du langage et de la motricité. Dans un certain nombre de cas, on retrouve conjointement des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer et de la démence vasculaire, ce qui est décrit comme 'forme mixte'. La démence vasculaire est associée à des facteurs de risque cardio-vasculaires, tels le tabagisme, l'hypertension et le diabète¹.

La démence à corps de Lewy se caractérise par un niveau d'attention fortement fluctuant, des symptômes parkinsoniens et des hallucinations visuelles^{1,3}. Une hypersensibilité prononcée aux neuroleptiques est également rapportée⁴.

A l'exception de certaines formes familiales, la démence survient rarement avant l'âge de 60 ans. Dans Clinical Evidence, il est mentionné qu'environ 6% des personnes de plus de 65 ans et 30% de celles de plus de 90 ans sont atteintes de l'une ou de l'autre forme de démence¹. Dans une étude rétrospective belge réalisée en médecine générale auprès de 2.234 personnes âgées de plus de 65 ans résidant à domicile, la prévalence était de 11%⁵. On estime que *la maladie d'Alzheimer* représente 35% à 50% de tous les syndromes démentiels¹. Les mêmes pourcentages sont mentionnés pour *la démence vasculaire* (formes mixtes incluses)¹. La proportion des cas de *démence à corps de Lewy* serait de 20%¹.

2. Evolution naturelle – Objectif du traitement

La maladie d'Alzheimer se caractérise généralement par un début insidieux et une détérioration lente¹. La phase précoce se caractérise par des troubles de la mémoire et d'autres fonctions cognitives. Une perturbation des fonctions mentales supérieures, telles l'orientation, la compréhension, les capacités d'expression et de jugement apparaissent ensuite, de même que des changements de personnalité. La motricité et la parole sont atteintes beaucoup plus tardivement.

Par rapport à la maladie d'Alzheimer, la *démence vasculaire* connaît un début plus brutal et une évolution le plus souvent en paliers. Il apparaît cependant de plus en plus souvent qu'une démence à évolution lente survienne aussi chez des patients présentant de multiples lésions vasculaires.

L'espérance de vie moyenne après le diagnostic est de 5 à 6 ans pour les patients atteints de *la maladie d'Alzheimer* et d'environ 6 ans pour les patients souffrant de *démence à corps de Lewy*¹. Pour les patients atteints d'une *démence vasculaire*, on ne dispose pas de données fiables sur l'espérance de vie¹.

Etant donné qu'il n'existe pas de médicaments permettant de guérir ou de ralentir la maladie de manière significative², l'objectif du traitement se définit comme suit¹, amélioration des fonctions cognitives, diminution des troubles du comportement et des symptômes psychiatriques tels la désorientation, l'agressivité, l'anxiété, la dépression et les troubles psychotiques, amélioration de la qualité de vie tant du patient lui-même que de son entourage, et ce avec un minimum d'effets indésirables.

En plus de ces objectifs mentionnés dans Clinical Evidence, l'amélioration des activités journalières du patient atteint de démence est un but important.

3. Quels sont les critères d'évaluation pertinents et quelles sont les échelles utilisées dans l'évaluation du traitement?

Les critères d'évaluation les plus pertinents sont la qualité de vie du patient et de son entourage, ainsi que la possibilité de différer un placement en institution. Ces critères n'ont été que peu ou pas évalués. Dans la littérature consultée, plusieurs échelles sont utilisées pour évaluer l'évolution du patient. Les échelles les plus souvent utilisées sont brièvement commentées ci-dessous^{1,3,6}.

- L'ADAS-cog est une subdivision de l'«Alzheimer's Disease Assessment Scale» (ADAS). L'ADAS-cog teste les fonctions cognitives telles la mémoire, l'orientation, le langage, les gnosies visuo-spatiales (reproduction d'objets représentés) et les praxies. Le score varie entre 0 et 70, et un score élevé indique un dysfonctionnement plus important. On considère qu'une modification de 7 points a un impact clinique¹. L'ADAS-noncog est une sous-échelle de l'ADAS, qui évalue les symptômes neuro-psychiatriques. Le score peut varier de 0 à 50.
- Le «Mini Mental State Examination» (MMSE) est souvent utilisé pour évaluer la sévérité de la démence au début d'une étude. Le score du MMSE peut varier de 0 à 30, et un score élevé indique un meilleur fonctionnement cognitif. Les limites des scores servant à classer les patients en fonction de la gravité de la démence (légère, modérément sévère ou sévère) varient selon l'étude. L'utilisation du MMSE comme instrument de dépistage dans la population âgée est controversée. Cette échelle n'est pas adéquate non plus pour évaluer l'efficacité d'un traitement, bien qu'elle soit utilisée à cette fin dans un certain nombre d'études.
- D'autres échelles telles l'«Activities of Daily Living» (ADL), l'«Instrumental Activities of Daily Living» (IADL), le «Progressive Deterioration Scale» (PDS) et le «Disability Assessment in Dementia» (DAD), évaluent dans quelle mesure le patient est encore en état d'effectuer des activités de la vie journalière. En Belgique, on utilise souvent l'échelle de Katz pour évaluer les activités journalières de base (comme par exemple se laver, s'habiller, se nourrir) et l'échelle de Lawton pour évaluer les activités journalières instrumentées (comme par exemple faire des courses et utiliser le téléphone).
- Le «Clinician Interview-Based Impression of Change with caregiver input scale» (CIBIC-plus) donne l'appréciation globale du médecin traitant sur l'évolution du patient en tenant compte des informations transmises par les personnes soignantes. Le score peut varier de 1 (amélioration marquée) à 4 (aucun changement), voire à 7 (aggravation marquée).
- Le «Global Deterioration Scale»(GDS) donne l'appréciation globale du médecin concernant la sévérité de la démence, avec un score de 1 (normal) à 7 (démence très sévère).
- L'échelle de Gottfries-Brane-Steen (GBS) évalue le patient dans quatre domaines, à savoir: le fonctionnement intellectuel, les activités motrices, les réponses émotionnelles et le comportement.
- Le «Neuropsychiatric Inventory» (NPI) est utilisé pour évaluer la fréquence et la sévérité des troubles du comportement. Le score maximum est de 144. Un score plus élevé correspond à une aggravation des troubles du comportement.
- Le «Severe Impairment Battery» (SIB) évalue les fonctions cognitives du patient atteint d'une maladie d'Alzheimer modérément sévère à sévère. Le score varie de 0 à 100; un score plus élevé correspond à un meilleur fonctionnement cognitif.

NB: les MMSE, ADAS-cog, l'échelle de Katz (ADL), l'échelle de Lawton (IADL), GDS et NPI sont utilisées en Belgique dans le cadre d'une demande de remboursement.

D'autres échelles, telles le DSM-IV et le CAMDEX, sont utilisées exclusivement pour poser le diagnostic de démence. La procédure de diagnostic sort du cadre de cette Fiche de transparence.

4. Traitement du syndrome démentiel

La littérature consultée mentionne les traitements énumérés ci-dessous. Ceci n'implique pas que pour tous ces traitements, une efficacité dans la démence ait été démontrée.

Non-médicamenteux	Médicamenteux
<ul style="list-style-type: none">▪ soutien actif▪ thérapies spécifiques:<ul style="list-style-type: none">- orientation dans la réalité- traitement de stimulation cognitive- thérapie de réminiscence- thérapie de validation- encadrement affectif- musicothérapie- réhabilitation cognitive- traitement par exercices- traitement occupationnel	<ul style="list-style-type: none">▪ inhibiteurs des cholinestérases▪ mémantine▪ Ginkgo biloba▪ divers

4.1. Traitement non médicamenteux

Le soutien actif du patient et de son entourage peut avoir un effet positif sur le fonctionnement. Des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir affirmer qu'un tel soutien peut également retarder un placement en institution. Parmi les traitements spécifiques non médicamenteux, un effet n'a été suffisamment démontré que pour l'orientation dans la réalité.

Soutien actif du patient et de son entourage

Un soutien actif du patient et de son entourage peut avoir un effet positif sur le fonctionnement des personnes concernées. Des études complémentaires sont nécessaires pour pouvoir affirmer qu'un tel soutien peut également retarder un placement en institution^a.

- a. Dans une étude chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer dont les conjoints ont bénéficié d'un soutien et de renseignements lors de séances d'information, de sessions d'assistance collectives hebdomadaires ainsi que d'une grande disponibilité de la part du thérapeute, le placement en institution a été retardé de 11 mois (médiane)⁷. Dans une autre étude, le soutien procuré aux patients déments et à leurs soignants a conduit, dans les premiers mois, à une diminution du nombre de placements en institution, par rapport à la démarche de soins habituelle. Cet effet diminuait cependant au cours du temps et disparaissait après 2 ans⁸.

Un programme d'exercices (minimum 30 minutes d'exercices physiques par jour), chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, associé à une formation de l'entourage dans la prise en charge des troubles comportementaux a eu un effet positif tant à court terme (3 mois) qu'à long terme (24 mois) sur le fonctionnement, la santé physique et la mobilité des patients⁹. L'observance thérapeutique était bonne pendant les trois premiers mois, mais un grand nombre de patients ont ensuite abandonné l'étude. Le nombre de placements en institution n'avait pas diminué après 24 mois (68% versus 67% dans le groupe contrôle). La raison du placement était toutefois différente (plus de placements pour cause de maladie ou de mortalité des soignants dans le groupe traité versus plus de placements pour cause de problèmes comportementaux dans le groupe contrôle), ce qui peut fausser les résultats¹⁰.

Dans une autre étude, le programme de soutien actif chez 408 patients déments et leur entourage consistait en une prise régulière de renseignements et une aide dans la recherche des services souhaités pendant 18 mois. La qualité de vie liée à l'état de santé des patients déments (mais pas la qualité de vie du(des) soignant(s)) était améliorée en comparaison du groupe témoin qui recevait des soins habituels, et les directives étaient mieux suivies. L'étude n'a pas examiné la possibilité de retarder le placement en institution du patient grâce au programme⁹⁸.

Enfin, un soutien chez 642 proches soignants par des visites régulières à domicile et des entretiens téléphoniques pendant 6 mois, a été comparé à un groupe témoin ne recevant que deux brefs appels téléphoniques. Les proches soignants dans le groupe d'intervention ressentaient une nette amélioration de leur qualité de vie par rapport au groupe témoin, et les dépressions étaient moins fréquentes (12,6% vs 22,7%). Le placement en institution n'a pas pu être différé, mais la période de six mois était probablement trop courte pour étudier ce point⁹⁹.

Thérapies spécifiques

L'orientation dans la réalité consiste en la présentation de matériel à visée d'orientation dans le temps, dans l'espace et par rapport à l'entourage social (p. ex. un tableau donnant des détails sur le jour, la date et la saison). Cette thérapie a un effet favorable sur les fonctions cognitives et le comportement des patients atteints de démence (méta-analyse portant sur 6 études et 125 patients)¹.

Une étude randomisée ayant analysé l'effet d'un traitement de stimulation cognitive (avec entre autres orientation dans la réalité) chez des patients souffrant de démence légère à modérément sévère, a montré un effet positif de cette thérapie sur les fonctions cognitives et la qualité de vie, mais pas sur les autres critères d'évaluation (communication, comportement, fonctionnement global, dépression et anxiété)¹¹. La thérapie de réminiscence stimule la mémoire à long terme et encourage le patient à raconter le passé afin de réintroduire dans la conscience des expériences plus lointaines. La thérapie de validation est une thérapie qui vise à communiquer avec le patient. On utilise l'empathie pour pénétrer dans le monde intérieur du patient souffrant de démence. Dans l'encadrement affectif, des stimuli sensoriels sont proposés pour stimuler les sens des patients déments. Pour aucune de ces trois thérapies, des méta-analyses d'études randomisées n'ont pu montrer une efficacité chez des patients atteints de démence^{1,12}.

L'efficacité de la musicothérapie n'a été démontrée que dans des études de faible qualité méthodologique¹.

En Belgique, certains centres appliquent la réhabilitation cognitive. La réhabilitation cognitive fait appel aux réserves cognitives du patient dément afin d'améliorer son fonctionnement journalier. Une analyse neuropsychologique des problèmes rencontrés par le patient lors de l'exécution de tâches importantes pour lui est faite, après quoi une thérapie individualisée est instaurée. Aucune étude contrôlée n'a été retrouvée dans la littérature consultée au sujet de la réhabilitation cognitive, mais les expériences cliniques de certains neurologues et neuropsychiatres sont positives.

Des études randomisées montrent également de bons résultats avec la gymnastique médicale et la thérapie occupationnelle⁹. Des études supplémentaires sont nécessaires, entre autres en raison du coût de tels traitements et de l'incertitude quant à leur effet sur le placement en institution¹⁰⁰.

a. Une RCT menée chez 134 patients en institution atteints de la maladie d'Alzheimer constate qu'un an de gymnastique médicale peut retarder le déclin fonctionnel au quotidien. La pertinence clinique de l'effet obtenu n'est toutefois pas claire: diminution de 0,6 au score de Katz (allant de 0 à 6) dans le groupe traité contre 0,9 dans le groupe témoin; $p=0,02$. Par ailleurs, l'étude n'a pas examiné si la thérapie diminuait également la charge de travail du personnel soignant¹⁰¹.

D'après une RCT menée chez 135 patients vivant à domicile et atteints de démence légère à modérée, 12 semaines de thérapie occupationnelle résultaient en un déclin fonctionnel moins important que les soins habituels. Vu le coût important d'une telle thérapie, il est nécessaire de rechercher si l'effet obtenu persiste à long terme, quel en est l'effet dans un stade avancé de démence, et si elle permet de retarder le placement en institution¹⁰⁰.

4.2. Traitement médicamenteux

4.2.1. Efficacité des médicaments par rapport au placebo

Chez environ 10% des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer, les inhibiteurs des cholinestérases peuvent améliorer temporairement les fonctions cognitives (mémoire à court terme, orientation), tout en maintenant le fonctionnement général. Il n'est toutefois pas clair quel type de patient réagira et quel sera l'impact de ce bénéfice sur la qualité de vie du patient et de sa famille. Il n'est pas prouvé non plus que ces médicaments puissent retarder un placement en institution. Le bénéfice éventuel doit être mis en balance avec les effets indésirables et le coût du traitement et des examens complémentaires. L'efficacité des inhibiteurs des cholinestérases chez les patients atteints d'une forme sévère de la maladie d'Alzheimer ou d'autres formes de démence n'est pas suffisamment étayée.

La mémantine a un effet positif sur les fonctions cognitives chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire, mais l'impact clinique de cet effet peut être mis en doute. La mémantine est bien supportée.

Selon les études disponibles, le Ginkgo biloba exerce un effet modeste sur les fonctions cognitives chez les patients atteints de troubles cognitifs ou de démence. Cet effet n'a pas pu être confirmé par des études réalisées seulement chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Les médicaments plus anciens, co-dergocrine et piracétam, n'ont pas fait l'objet d'études rigoureuses démontrant clairement leur efficacité. Il n'existe aucune étude rigoureuse concernant la cinnarizine.

◆ INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES

Dans les études sur l'efficacité des inhibiteurs des cholinestérases, il faut tenir compte d'un certain nombre de remarques concernant la méthodologie.

- La plupart des études ont été réalisées chez des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la *maladie d'Alzheimer* (évaluation à l'aide du score MMSE)^{1,13}.
- Peu d'études ont été effectuées en première ligne¹.
- Dans la plupart des études, la durée d'intervention est de 6 mois ou moins, ce qui est relativement court si l'on sait que la maladie d'Alzheimer évolue en moyenne sur 8 ans à partir des premiers symptômes jusqu'au décès du patient¹⁴.
- Il y a peu de données sur l'efficacité à long terme et sur les conséquences d'un arrêt du traitement¹³.
- La plupart des études portent sur l'évolution des fonctions cognitives, évaluées en général à l'aide de l'ADAS-cog. La signification clinique d'une amélioration statistiquement significative des fonctions cognitives n'est pas toujours claire¹³. Le «Committee for Medicinal Products for Human Use» (CHMP, organe scientifique de l'EMA, c.-à-d. l'agence européenne d'évaluation des médicaments) définit les critères de succès thérapeutique d'un traitement par un inhibiteur des cholinestérasés de la manière suivante^{3,15}: amélioration d'au moins 4 points selon le score ADAS-cog, sans aggravation simultanée selon l'appréciation globale du médecin traitant, et sans aggravation selon une échelle mesurant le fonctionnement journalier. Ces critères sont aussi utilisés par des experts de la 'Food and Drug Administration' américaine¹⁵. Selon certains auteurs, les recommandations relatives aux inhibiteurs des cholinestérasés dans la maladie d'Alzheimer doivent être remises en question, vu le gain minimal sur les échelles utilisées et la faible qualité méthodologique des études disponibles^a.
- Dans un certain nombre d'études, il est possible que l'effet ait été surestimé suite à l'analyse choisie, surtout lorsque le nombre d'abandons est plus élevé dans le groupe d'intervention par rapport au groupe placebo. En effet, lorsque le patient abandonne, la dernière évaluation disponible est prise en compte, celle-ci pouvant être exécutée quelques mois auparavant, et il n'est dès lors pas tenu compte de l'aggravation de l'état du patient entre-temps («last observation carried forward» ou analyse LOCF)¹. Une autre analyse parfois utilisée dans les études est l'analyse «completer» dans laquelle seuls les patients ayant terminé le traitement sont pris en compte. C'est une source possible d'erreurs étant donné que les patients qui n'ont pas poursuivi le traitement ont un profil différent. L'analyse la plus correcte est l'analyse «intention to treat», dans laquelle tous les patients inclus dans un groupe sont pris en compte, qu'ils aient terminé le traitement ou non.
- On ne dispose que de peu de données sur le type de patients qui répondent favorablement au traitement lors de tests (environ 10% des patients), et l'identification préalable des répondants n'est pas possible^{13,16,17}.
- L'innocuité des inhibiteurs des cholinestérasés à long terme (plus d'un an) n'a été étudiée que dans une seule étude en double aveugle.
- Il existe peu de données sur l'effet quant aux troubles du comportement (voir aussi rubrique 5.2).
- Quant à la possibilité de différer un placement en institution, il n'existe à ce jour que très peu de données provenant d'études contrôlées.
- Les inhibiteurs des cholinestérasés agissent sur les fonctions cognitives (et probablement aussi sur le comportement) de certains patients, mais la signification clinique de cet effet paraît limitée¹⁸. Des critères d'évaluation probablement plus importants pour le patient dément et son entourage, tels la qualité de vie et le fonctionnement journalier, n'ont été que peu étudiés. L'effet sur le temps investi par le soignant a fait l'objet de moins d'études et semble modeste^b.
- Les effets indésirables les plus fréquents des inhibiteurs des cholinestérasés sont des troubles gastro-intestinaux, des effets centraux et une sudation abondante. Étant donné que des effets indésirables cardiaques ont été rapportés, p. ex. bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire, il est recommandé d'évaluer ce risque avant d'instaurer un traitement par un inhibiteur des cholinestérasés⁹⁶. Les effets vagues constituent probablement un problème plus important dans la démence vasculaire que dans la maladie d'Alzheimer¹⁹.
- Sur base d'analyses du rapport coût-efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase donépézil, galantamine et rivastigmine, NICE recommande de ne pas les utiliser chez les patients atteints de démence légère¹⁰³.

a. Une méta-analyse incluait 22 RCT en double aveugle (12 avec le donépézil, 5 avec la rivastigmine et 5 avec la galantamine), avec une durée de l'étude entre 6 semaines et 3 ans¹⁸. Dans 14 études, le critère d'évaluation primaire était le score des fonctions cognitives selon l'échelle ADAS-cog (score de 0 à 70). La différence moyenne entre l'inhibiteur des cholinestérasés et le placebo variait entre 1,5 et 3,9 points.

b. Six études (n = 2286) ont rapporté le résultat concernant le temps de soins: l'ampleur de l'effet était de 0,15 (IC 95% de 0,04 à 0,32), c.-à-d. un léger effet²⁰. Les produits étudiés étaient le donépézil, la galantamine, le métrifonate et la velnacrine.

Donépézil

L'efficacité et les effets indésirables du donépézil chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ont fait l'objet d'une Revue Cochrane^a. Il en ressort par rapport au placebo qu'un traitement de 6 mois par le donépézil améliore les fonctions cognitives. L'appréciation globale du médecin traitant (à l'aide du CIBIC-plus) et le fonctionnement journalier montrent également un effet du donépézil. Aucun effet significatif sur la qualité de vie n'a été observé. L'effet sur le temps investi par le soignant, tel qu'il est perçu par celui-ci, a été rapporté dans

une étude, sans mention toutefois des tests statistiques. D'après une analyse de la Revue Cochrane, le gain de temps avec le donépézil n'est pas significatif²¹. Des résultats d'études concernant l'évolution du fonctionnement suggèrent que l'amélioration survient surtout pendant les premiers mois du traitement^b. L'effet sur le placement en institution a été rapporté dans une autre méta-analyse^c. Il en ressort qu'un traitement par le donépézil ne diffère pas le placement en institution. Cette méta-analyse a aussi inclus la seule étude d'une durée de plus d'un an. Cette étude indépendante de l'industrie pharmaceutique a analysé les effets du donépézil chez 565 personnes âgées non placées en institution souffrant d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer (avec ou sans démence vasculaire) sur une période de trois ans^{22,23}. Un effet positif modeste sur les fonctions cognitives et les activités journalières du patient a été observé; celui-ci s'est maintenu pendant au moins deux ans. Aucun effet n'a été constaté en ce qui concerne les symptômes psychologiques, le bien-être du soignant, la mortalité ou le coût global du traitement.

Entre-temps, une étude avec le donépézil ayant inclus uniquement des patients atteints d'une *forme sévère de la maladie d'Alzheimer* a été publiée²⁴. Chez ces patients aussi, un traitement par le donépézil améliore les fonctions cognitives, et ralentit la régression du fonctionnement journalier²⁵.

Dans La Revue Prescrire, le nombre de patients répondant favorablement au traitement selon les critères du CHMP a été calculé. Après un traitement de 6 mois, le pourcentage répondant à la thérapie était de 21% avec le donépézil par rapport à 10% avec le placebo²⁵. Ceci signifie que 9 patients ont dû être traités pendant six mois par le donépézil à la place d'un placebo pour obtenir un succès thérapeutique chez un patient supplémentaire (NNT = 9).

- a. La Revue Cochrane a inclus 22 études sur le donépézil (n = 5205)²¹. La plupart des études ont été réalisées chez des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer (score MMSE entre 10 et 26). La durée du traitement était souvent de 6 mois ou moins.
Le score ADAS-cog (score allant de 0 à 70) diminuait de 2,01 points par rapport au placebo (3 études; n = 1089; 95% IC de -2,69 à -1,34) avec une dose quotidienne de 5 mg et de 2,80 points (3 études; n = 967; 95% IC de -3,47 à -2,12) avec une dose quotidienne de 10 mg.
Un plus grand nombre de patients étaient améliorés selon l'appréciation globale du médecin traitant (selon le CIBIC-plus ou le CGI-C) après la prise de donépézil à raison de 5 mg par jour (3 études; n = 1075; OR = 2.38; 95% IC de 1,78 à 3,19) et à raison de 10 mg par jour (2 études; n = 799; OR = 2.18; 95% IC de 1,53 à 3,11).
- b. Dans une étude avec une durée de traitement de 52 semaines (286 patients) le groupe traité par donépézil s'est détérioré moins vite selon l'échelle d'évaluation globale (GBS) que le groupe placebo²⁶. Une amélioration des fonctions cognitives (à l'aide du MMSE) a été observée durant les six premiers mois de traitement avec le donépézil (10 mg par jour), mais une régression des fonctions cognitives a ensuite été constatée après six mois, aussi dans ce groupe. Après un traitement de 52 semaines, le score concernant les fonctions cognitives était meilleur chez les patients sous donépézil que ceux sous placebo, de même que le score concernant le fonctionnement journalier.
Une autre étude a analysé l'efficacité du donépézil (à raison de 10 mg par jour) sur le maintien des fonctions cognitives et du fonctionnement journalier chez 431 patients atteints de la maladie d'Alzheimer²⁷. Les patients ont été traités jusqu'au moment où apparaissait une aggravation cliniquement significative des fonctions cognitives. L'aggravation a été retardée de 5 mois (médiane) par rapport au placebo.
- c. La méta-analyse incluait trois études avec un total de 1041 patients. Le risque de placement en institution chez les patients traités par le donépézil n'était pas significativement retardé par rapport au placebo (RR = 0,69; 95% IC de 0,40 à 1,20). Le pourcentage de patients placés en institution était de 9% dans la plus longue étude avec le donépézil versus 14% avec le placebo après un an de traitement (non significatif) et 42% versus 44% après 3 années de traitement (non significatif)^{22,23,28}.

Une Revue Cochrane a également été publiée concernant l'effet du donépézil chez des patients présentant une détérioration des fonctions cognitives consécutive à une *démence vasculaire*²⁹. Il en ressort qu'un traitement de six mois par le donépézil (à raison de 5 à 10 mg par jour) a un effet plus marqué sur les fonctions cognitives qu'un placebo. La plus faible dose mais pas la dose plus élevée donne aussi un meilleur résultat selon l'appréciation globale du médecin traitant, tandis qu'un effet favorable sur les fonctions cognitives ne peut être démontré que par une analyse «completer» et non par une analyse «last observation carried forward»^a.

Aucune étude concernant l'effet du donépézil dans la démence à *corps de Lewy* n'a été retrouvée dans les sources consultées.

- a. Deux études ayant inclus un total de 1219 patients et d'une durée de 24 semaines, ont été incluses. Le gain sur l'échelle ADAS-cog (score de 0 à 70) était de 1,66 points (95% IC de -2,40 à -0,92) avec le donépézil à raison de 5 mg par jour et de 2,17 points (95% IC de -2,97 à -1,37) avec le donépézil à raison de 10 mg par jour. Un plus grand nombre de patients ont été améliorés selon le CIBIC-plus avec le donépézil à raison de 5 mg par jour (OR = 1,56; 95% IC de 1,15 à 2,11) mais pas avec le donépézil à raison de 10 mg par jour²⁹.

En ce qui concerne les conséquences d'un arrêt du traitement, des données ont été obtenues à partir de deux études dans lesquelles les patients ayant d'abord été traités par donépézil sont ensuite passés au placebo²⁵. Dans la première étude, l'effet du donépézil s'est maintenu trois semaines après l'arrêt, tandis que dans l'autre étude, cet effet avait disparu six semaines après l'arrêt du traitement.

Les effets indésirables plus fréquemment rapportés avec le donépézil par rapport au placebo sont: diarrhée, crampes musculaires, anorexie, nausées, vomissements, vertiges, fatigue et insomnie^{21,29}. Par rapport au placebo, le traitement par le donépézil est plus souvent interrompu après 12 semaines en raison des effets indésirables, mais le pourcentage d'abandons est peu élevé (< 10%)²¹.

Rivastigmine

L'efficacité et les effets indésirables de la rivastigmine chez des patients atteints d'une *forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer* ont fait l'objet d'une Revue Cochrane⁹. Par rapport au placebo, une dose journalière de 6 à 12 mg pendant 6 mois entraîne une amélioration des fonctions cognitives, du fonctionnement journalier et de la gravité de la démence, ainsi que de l'appréciation globale du médecin traitant. Une plus faible dose (4 mg ou moins) n'offre qu'un bénéfice minime sur les fonctions cognitives et sur l'appréciation globale du médecin traitant. On ne dispose pas de données quant à l'efficacité de la rivastigmine sur la qualité de vie ou le placement en institution²⁸.

Le pourcentage de patients ayant répondu à la thérapie selon les critères CHMP après 6 mois de traitement, est de 10% pour la rivastigmine (6 à 12 mg par jour) et de 6% pour le placebo^{3,31}. Ceci signifie que dans les études 25 patients ont dû être traités par la rivastigmine à la place d'un placebo pour obtenir une réponse thérapeutique chez un patient supplémentaire (NNT=25).

Il n'existe pas d'études en double aveugle sur un traitement de plus de six mois par la rivastigmine¹⁴. Enfin, l'efficacité chez des patients atteints d'une *forme sévère de la maladie d'Alzheimer* n'a pas été étudiée.

- a. Quatre études (n = 1917) ont analysé l'effet de la rivastigmine à raison de 6 à 12 mg par jour sur les fonctions cognitives après six mois de traitement³⁰. La différence de score sur l'échelle ADAS-cog (score allant de 0 à 70) était de 2,09 points (95% IC de -2,65 à -1,54) par rapport au placebo. Trois études (n=1293) ont analysé l'effet de la rivastigmine à raison de 1 à 4 mg par jour et ont montré une différence de score sur l'échelle ADAS-cog de 0,84 points (95% IC -1,48 à -0,19). Selon les scores sur l'échelle CIBIC-plus, le nombre de patients présentant une détérioration après six mois était moins élevé avec la rivastigmine, tant à une dose journalière de 1 à 4 mg (3 études; n = 1237; OR = 0,71; 95% IC de 0,55 à 0,93) qu'à une dose journalière de 6 à 12 mg (4 études; n = 1812; OR = 0,68; 95% IC de 0,55 à 0,85). Par rapport au placebo, le risque de démence sévère après six mois était plus faible avec la rivastigmine à une dose de 6 à 12 mg par jour (4 études; n = 1923; OR = 0,78; 95% IC 0,64 à 0,94) mais pas avec la rivastigmine à une dose de 1 à 4 mg par jour.

Aucune étude contrôlée par placebo concernant l'effet de la rivastigmine chez des patients atteints de *démence vasculaire* n'a été retrouvée dans les sources consultées. Les données quant à un intérêt de la rivastigmine chez des patients atteints de *démence à corps de Lewy* sont insuffisantes^a.

- a. Une revue de la Cochrane Collaboration a inclus une étude avec la rivastigmine chez des patients atteints d'une *démence à corps de Lewy* (n = 120, durée de l'étude 20 semaines, dose quotidienne augmentée progressivement jusqu'à 12 mg)³². Aucun effet sur les fonctions cognitives n'a été retrouvé selon l'échelle MMSE.

Une dose journalière de 6 à 12 mg de rivastigmine entraîne des effets indésirables chez un plus grand nombre de patients atteints de la *maladie d'Alzheimer*, par rapport au placebo³⁰. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés à cette dose sont: nausées, vomissements, diarrhée, anorexie, céphalées, douleur abdominale et vertiges. Le nombre d'abandons en raison d'effets indésirables est assez élevé pour la dose de 6 à 12 mg par jour (24,4% des patients versus 8,5% avec le placebo); pour la dose de 1 à 4 mg par jour, le taux d'abandons est comparable à celui du placebo³⁰.

Galantamine

L'efficacité et les effets indésirables de la galantamine chez des patients atteints d'une *forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer* ont fait l'objet d'une Revue Cochrane^a. Dans cinq des huit études, une posologie quotidienne de 32 mg a été étudiée chez une partie des patients, alors que la posologie maximale selon les notices belges s'élève à 24 mg par jour. Il ressort de cette méta-analyse qu'un traitement par la galantamine à une dose de 16 à 32 mg par jour entraîne après 6 mois une amélioration des fonctions cognitives et du fonctionnement journalier; les résultats concernant l'effet sur l'appréciation globale du médecin traitant sont contradictoires. Une dose quotidienne de 8 mg a un effet significatif sur les fonctions cognitives, mais pas

sur d'autres critères d'évaluation. L'effet d'un traitement de plus de six mois n'a pas été étudié dans des études en double aveugle³³. Il n'y a pas davantage de données quant à l'effet de la galantamine sur la qualité de vie ni quant au placement en institution²⁸. En se basant sur les critères du CHMP, un succès thérapeutique a été observé avec la galantamine (8 à 32 mg/j) chez 14,2% des patients par rapport à 5% avec le placebo³¹.

Une RCT examine à quel point les objectifs individuels fixés au préalable ont été atteints après 16 semaines de traitement par galantamine chez 130 patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée. D'après l'avis du médecin traitant, mais pas selon l'avis du patient et de son soignant, la galantamine entraînait une amélioration significative, comparé au placebo¹⁰⁴.

- a. La revue de la Cochrane Collaboration a inclus huit études (n = 4748) réalisées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer³³. Le score MMSE au début de l'étude était de 10 à 24 et la durée des études variait de 12 semaines à 7 mois. La dose étudiée variait de 8 mg à 32 mg par jour. L'effet des différentes doses a été analysé séparément.

Après six mois de traitement, le bénéfice selon le score ADAS-cog variait par rapport au placebo entre 1,30 points (1 étude; n = 381; 95% IC de -2,57 à -0,03) pour la galantamine à raison de 8 mg par jour, et 3,29 points (1 étude; n = 825; 95% IC de -4,14 à -2,44) pour la galantamine à raison de 2 x 16 mg par jour. Pour les autres critères d'évaluation, les résultats étaient contradictoires: ainsi, d'après l'appréciation globale, un bénéfice a été constaté avec la galantamine à raison de 2 x 12 mg par jour (4 études incluant 1570 patients) ou de 2 x 16 mg par jour (2 études incluant 768 patients) mais pas lors de la prise de 3 x 12 mg par jour (1 étude incluant 525 patients).

Selon une étude réalisée chez des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de démence vasculaire ou de la maladie d'Alzheimer associée à une affection cérébro-vasculaire, le pourcentage de patients dont l'état ne s'était pas aggravé d'après l'appréciation globale du médecin traitant, était plus élevé avec la galantamine (74%) qu'avec le placebo (59%)³⁴. La seule étude réalisée chez des patients atteints uniquement de démence vasculaire n'a pas été publiée; les quelques données disponibles suggèrent un effet bénéfique sur les fonctions cognitives, mais pas sur le fonctionnement journalier, le comportement ou selon l'appréciation globale du médecin traitant³⁴.

Aucune étude sur l'effet de la galantamine dans la démence à corps de Lewy n'a été retrouvée dans les sources consultées.

Les effets indésirables survenant fréquemment lors de la prise de galantamine (à une dose de minimum 16 mg par jour) sont: nausées, vomissements, diarrhée, vertiges, perte de poids, anorexie, tremblement, céphalées et douleur abdominale. A partir d'une dose de 24 mg par jour, les abandons en raison des effets indésirables sont fréquents (18% des patients à une dose de 24 mg par jour ou même 44% à une dose de 32 mg par jour). Des effets indésirables survenant moins fréquemment, mais pouvant mettre la vie en danger sont des troubles cardiaques tels bradycardie et bloc auriculo-ventriculaire³⁵. En outre, dans une étude sur l'effet préventif de la galantamine chez des patients atteints de troubles cognitifs légers, une mortalité accrue a été constatée (voir 6, p. 27).

Autres inhibiteurs des cholinestérases

La tacrine était le premier des inhibiteurs des cholinestérases plus récents étudiés chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. L'efficacité de la tacrine semble comparable à celle des autres inhibiteurs des cholinestérases³⁷. La tacrine est hépatotoxique³⁷ et n'est plus disponible en Belgique.

Le développement du métrifonate a été interrompu en raison d'effets neuro-musculaires avec des troubles respiratoires pouvant mettre la vie en danger et mener à une issue fatale³⁸.

La physostigmine semble, selon une petite étude, améliorer à court terme les fonctions cognitives des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les effets indésirables entraînent cependant souvent l'arrêt du traitement¹. La physostigmine n'est pas disponible comme spécialité en Belgique.

La velnacrine a fait l'objet d'études randomisées mais elle n'est pas disponible en Belgique.

◆ MEMANTINE

La mémantine, un dérivé de l'amantadine, agit comme antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate. L'efficacité et les effets indésirables de la mémantine ont été discutés dans une Revue Cochrane^a. Il en ressort un bénéfice statistiquement significatif mais modeste après six mois de traitement chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer^a. Les auteurs du Arznei-Telegramm ont constaté qu'aucune des trois études non publiées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (portant sur 873 patients) n'a trouvé de bénéfice pour ce qui est du critère d'évaluation primaire¹⁰⁵. Deux de ces trois études non publiées ont également été reprises dans la revue Cochrane.

Chez des patients atteints d'une *forme légère à modérée de démence vasculaire*, un bénéfice a été constaté selon l'échelle d'évaluation cognitive mais pas selon l'appréciation clinique globale du médecin traitant^b. Des études de plus longue durée s'avèrent nécessaires de même que des études concernant l'effet de la mémantine sur la qualité de vie³⁹. Aucune étude n'a été réalisée chez des patients atteints de démence à corps de Lewy. La mémantine est bien supportée et les effets indésirables sont rares.

- a. La Revue Cochrane a inclus 9 études (n = 2340) réalisées chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou de démence vasculaire³⁹. Deux des trois études réalisées chez des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer traités par la mémantine pendant six mois à la dose de 20 mg par jour, ont montré un bénéfice faible mais significatif sur les fonctions cognitives (3 points sur le SIB, score de 0 à 100; IC 95% de 1,7 à 4,3), sur le fonctionnement journalier, les problèmes comportementaux et selon l'appréciation globale.

Les trois études (non publiées) réalisées chez des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer ont montré après 6 mois un effet significatif mais faible de la mémantine à la dose de 20 mg par jour selon l'ADAS-cog (1 point de bénéfice sur l'échelle de 0 à 70; IC 95% de 0,2 à 1,8) et selon l'appréciation globale du médecin, mais pas sur le comportement ni sur le fonctionnement journalier.

- b. Les deux études ayant étudié l'effet d'un traitement de six mois chez des patients atteints d'une forme légère à modérée de démence vasculaire, ont montré un effet bénéfique sur les fonctions cognitives (gain de 1,9 points sur l'ADAS-cog; IC 95% de 0,9 à 2,8) et sur le comportement, mais pas sur l'appréciation globale³⁹.

◆ GINKGO BILOBA

L'efficacité et les effets indésirables du Ginkgo biloba chez des patients atteints de *troubles cognitifs* ou de *démence* ont été examinés dans une Revue Cochrane^a. Presque toutes les études ont été réalisées avec l'extrait standard EGb761. Il ressort de la méta-analyse un effet favorable après 24 semaines de traitement sur les fonctions cognitives et selon l'appréciation globale du médecin, mais pas sur le fonctionnement journalier. Les résultats d'une étude montrent qu'après 52 semaines de traitement, un effet sur les fonctions cognitives persiste, mais pas selon l'appréciation globale du médecin.

Un des problèmes dans les études disponibles est le fait que des patients avec des tableaux cliniques différents ont été inclus. D'autres problèmes méthodologiques sont la variation importante des instruments d'évaluation utilisés, le nombre limité de patients par étude et le fait que dans la plupart des études, aucune analyse en «intention to treat» n'a été effectuée. De plus, des biais de publication ne peuvent être exclus. Dans une mise à jour de la revue Cochrane, deux grandes études, menées exclusivement auprès de patients atteints de la maladie d'Alzheimer, n'ont pas trouvé d'effet statistiquement significatif sur leurs fonctions cognitives d'après l'échelle ADAS-cog¹⁰⁶. Les auteurs concluent qu'il n'existe pas de preuves convaincantes d'un effet cliniquement pertinent du Ginkgo biloba.

Selon les études disponibles, l'utilisation du Ginkgo biloba paraît sûre⁴⁰. Lors de l'association à des anticoagulants, des hémorragies peuvent survenir⁴¹. Des convulsions ont été rapportées chez des patients qui prenaient du Ginkgo biloba: l'utilisation est déconseillée chez les patients ayant des antécédents d'épilepsie ou prenant d'autres médicaments pouvant abaisser le seuil épiléptogène⁴².

A l'heure actuelle, trois préparations de Ginkgo biloba sont enregistrées en Belgique comme médicament. Deux d'entre elles seulement ont l'indication 'démence' dans la notice.

- a. Selon l'analyse «completer», 72% des patients prenant du Ginkgo biloba (> 200 mg par jour) montraient après 24 semaines une amélioration globale, par rapport à 55% des patients sous placebo (1 étude; n = 156; OR=2,16; IC 95% de 1,11 à 4,20). Les études ayant analysé l'effet sur les fonctions cognitives après 24 semaines ont montré un bénéfice significatif avec le Ginkgo biloba (5 études; n = 715; SMD = -0,17; IC 95% de -0,32 à -0,02), par rapport au placebo. L'effet sur le fonctionnement journalier n'était pas significatif.

◆ DIVERS

Le *mésilate de co-dergocrine* semble avoir un effet favorable sur l'état général des patients atteints de démence (méta-analyse de 19 études portant sur 1470 patients)⁴³. La plupart des études présentent cependant des problèmes méthodologiques importants. L'absence de critères de diagnostic et le rapportage sélectif des résultats peuvent constituer des biais en faveur du mésilate de co-dergocrine^{43,44}. Dans l'étude la plus récente et bien conçue de cette méta-analyse, le mésilate de co-dergocrine a été administré (4,5 mg par jour) pendant 6 mois à 80 patients atteints d'une forme *modérément sévère de la maladie d'Alzheimer* (score-MMSE entre 10 et 23). Dans cette étude, aucun effet n'a été constaté sur l'état général du patient, sur le comportement ou sur les fonctions cognitives⁴⁵.

Le *piracétam* (2.4 à 9 g par jour) aurait un effet favorable sur l'évolution globale chez des patients atteints de *démence* ou de *troubles cognitifs*⁴⁶. Aucun effet sur des critères d'évaluation spécifiques tels les fonctions cognitives n'a été démontré. Les problèmes méthodologiques rencontrés dans la plupart des études étaient la durée d'étude trop courte (max. 3 mois) et l'absence d'information sur les critères de diagnostic.

Il ressort de deux méta-analyses que la *sélégiline* (à une dose de 10 mg par jour) améliore les fonctions cognitives et le fonctionnement journalier chez des patients atteints de *la maladie d'Alzheimer*, mais qu'elle n'a aucune influence sur l'état clinique global du patient^{47,48}. L'impact clinique des effets observés est incertain^{47,48}.

La *nimodipine* a fait l'objet d'études chez des patients atteints de différentes formes de *démence*. Un effet a pu être démontré à court terme à une dose journalière de 90 mg sur les fonctions cognitives et selon l'appréciation globale du médecin, mais pas sur le fonctionnement journalier⁴⁹. L'usage à long terme (plus de 24 semaines) n'a pas été étudié⁴⁹.

Il n'est pas suffisamment prouvé dans les études disponibles qu'une *substitution hormonale* à base d'estrogènes conjugués (avec ou sans progestagène associé), à une dose de 0,625 mg à 1,25 mg par jour, améliore les symptômes cognitifs chez la femme ménopausée atteinte de la *maladie d'Alzheimer*^{1,92}.

En ce qui concerne l'effet des *anti-inflammatoires non stéroïdiens* sur les fonctions cognitives de patients atteints de la *maladie d'Alzheimer*, les résultats des RCT disponibles sont contradictoires. Les médicaments étudiés sont le diclofénac, l'indométhacine, le naproxène et le rofécoxib^{1,50,51}.

En l'absence d'études rigoureuses, une Revue Cochrane n'a constaté aucune preuve d'efficacité de *l'acide acétylsalicylique* en cas de *démence vasculaire*⁵².

La lécithine, la vitamine E, la vitamine B1 et le clioquinol ont été peu étudiés, sans preuve d'efficacité jusqu'à présent^{1,53}.

Aucune étude randomisée de qualité méthodologique suffisante n'a été retrouvée sur l'efficacité de *la nicotine* et de *l'homéopathie* dans le traitement de la *démence*^{1,54}.

Une étude rigoureuse bien conçue n'a pas pu démontrer l'efficacité d'un traitement par *l'hydroxychloroquine* (200 à 400 mg par jour) pendant 18 mois chez des patients atteints de la *maladie d'Alzheimer* à un stade précoce⁵⁵.

Les auteurs d'une Revue Cochrane sur la *vinpocétine* (un dérivé de la vincamine qui n'est pas commercialisé en Belgique) ont conclu que des études à grande échelle sont nécessaires chez des patients atteints de troubles cognitifs bien définis, pour pouvoir se prononcer quant à l'efficacité de ce médicament⁵⁶.

La *vincamine* est commercialisée en Belgique mais n'a pas l'indication «*démence*». Aucune étude valable n'a été retrouvée.

D'autres produits ont été étudiés mais ne sont pas commercialisés en Belgique à l'heure actuelle; il s'agit de *la nicergoline*⁵⁷, *la linopirdine*¹³, *la propentofylline*¹³, et *la mélatonine*⁵⁸. Jusqu'à présent, l'efficacité de ces produits n'a pas été suffisamment démontrée.

La cinnarizine est un médicament qui a comme indication en Belgique 'la *démence sénile*'. Aucune donnée valable n'a été retrouvée dans la littérature consultée quant à son efficacité dans la *démence*.

4.2.2. Etudes comparatives des médicaments entre eux

Aucun indice ne suggère des différences d'efficacité entre les différents inhibiteurs des cholinestérases disponibles en Belgique (donépézil, rivastigmine, galantamine).

Il n'est pas possible de se prononcer quant à des différences d'efficacité entre les inhibiteurs des cholinestérases et la mémantine en raison du manque d'études comparatives. L'étude comparant le Ginkgo biloba au donépézil ne permet pas non plus de tirer des conclusions.

Aucune étude réalisée en double aveugle n'a comparé les inhibiteurs des cholinestérases entre eux. Les résultats d'études ouvertes doivent être interprétés avec prudence⁹. Aucun indice ne suggère que ces médicaments auraient une efficacité différente. Le donépézil semble toutefois causer moins d'effets indésirables que la rivastigmine, mais il n'est pas exclu que cette différence disparaisse lorsque la dose de rivastigmine est augmentée progressivement sur une période de plus de trois mois¹⁶. Des études comparatives entre les inhibiteurs des cholinestérases et la mémantine n'ont pas été retrouvées dans les sources consultées.

Une revue de la littérature mentionne une étude comparative avec le Ginkgo biloba et le donépézil, mais aucune conclusion ne peut en être tirée^b.

- a. Une étude ouverte d'une durée de 12 semaines chez 111 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (score MMSE entre 10 et 26) a comparé le donépézil (jusqu'à 10 mg par jour) à la rivastigmine (jusqu'à 12 mg par jour)^{1,60}. Le taux d'abandons était nettement plus élevé avec la rivastigmine (31%) qu'avec le donépézil (11%), principalement en raison d'effets indésirables. Chez les patients qui ont terminé l'étude, aucune différence d'efficacité sur les fonctions cognitives n'a été observée entre les deux médicaments. Une étude randomisée en simple aveugle ayant comparé le donépézil (max. 10 mg par jour) et la galantamine (max. 24 mg par jour) chez 182 patients atteints de la maladie d'Alzheimer (score MMSE entre 9 et 18), n'a pas montré de différences sur les fonctions cognitives ou les effets indésirables après 52 semaines de traitement¹. Une autre étude (n=120, durée de 12 semaines) a toutefois montré de meilleurs résultats avec le donépézil (augmenté jusqu'à 10 mg/j) qu'avec la galantamine (augmentée jusqu'à 24 mg/j), mais cette étude était subsidiée par le fabricant du donépézil et présentait des problèmes de méthodologie et de rapportage⁶¹.
- b. Une RCT portant sur 76 patients atteints de démence légère à modérée n'a pas trouvé de différence, après 24 semaines, entre le Ginkgo biloba dosé à 160 mg/j et le donépézil à 5 mg/j quant au critère d'évaluation « fonctionnement cognitif ». Le nombre restreint de patients, la faible dose de donépézil et l'abandon assez important durant l'étude (de 16 à 23%) ne permettent cependant pas d'en tirer des conclusions¹⁰⁷.

5. Traitement des troubles du comportement

Les traitements mentionnés ci-dessous ont été retrouvés dans la littérature consultée. Cela ne signifie pas pour autant qu'une efficacité ait été démontrée dans la démence avec tous ces traitements.



5.1. Traitement non médicamenteux

Il ne semble exister que très peu d'études contrôlées sur la prise en charge non médicamenteuse des troubles du comportement. Des stratégies de réorganisation, une orientation dans la réalité, un traitement psychomoteur et une stimulation multisensorielle semblent efficaces.

Stratégies de réorganisation

Les deux composantes fondamentales d'une stratégie de réorganisation sont la formation des soignants à situer les troubles du comportement dans le contexte d'une maladie touchant la mémoire, et l'identification des facteurs qui provoquent ou maintiennent ces troubles du comportement.

Trois études ont inclus des patients atteints d'une forme de démence non définie. Dans deux études, une stratégie de réorganisation n'a pas pu diminuer l'agressivité ou l'agitation (211 patients)¹. Dans une étude portant sur 81 patients, l'association d'une stratégie de réorganisation et de conseils sur l'utilisation des psychotropes (ré-évaluation de la nécessité de ces médicaments et éventuellement diminution progressive, instauration d'un traitement par des antidépresseurs en cas de dépression,...), a diminué après 6 mois le nombre de patients ayant des troubles du comportement dans le groupe traité (29%) par rapport au groupe contrôle (51%)¹.

L'entraînement et l'assistance du personnel des maisons de repos peut faire baisser l'usage des antipsychotiques sans augmentation des problèmes comportementaux^a. Reste à savoir si les maisons de repos sont disposées à engager un professionnel de santé si le résultat se limite à une diminution de l'usage des antipsychotiques, sans diminution des troubles comportementaux. Des interventions individualisées pourraient s'avérer plus efficaces¹⁰⁸. Les traitements non médicamenteux de patients déments *présentant des troubles comportementaux* pourraient avoir un effet positif, mais des études plus approfondies et mieux conçues sont nécessaires^b.

- a. Une RCT menée chez 349 patients en institution manifestant des troubles cognitifs et suivis durant un an, a examiné quel est l'effet de 10 mois d'entraînement d'aptitude et d'assistance au personnel soignant sur l'usage d'antipsychotiques et les problèmes comportementaux. Au terme de l'étude, le nombre de patients prenant encore des antipsychotiques était de 23% dans le groupe interventionnel et de 42% dans le groupe témoin, alors que l'agitation restait égale dans les deux groupes¹⁰⁹.
- b. Deux revues systématiques ont paru. Les traitements étudiés sont le massage, les contacts physiques durant les repas, l'attention aux besoins individuels du patient, les interventions auprès des soignants et la photothérapie^{110,111}.

Autres traitements

L'orientation dans la réalité améliore le comportement (6 RCT; 125 patients déments). Dans ces études, ni les interventions, ni les résultats n'étaient standardisés¹. Par rapport au traitement occupationnel, le traitement psychomoteur diminue l'agressivité (1 RCT; 43 patients atteints de la maladie d'Alzheimer)⁶².

La stimulation multisensorielle («encadrement affectif») diminue l'apathie, par rapport au traitement occupationnel ou à l'absence du traitement (1 RCT; 66 patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de démence)⁶².

5.2. Traitement médicamenteux

Les résultats concernant l'effet des inhibiteurs des cholinestérasés sur les troubles du comportement chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont contradictoires. Dans les études qui ont montré un effet, la signification clinique de celui-ci peut être remise en question. Avec la mémantine, un effet a été observé sur les symptômes neuropsychiatriques chez des patients atteints de démence vasculaire et chez des patients atteints d'une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer, mais pas chez des patients atteints d'une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer.

Les résultats concernant l'efficacité des neuroleptiques sur les troubles du comportement sont contradictoires. Plusieurs instances de pharmacovigilance attirent l'attention sur une augmentation possible du nombre d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) et d'accidents ischémiques transitoires (AIT) et sur une augmentation de la mortalité lors de l'administration de neuroleptiques à des personnes âgées démentes. Il n'existe pas suffisamment de preuves concernant l'efficacité de la carbamazépine et du valproate de sodium dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques.

Les études n'ont pas montré d'efficacité des antidépresseurs sur l'agitation chez des patients déments.

◆ INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES

Les résultats des études sur l'efficacité des inhibiteurs des cholinestérasés dans le traitement des troubles du comportement chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, sont contradictoires^a. Dans les études qui ont montré un effet, la signification clinique peut être remise en question. La plupart des patients inclus dans les études sur les inhibiteurs des cholinestérasés ne présentent que peu de symptômes neuropsychiatriques⁶³. Les résultats des études ayant inclus uniquement des patients présentant des troubles du comportement sont contradictoires^b.

- a. Dans une Revue Cochrane, un faible effet positif sur le comportement a été observé avec des inhibiteurs des cholinestérasés (2 études avec le donépézil et 1 étude avec la galantamine)¹⁶. Les Revues Cochrane sur le donépézil et la galantamine ont également rapporté un effet sur les troubles du comportement. Les rares études apportant des informations à ce sujet ont donné des résultats contradictoires^{21,33}.
- b. Une revue systématique sur le traitement des symptômes neuropsychiatriques dans la démence cite deux études (réalisées chacune avec le donépézil à une dose moyenne de 10 mg par jour), ayant inclus seulement des patients présentant des troubles du comportement. Les résultats sur base du score de «Neuropsychiatric Inventory» étaient contradictoires⁶³. Dans une étude supplémentaire sur la rivastigmine (6 à 12 mg/lj jusqu'à la semaine 12, ensuite au moins 9 mg plj) ayant inclus seulement des patients présentant une agitation manifeste, aucun effet n'a pu être démontré sur une échelle d'agitation⁶⁴.

Aucune étude randomisée concernant l'effet du donépézil et de la rivastigmine sur le comportement de patients atteints de *démence vasculaire* n'a été retrouvée dans les sources consultées. Pour la galantamine, on ne dispose que des résultats d'une étude non publiée, dans laquelle aucun effet sur le comportement n'a pu être démontré³⁴.

L'influence des inhibiteurs des cholinestérases sur le comportement des patients atteints d'une *démence à corps de Lewy* n'a été étudiée qu'avec la rivastigmine, sans preuve suffisante d'un effet sur les troubles du comportement^a.

- a. Une revue de la Cochrane Collaboration a inclus une étude avec la rivastigmine (n = 120, durée d'étude de 20 semaines, dose journalière augmentée jusqu'à 12 mg). L'effet sur les troubles du comportement selon NPI était significatif selon l'analyse «completer», mais pas selon l'analyse «LOCF»³².

◆ MEMANTINE

Un effet sur les symptômes neuropsychiatriques a été observé avec la mémantine chez des patients atteints de *démence vasculaire* et chez des patients atteints d'une *forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer*, mais pas chez des patients atteints d'une *forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer*³⁹.

◆ NEUROLEPTIQUES

Les résultats des études sur l'efficacité des neuroleptiques dans le traitement des troubles du comportement sont contradictoires^{a-d}. Plusieurs instances de pharmacovigilance attirent l'attention sur une augmentation possible du nombre d'AVC et d'AIT et une augmentation de la mortalité lors de l'usage de neuroleptiques chez les personnes âgées atteintes de *démence*^{e,f}. D'après des études de cohorte, le risque de mortalité liée aux neuroleptiques classiques serait plus élevé, comparé aux neuroleptiques atypiques.^{71,g} Seules des études comparatives contrôlées pourrait établir quel type de neuroleptique est le plus sûr⁷¹.

Dans la revue Evidence-Based Mental Health, il est signalé que le taux de réponse élevée au placebo dans les études randomisées suggère que les problèmes de comportement dans la *démence* peuvent être traités par une plus grande attention aux patients: cela implique l'identification et le traitement d'affections concomitantes, des visites plus fréquentes du personnel soignant ainsi que davantage d'interactions avec celui-ci⁹⁴.

- a. Un traitement par l'halopéridol pendant 3 à 16 semaines peut diminuer l'agressivité mais pas l'agitation chez des patients atteints de différents types de *démence* (méta-analyse portant sur 5 études avec 876 patients)^{1,65}.
- b. D'après une méta-analyse sur la thioridazine, un traitement (pendant 3 à 8 semaines) diminuerait l'anxiété des patients atteints de *démence*, mais n'entraînerait pas d'amélioration globale (2 études avec 173 patients)⁶⁶.
- c. Chez des patients déments (principalement de type Alzheimer), la rispéridone et l'olanzapine diminuent l'agressivité au prix d'un risque accru d'affections cérébro-vasculaires graves (e.a. AVC), d'effets indésirables extrapyramidaux, d'œdème périphérique et d'autres effets indésirables importants⁹⁵. Les symptômes psychotiques liés à la *démence* de type Alzheimer sont améliorés par la prise de rispéridone (1 mg par jour). Ceci a également été constaté dans une étude avec l'aripiprazole⁹⁵. La méta-analyse sur la rispéridone a inclus 5 RCT dans lesquelles les patients ont été traités pendant 10 à 13 semaines à raison d'une dose moyenne de 0,5 à 2 mg de rispéridone par jour⁹⁴. La méta-analyse sur l'olanzapine a inclus 4 RCT dans lesquelles les patients ont été traités pendant 6 à 10 semaines à raison de 1 à 15 mg d'olanzapine par jour⁹⁵.
- d. Dans une étude randomisée ayant comparé le neuroleptique quétiapine (2 x 25 mg/j jusqu'à 2 x 50 mg/j jusqu'à la semaine 12, ensuite 2 x 50 mg/j) à la rivastigmine et au placebo chez 93 patients atteints de la *maladie d'Alzheimer* et d'agitation cliniquement significative (durée d'étude 26 semaines), aucun effet de la quétiapine n'a été démontré sur l'agitation après 6 à 26 semaines. De plus, une détérioration des fonctions cognitives a été observée avec la quétiapine, par rapport au placebo⁶⁷.
- e. La FDA américaine a publié un avertissement suite à une analyse secondaire de 17 études contrôlées par placebo avec les neuroleptiques atypiques olanzapine, aripiprazole, rispéridone et quétiapine dans la *démence*. L'analyse portait sur 5106 patients déments; la durée moyenne de l'étude était de 10 semaines. Les patients qui recevaient ce traitement couraient un risque de mortalité 1,6 à 1,7 fois plus élevé que les patients sous placebo (4,5% versus 2,6% des patients). La plupart des cas de mortalité étaient liés à des problèmes cardiovasculaires (e.a. insuffisance cardiaque) et des infections (e.a. pneumonie)⁶⁸. Une méta-analyse supplémentaire ayant inclus 5110 patients déments arrive aux mêmes conclusions: la mortalité augmente de 2,3% dans le groupe placebo à 3,5% chez les patients traités par des neuroleptiques atypiques (OR pour mortalité 1,54; IC 95% de 1,06 à 2,23; p= 0,02)⁶⁹. L'avertissement de la FDA vise à revoir le traitement chez les personnes démentes qui prennent des neuroleptiques atypiques. Entre temps, la FDA a débuté une étude concernant les neuroleptiques classiques.
- f. L'utilisation nouvelle d'antipsychotiques dans une cohorte canadienne de 27.259 personnes âgées et démentes est associée à une augmentation significative du risque de décès après 30 jours, que ce soit chez les patients vivant à domicile (HR= 1,31; IC 95% de 1,02 à 1,70, différence absolue de risque 0,2%) ou chez les

patients en institution (HR= 1,55; IC 95% de 1,15 à 2,07, différence absolue de risque 1,2%). Le risque accru est toujours présent après 180 jours (HR=1,32; IC 95% 1,12 à 1,54 chez les sujets à domicile et HR=1,23; IC 95% de 1,05 à 1,45 chez les sujets en institution¹¹²).

- g. Dans une étude, la différence de risque absolu entre les antipsychotiques conventionnels et les antipsychotiques atypiques après 30 jours était de 1,1% (IC 95% de 0,5 à 1,8) chez les sujets vivant à domicile et de 1,1% (IC 95% de 0,3 à 1,9) chez les sujets en institution. Après 180 jours, ces chiffres s'élevaient respectivement à 2,6% (IC 95% de 0,5 à 4,5) et 2,2% (IC 95% de 0,0 à 4,4)¹¹².

Une autre étude trouve également un risque de mortalité plus élevé chez des personnes âgées prenant des antipsychotiques classiques que chez ceux prenant des antipsychotiques atypiques (14% vs 9,6 %, hazard ratio=1,32; IC 95% de 1,32 à 1,42)¹¹³.

D'autre part, il ressort d'une autre étude réalisée chez des personnes âgées qu'en cas de doses élevées de neuroleptiques atypiques, un parkinsonisme survient aussi fréquemment qu'avec les neuroleptiques typiques⁷⁰.

◆ ANTIEPILEPTIQUES

Les études concernant l'effet des antiépileptiques dans la démence sont limitées. Les auteurs d'une revue systématique concluent dès lors que la carbamazépine et le valproate de sodium ne sont pas recommandés comme traitement des symptômes neuropsychiatriques^a. De plus, la carbamazépine présente un risque de toxicité hématologique et d'interactions avec d'autres médicaments souvent prescrits chez les personnes âgées⁶³.

- a. La revue du JAMA mentionne 3 études avec le valproate de sodium et 2 études avec la carbamazépine. Les résultats des deux études de petite taille avec la carbamazépine sont contradictoires. Les études avec le valproate de sodium ne montrent aucune efficacité.

◆ ANTIDEPRESSEURS

Les études ne montrent aucune efficacité des antidépresseurs sur l'agitation chez des patients déments^a. Il n'existe que très peu d'études concernant l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement de la *dépression* chez des patients déments et les résultats sont contradictoires^b.

- a. Une revue dans le JAMA conclut que les antidépresseurs trazodone, sertraline et fluoxétine n'ont pas d'influence sur l'agitation⁶³. Une RCT sur le citalopram montre toutefois un bénéfice, mais plus de la moitié des patients ont abandonné l'étude, le plus souvent en raison du manque d'efficacité. Les auteurs de la revue concluent que les antidépresseurs ne sont pas efficaces dans le traitement des symptômes neuropsychiatriques dans la démence.
- b. D'après une revue systématique des études randomisées, les antidépresseurs tricycliques, les IMAO-B et les ISRS sont efficaces⁷². Une autre revue systématique, n'ayant inclus que des études réalisées en double aveugle, a mis en évidence un effet antidépresseur pour l'ISRS sertraline (1 étude), mais pas pour les tricycliques clomipramine (1 étude) et imipramine (1 étude)⁷³.

◆ COMPARAISON DES TRAITEMENTS ENTRE EUX

Il y a trop peu d'études comparatives pour se prononcer quant aux différences d'efficacité entre les médicaments utilisés dans la prise en charge des troubles du comportement. Deux études ont comparé l'halopéridol à la trazodone chez des patients déments agités, et n'ont pas montré de différence¹. Une de ces études a aussi comparé les deux médicaments aux stratégies de réorganisation, et n'a pu démontrer aucune différence d'efficacité¹. Une étude ayant comparé la rispéridone et l'halopéridol chez des patients agités atteints de *démence sévère* n'a montré aucune différence après 13 semaines en ce qui concerne les troubles du comportement¹.

6. Prévention de la démence

Dans une étude randomisée, réalisée chez des patients atteints de troubles cognitifs légers, un effet préventif limité et passager sur l'évolution vers la démence a été observé avec l'inhibiteur des cholinestérases donépézil. La prise préventive de galantamine ne retarde pas l'évolution vers la démence et s'accompagne de plus d'une mortalité accrue, principalement en raison de complications cardio-vasculaires. Aucune étude concernant la rivastigmine n'a été retrouvée dans les sources consultées. Une étude non randomisée suggère un effet préventif des statines, mais ceci n'a pas pu être confirmé jusqu'à présent dans des études randomisées. Un traitement hormonal de substitution n'a pas montré d'effet protecteur dans des études randomisées. Des études épidémiologiques suggèrent que les antiinflammatoires non stéroïdiens (à l'exception des salicylés) auraient un effet protecteur. Une étude randomisée effectuée à cette fin a entre-temps été interrompue, entre autres en raison d'effets indésirables graves. Dans des études randomisées, les antihypertenseurs n'ont pas pu retarder l'évolution vers la démence. Des études épidémiologiques et des études d'observation ont suggéré un effet préventif avec les acides oméga 3, mais des études randomisées s'avèrent ici aussi nécessaires.

En ce qui concerne l'effet préventif de vitamines, il existe de rares indices que seulement l'acide folique puisse ralentir la régression cognitive chez des personnes déficientes. Aucune étude n'existe concernant un effet préventif de la démence par l'acide folique.

Les traitements suivants sont discutés ci-dessous:

- inhibiteurs des cholinestérases
- statines
- estrogènes et modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes
- antiinflammatoires non stéroïdiens
- antihypertenseurs
- acides oméga-3
- vitamines

Inhibiteurs des cholinestérases

L'effet préventif du donépézil a été étudié pendant trois ans chez des patients atteints de troubles cognitifs légers (mais sans démence)³. Après douze mois, un nombre moins élevé de patients prenant du donépézil a évolué vers la maladie d'Alzheimer, par rapport aux patients qui prenaient du placebo. Après trois ans, l'effet du donépézil avait toutefois disparu. Pour certains critères d'évaluation secondaires, tels les fonctions cognitives et l'appréciation globale du médecin, un effet favorable a été démontré par rapport au placebo dans les 18 premiers mois de l'étude, mais pas ultérieurement.

L'effet préventif de la galantamine chez des patients atteints de troubles cognitifs légers a été étudié dans des études randomisées sur une période de deux ans.

La galantamine n'a pas pu retarder l'évolution vers la démence. De plus, la prise de galantamine a mené à une mortalité accrue, surtout due à des complications cardio-vasculaires⁹.

Aucune étude concernant la rivastigmine n'a été retrouvée dans les sources consultées.

a. La RCT a été réalisée chez 769 patients atteints de troubles cognitifs légers caractérisés par un début insidieux et une détérioration progressive; la durée de l'étude était de 3 ans⁷⁴. Les patients étaient traités par le donépézil 10 mg/jj ou par la vitamine E 2000 UI/j; le critère d'évaluation primaire était la survenue de la maladie d'Alzheimer selon des critères cliniques prédéfinis. La différence entre le donépézil et le placebo était significative après 6 mois et après 12 mois (38 patients dans le groupe placebo versus 16 dans le groupe donépézil avaient développé la maladie d'Alzheimer après 12 mois. Le hazard ratio, apparenté au odds ratio, était de 0,42 (95% IC de 0,24 à 0,76). Après 3 ans, la différence avait disparu (hazard ratio= 0,80; 95% IC de 0,57 à 1,13). Le donépézil entraînait plus souvent les effets indésirables suivants: diarrhée, crampes musculaires, insomnies, nausées, rêves anormaux, fèces molles, vomissements et arthrite.

N.B. La vitamine E n'a montré à aucun moment un avantage par rapport au placebo.

b. Deux RCT ont inclus 2048 patients atteints de troubles cognitifs légers. La galantamine (à la dose de 16 à 24 mg par jour) n'a pas eu d'effet préventif. De plus, la mortalité avec la galantamine était augmentée de manière significative, par rapport au placebo (13 vs. 1 patient; RR = 3,04; 95% IC de 1,26 à 7,32)⁷⁵⁻⁷⁷.

Statines

Bien que des études épidémiologiques et des études non randomisées suggèrent qu'une baisse du taux de cholestérol peut retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer, aucune étude randomisée n'a été retrouvée à ce sujet⁷⁸. Deux essais à large échelle concernant le rôle des statines dans la prévention cardio-vasculaire ont également évalué leur rôle sur les troubles cognitifs. Aucun effet au niveau cognitif n'a été retrouvé dans ces deux études^{79,80}.

Estrogènes et modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes (SERMs)

Des études épidémiologiques suggèrent qu'un traitement hormonal de substitution peut diminuer le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer⁸¹⁻⁸³. Dans de telles études, il est toutefois possible que les femmes recevant un traitement hormonal de substitution ne soient pas tout à fait comparables à celles qui n'en reçoivent pas, avec pour conséquence un risque de biais. L'étude randomisée 'Women's Health Initiative Memory Study' devait apporter une réponse à la question d'un éventuel effet protecteur du traitement hormonal de substitution. Le bras de l'étude dans lequel l'association estroprogestative a été étudiée, a cependant été interrompu en raison de problèmes cardio-vasculaires^{84,85}. D'après les données publiées, cette association augmenterait le risque de démence^a. Un traitement par estrogènes seuls (sans progestatif) ne semble non plus pas apporter de bénéfice dans la prévention de la démence^b.

Pour le raloxifène (60 ou 120 mg par jour), une étude randomisée chez 7478 femmes ménopausées n'a pas démontré d'effet sur les fonctions cognitives après trois ans de traitement⁹².

- a. *L'effet de l'association estroprogestative a été comparé au placebo chez 4.532 femmes de plus de 65 ans^{86,87}. Après une durée d'étude moyenne de quatre ans, 61 femmes avaient développé une démence; le diagnostic de la maladie d'Alzheimer a été posé chez la moitié d'entre elles; 1,8% chez les femmes prenant quotidiennement 0,625 mg d'estrogènes conjugués et 2,5 mg de médroxyprogestérone, par rapport à 0,9% les femmes sous placebo.*
- b. *Dans un autre bras de la 'Women's Health Initiative Memory Study', les estrogènes conjugués (0,625 mg/lj) non associés à un progestatif ont été comparés au placebo chez 2.947 femmes âgées de 65 ans ou plus⁸⁸. Le hazard ratio du diagnostic de démence lors de l'utilisation d'estrogènes versus placebo s'élevait à 1,49 (IC à 95% de 0,83 à 2,66, pas statistiquement significatif). En regroupant les résultats sur la démence et les troubles cognitifs légers, le hazard ratio des estrogènes versus placebo était de 1,38 (IC à 95% de 1,01 à 1,89, statistiquement significatif).*

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Des études épidémiologiques suggèrent un effet préventif sur la maladie d'Alzheimer avec les anti-inflammatoires non stéroïdiens (à l'exception des salicylés). Une étude non randomisée de longue durée a pu montrer un effet préventif lors d'une administration pendant plus de 2 ans, mais pas lors d'une utilisation de courte durée³⁶. Des études randomisées s'avèrent ici aussi nécessaires pour se prononcer définitivement, d'autant plus que la population âgée qui bénéficierait de cet effet protecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens contre la maladie d'Alzheimer, représente aussi le groupe avec le plus grand risque de toxicité (e.a. gastro-intestinale) des AINS. Une telle étude a été débutée avec le naproxène et le célécoxib chez des personnes de plus de 70 ans non démentes, mais avec des antécédents familiaux de démence au premier degré. Cette étude a toutefois été interrompue, entre autres en raison d'effets indésirables graves cardio-vasculaires⁸⁹.

Antihypertenseurs

Une revue Cochrane n'a pas pu, sur base des études disponibles, démontrer un effet préventif des antihypertenseurs sur la démence⁹⁰. Il y a cependant suffisamment d'autres raisons que la prévention de la démence pour traiter l'hypertension chez des personnes de moins de 85 ans avec une comorbidité limitée⁹³.

Acides oméga-3

Des études d'observation suggèrent un effet protecteur des acides oméga-3 sur la démence. Des études randomisées s'avèrent toutefois nécessaires pour tirer des conclusions définitives⁹¹.

Vitamines

L'effet préventif de vitamines sur le fonctionnement cognitif a surtout été étudié chez des personnes âgées en bonne santé. Des études randomisées ont été retrouvées pour l'acide folique^{a,b,e} et les vitamines B6^{b,c}, B12^{b,d,e} et E^c, sur les fonctions cognitives des personnes âgées sans démence. L'acide folique est le seul produit pour lequel existent des indices limités montrant que son usage quotidien par des personnes en carence pourrait retarder le déclin de leurs facultés cognitives. Il n'existe aucune étude concernant la prévention éventuelle de la démence par vitamines.

- a. *L'étude FACIT a randomisé 818 sujets néerlandais âgés de 50 à 70 ans et présentant un taux élevé d'homocystéine (> 26 micromol/L, et qui n'est pas dû à d'autres affections ou à la médication) entre une prise quotidienne d'acide folique de 0,8 mg et placebo. Lors du suivi après 3 ans, le groupe traité par l'acide folique obtenait un meilleur score que le groupe placebo pour ce qui est de la fonction cognitive globale, de la mémoire et de la vitesse d'assimilation d'informations simples, mais pas pour ce qui est de l'assimilation d'informations complexes. Pour une meilleure compréhension de la pertinence clinique des suppléments d'acide folique, des études interventionnelles sont nécessaires auprès d'autres populations, comme p.ex. dans le cas de troubles légers des fonctions cognitives ou de démence au stade précoce¹¹⁴⁻¹¹⁶.*
- b. *Une revue systématique inclut 14 RCT concernant l'effet de suppléments alimentaires sur les fonctions cognitives; la plupart de ces études sont de qualité médiocre. Aucun effet n'a été observé dans les 3 études sur la vitamine B6 (auprès de patients avec ou sans dysfonctionnement cognitif, dose quotidienne de 12 à 75*

mg, durée de 5 à 12 semaines, 1 étude avec suivi après 1 an). Les doses étudiées dépassaient de loin la dose quotidienne recommandée. Les 6 études sur la vitamine B12 (auprès de patients avec ou sans dysfonctionnement cognitif, durée de 4 à 6 mois) n'ont pas non plus observé d'effet. La dose administrée était supérieure à la dose quotidienne recommandée dans toutes les études. Des 3 études sur l'acide folique (dose entre 0,75 et 20 mg mg/j, durée de 5 à 10 semaines), une seule trouvait un effet positif chez les personnes présentant initialement des troubles cognitifs et un taux d'acide folique faible¹¹⁷.

- c. Une RCT portant sur 6.377 femmes en bonne santé, âgées de 65 ans et plus (Women's Health study) et recevant deux fois par jour une dose de 600 UI de vitamine E, n'a pas trouvé d'effet sur leurs fonctions cognitives, ni lors du premier contrôle après 5,6 ans ni lors du dernier contrôle après 9,6 ans¹¹⁸.
- d. Une RCT menée chez 195 personnes âgées sans troubles cognitifs ne constate aucun effet suite au traitement à la vitamine B12 (1 g/j) ou à la vitamine B12 associée à l'acide folique (0,4 g/j) après 6 mois. La durée de l'étude est trop courte pour savoir si ces traitements pourraient jouer un rôle dans la prévention de la démence^{108,119}.
- e. Une RCT menée chez 276 personnes âgées en bonne santé présentant un taux d'homocystéine supérieur ou égal à 13 $\mu\text{mols/L}$ constate que l'administration quotidienne d'un supplément de vitamines B (1000 μg d'acide folique, 500 μg de vitamine B12 et 10 mg de vitamine B6) diminue le taux d'homocystéine après 2 ans, mais n'aboutit pas à de meilleures fonctions cognitives en comparaison au placebo¹⁰⁸.

7. Indications et modalités de remboursement des médicaments enregistrés

Les inhibiteurs des cholinestérases (donépézil, galantamine et rivastigmine), la mémantine et le Ginkgo biloba sont remboursés en Belgique pour le traitement de la *maladie d'Alzheimer*. Pour la *démence vasculaire* et la *démence à corps de Lewy*, aucun remboursement n'est prévu. Les modalités de remboursement diffèrent entre les différentes classes de médicaments.

Les inhibiteurs des cholinestérases

- Les inhibiteurs des cholinestérases sont remboursés pour le traitement symptomatique des *formes légères à modérément sévères* de la maladie d'Alzheimer, c.-à-d. avec un score au MMSE égal ou supérieur à 12. Lorsque le score MMSE est supérieur à 24, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer doit être confirmé sur base d'une évaluation neuropsychologique validée.
- Le médecin responsable du traitement s'engage à ne plus demander de remboursement de la spécialité en cas de score MMSE inférieur à 10, et ce à deux reprises successives à un mois d'intervalle.
- En cas d'intolérance à un inhibiteur des cholinestérases en particulier, il convient de passer à un autre inhibiteur des cholinestérases dans la période d'autorisation de remboursement. En cas de passage à un autre médicament qu'un inhibiteur des cholinestérases, il y a lieu de faire une nouvelle demande de remboursement.

La mémantine

- La mémantine est remboursée pour le traitement symptomatique de formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer, c'est-à-dire avec un score MMSE inférieur à 15 et supérieur à 3.
- Le médecin responsable du traitement s'engage à ne plus prescrire la spécialité en cas de score MMSE inférieur à 3, et ce à deux reprises successives à un mois d'intervalle.

Le Ginkgo biloba

- Le Ginkgo biloba est remboursé pour le traitement symptomatique des *formes légères à modérément sévères* de la maladie d'Alzheimer, c.-à-d. avec un score au MMSE égal ou supérieur à 12. Lorsque le score MMSE est supérieur à 24, le diagnostic doit être confirmé par un ADAS-cog ou un CAM-cog.
- Le médecin responsable du traitement s'engage à ne plus prescrire la spécialité en cas de score MMSE inférieur à 12, et ce à deux reprises successives à un mois d'intervalle.

Association de médicaments

En cas d'association de plusieurs des médicaments cités ci-dessus, aucun remboursement n'est possible.

8. Effets indésirables, contre-indications et interactions

	Effets indésirables	Contre-indications	Interactions
Inhibiteurs des cholinestérases MémantineG	<p>Pour tous les produits Fréquents: nausées, vomissements, diarrhée, asthénie, insomnie, céphalées, vertige, maux de ventre, anorexie. Rares mais graves: bloc auriculoventriculaire, accident, syncope, bradycardie, ulcère gastrique et hémorragies gastro-intestinales, crise d'épilepsie, obstruction des voies urinaires.</p> <p>Pour le donépézil Fréquents: crampes musculaires, douleurs, hypothermie, éruptions cutanées, agitation, comportement agressif. Rares mais graves: bloc sinoauriculaire. incontinence urinaire. troubles hépatiques, hallucinations.</p> <p>Pour la rivastigmine et la galantamine Fréquents: perte de poids/anorexie, somnolence, tremblements, confusion, infection des voies respiratoires supérieures, infection des voies urinaires. Rares mais graves: angine de poitrine.</p>	<p>Pour tous les produits Précautions en cas de troubles du rythme cardiaque, (risque accru) d'ulcères gastro-duodénaux ou d'obstruction des voies urinaires, maladies pulmonaires obstructives.</p> <p>Pour le donépézil Hypersensibilité aux dérivés de la pipéridine. Prudence en cas d'épilepsie.</p> <p>Pour la rivastigmine Hypersensibilité aux dérivés carbamates, troubles hépatiques graves. Prudence en cas d'épilepsie, troubles rénaux graves.</p> <p>Pour la galantamine Trouble hépatiques graves, troubles rénaux graves. Prudence en cas d'obstruction gastro-intestinale.</p>	<p>Pour tous les produits Relaxants musculaires non dépolarisants, autres médicaments cholinomimétiques, agonistes ou antagonistes cholinergiques.</p> <p>Pour le donépézil Carbamazépine, alcool, β-bloquants, itraconazole, érythromycine, propafénone, lithium.</p> <p>Pour la galantamine Paroxétine, fluoxétine, fluvoxamine, β-bloquants, digoxine.</p>
Mémantine	Fréquents: hallucinations, confusion, vertiges, céphalées, fatigue.	Insuffisance rénale sévère. Prudence en cas d'épilepsie, d'infarctus récents, d'insuffisance cardiaque congestive, d'hypertension non contrôlée.	Amantadine, kétamine, dextrométhorphanne, l-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques et neuroleptiques, spasmolytiques, cimétidine, ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide.
Ginkgo biloba		Troubles de la coagulation, troubles de la fonction rénale et hépatique.	Prudence chez les patients traités par des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaires.

Ce tableau reprend uniquement les effets indésirables, contre-indications et interactions fréquents et sévères des médicaments pour les quels «la démence» est mentionnée explicitement comme indication dans la notice belge. Pour des listes complètes, nous renvoyons aux notices scientifiques et à des sources spécialisées. Sources: les notices des médicaments, Martindale (2005), British National Formulary (2006), Farmacotherapeutisch Kompas (2006).

9. Comparaison des prix des médicaments en cas de démence¹

Produit / dose d'entretien maximale par jour ²	Nom déposé / conditionnement ³ / dosage	Prix public par jour ⁴ Ticket modérateur par jour pour les assurés ordinaires ⁴
INHIBITEURS DES CHOLINESTERASES		
donépézil chlorhydrate 10 mg	Aricept 56 compr. à 10 mg	
galantamine 24 mg	Reminyl SR 84 caps. SR à 24 mg	
	Reminyl 100 ml susp. à 4 mg/ml	
rivastigmine 12 mg	Exelon 56 caps. à 6 mg	
	Exelon transdermaal systeem 9,5 mg/24u	
MEMANTINE		
mémantine chlorhydrate 20 mg	Ebixa 56 compr. (séc.) à 10 mg	
	Ebixa 50 g gouttes à 10 mg/g	
GINKGO BILOBA		
Ginkgo biloba extrait 240 mg	Tanakan 90 compr. à 40 mg	
	Tanakan 90 ml sol. à 40 mg/ml	
	Tavonin 60 compr. à 120 mg	

1. Dans le tableau de comparaison des prix sont seulement repris les produits mentionnés dans le chapitre 'médicaments de la maladie d'Alzheimer' du Répertoire commenté des Médicaments 2008.
2. Dose d'entretien maximale remboursable selon les conditions INAMI.
3. Seulement le plus grand conditionnement de la dose maximale est repris dans le tableau des prix.
4. Source des prix: site web CBIP (www.cbip.be); prix juin 2008). Pour les conditionnements de remboursement: voir site web INAMI (www.inami.be) ou www.cbip.be

REFERENCES

1. Warner J, Butler R, Wuntakal B. Dementia. *Clin Evid* 2005;14:198-217.
2. Wind AW, Gussekloo J, Vernooij-Dassen MJFJ, Bouma M, Boomsma LJ, Boukes FS. NHG-Standaard Dementie. *Huisarts Wet* 2003;46:754-67.
3. van Gool WA. Het effect van rivastigmine bij de ziekte van Alzheimer. Houdt rivastigmine het alledaagse gewoon? *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:17-22.
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, Lennox G, Quinn NP, Edwardson JA, Ince PG, Bergeron C, Burns A, Miller BL, Lovestone S, Collerton D, Jansen EN, Ballard C, de Vos RA, Wilcock GK, Jellinger KA, Perry RH. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47: 1113-24.
5. Kurz X, Scuvee-Moreau J, Salmon E, Pepin JL, Ventura M, Dresse A. La démence en Belgique: taux de prévalence chez les sujets âgés consultant en médecine générale. *Rev Med Liege* 2001;56:835-9.
6. Anonymous. Numéro thématique sur la démence. *Minerva* 2002;1:5-16.
7. Hirsch CH. Support for caregivers delayed time to nursing home placement in Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 1997;126:67. Commentary on: Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, Steinberg G, Levin B. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease. A randomised controlled trial. *JAMA* 1996;276:1725-31.
8. Hirsch CH. A community support program for dementia delayed but did not reduce institutionalisation over 2 years. *ACP Journal Club* 2002;136:60. Commentary on: Eloniemi-Sulkava U, Notkola IL, Hentinen M, et al. Effects of supporting community-living demented patients and their caregivers: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1282-7.
9. Stott D, Taylor M. An exercise and behavioural management program reduced functional dependence in Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 2004:140-77. Commentary on: Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: a randomised controlled trial. *JAMA* 2003;290:2015-22.
10. De Jonghe M, Roland M. Exercices et soutien de l'aidant naturel en cas d'Alzheimer. *Minerva* 2004;3:147-9.
11. Hirsch CH. Cognitive stimulation therapy improved cognition and quality of life in dementia. *Evidence-Based Medicine* 2004;9:49. Commentary on: Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et al. Efficacy of an evidence based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003;183:248-54.
12. Chung JCC, Lai CKY. Snoezelen for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003152. DOI: 10.1002/14651858.CD003152.
13. Pearce J. Review: Donepezil, metrifonate, rivastigmine, and Ginkgo biloba are more effective than placebo in Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 2001;134:10. Commentary on: Wolfson C, Moride Y, Perrault A, et al. Drug treatments for Alzheimer's disease. A comparative analysis of clinical trials. Ottawa, Ontario: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CCOHTA); 2000 May.
14. Anonymous. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Drug Ther Bull* 2000;38:15-16.
15. Anonymous. (Galantamine) Me too: 4ième anticholinestérasique dans la maladie d'Alzheimer. *La Revue Prescrire* 2001;220:574-6.
16. Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews* 2006, issue 1. Art. No.: CD005593. DOI:10.1002/14651858.CD005593.
17. Bijl D. Cholinesteraseremmers bij ziekte van Alzheimer: meta-analyse. *Geneesmiddelenbulletin* 2005;39:137-8.
18. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7.
19. Schneider LS. Galantamine for vascular dementia: some answers, some questions. *Lancet* 2002;359:1265-6.
20. Gilley DW. Review: cholinesterase inhibitors reduce burden and care time for informal carers of people with Alzheimer's disease. *Evidence-Based Mental Health* 2006;9:19. Commentary on Lingler JH, Martire LM, Schulz R. Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:983-90.
21. Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190. pub2.
22. AD 2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD 2000): Randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
23. Schneider LS. AD 2000: donepezil in Alzheimer's disease. *Lancet* 2004;363:2100-1.
24. Winblad B, Kilander L, Eriksson S, Minthon L, Batsmans S, Wetterholm AL, Jansson-Blixt C, Haglund A, Severe Alzheimer's Disease Study Group. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006;367:1057-65.
25. Anonymous. Donepezil - un intérêt modeste dans la maladie d'Alzheimer. *La Revue Prescrire* 1998;185:403-6.
26. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, Wetterholm AL, Zhang R, Haglund A, Subbiah P. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001;57:489-95.
27. Mohs RC, Doody RS, Morris JC, Ieni JR, Rogers SL, Perdomo CA, Pratt RD. A 1-year, placebocontrolled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001;57:481-8.
28. Perras C, Shukla VK, Lessard C, Skidmore B, Bergman H, Gauthier S. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's

- disease: a systematic review of randomized controlled trials. CCOHTA, Technology Report, Issue 58, September 2005.
29. Malouf R, Birks J. Donepezil for vascular cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD004395. DOI: 10.1002/14651858.CD004395.pub2.
 30. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.
 31. Anonymous. Richtlijn diagnostiek en medicamenteuze behandeling van dementie, 2005, Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO en Nederlandse Vereniging voor Klinische Geriatrie.
 32. Wild R, Pettit T, Burns A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 3. Art. No.: CD003672. DOI: 10.1002/14651858.CD003672.
 33. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3.
 34. Craig D, Birks J. Galantamine for vascular cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD004746. DOI: 10.1002/14651858.CD004746. pub2.
 35. Leentjens AFG en Kragten JA. Totaal atrioventriculair blok tijdens behandeling met galantamine. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150:563-6.
 36. Kerst AJFA. Voorkomen NSAID's Alzheimer? Geneesmiddelenbulletin 2002;36:36.
 37. Gecombineerd GeneesmiddelenRepertorium 2006. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. <http://www.bcfi.be>.
 38. López-Arrieta JM, Schneider L. Metrifonate for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003155. DOI: 10.1002/14651858.CD003155. pub3.
 39. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154. pub5.
 40. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo Biloba for cognitive impairment and dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858. CD003120.
 41. Martindale. The Complete Drug Reference, 34th Edition by Sean C. Sweetman, 2005.
 42. Anonymous. Ginkgo biloba et convulsions. *Folia Pharmacotherapeutica* 2003;30:72.
 43. Olin J, Schneider L, Novit A, Luczak S. Hydergine for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 3. Art. No.: CD000359. DOI: 10.1002/14651858.CD000359.
 44. Guida CV. Review: Hydergine is effective for dementia. *ACP Journal Club* 1995;122:17. Commentary on: Schneider LS, Olin JT. Overview of clinical trials of hydergine in dementia. *Arch Neurol.* 1994;51:787-98.
 45. Mignot G. Hydergine sans action dans l'Alzheimer. *La Revue Prescrire* 1991;105:153.
 46. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia or cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001011. DOI: 10.1002/14651858. CD001011
 47. Birks J, Flicker L. Selegiline for Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD000442. DOI: 10.1002/14651858.CD000442.
 48. Luxenberg JS. Review: Selegiline leads to a small short-term improvement in cognition and activities of daily living in Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 2002;137:10. Commentary on: Wilcock GK, Birks J, Whitehead A, Evans JG. The effect of selegiline in the treatment of people with Alzheimer's disease: a meta-analysis of published trials. *Int J Geriatr Psychiatry* 2002;17:175-83.
 49. López-Arrieta, Birks J. Nimodipine for primary degenerative, mixed and vascular dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2002, Issue 3. Art. No.: CD000147. DOI: 10.1002/14651858.CD000147.
 50. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, Pfeiffer E, Sano M, Davis KL, Farlow MR, Jin S, Thomas RG, Thal LJ. Effects of Rofecoxib or Naproxen vs Placebo on Alzheimer Disease Progression: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289: 2819-26.
 51. Riggs G, Holloway R. Rofecoxib did not slow progression of dementia in patients with established Alzheimer's disease. *Evidence-Based Medicine* 2004;9:148. Commentary on: Reines SA, Block GA, Morris JC, et al. Rofecoxib: no effect on Alzheimer's disease in a 1-year, randomised, blinded, controlled study. *Neurology* 2004;62:66-71.
 52. Rands G, Orrel M, Spector A, Williams P. Aspirin for vascular dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 4. Art. No.: CD001296. DOI: 10.1002/14651858. CD001296.
 53. Jenagaratnam L, McShane R. Clioquinol for the treatment of Alzheimer's Disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005380. DOI: 10.1002/14651858.CD005380.pub2.
 54. Mccarney R, Warner J, Fisher P, Van Haselen R. Homeopathy for dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003803. DOI: 10.1002/14651858. CD003803.
 55. Van Gool WA, Weinstein HC, Scheltens PK, Wastra GJM. Effect of hydroxychloroquine on progression of dementia in early Alzheimer's disease: an 18-month randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2001;358:455-60.
 56. Sztatmari Sz, Whitehouse PJ. Vinpocetine for cognitive impairment and dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD003119. DOI: 10.1002/14651858. CD003119.
 57. Fioravanti M, Flicker L. Nicergoline for dementia and other age associated forms of cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2001, Issue 4. Art. No.: CD003159. DOI: 10.1002/14651858.CD003159.
 58. Jansen SL, Forbes DA, Duncan V, Morgan DG. Melatonin for cognitive impairment. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003802. DOI: 10.1002/14651858.CD003802.pub3.
 59. Hirsch CH. Review: Galantamine improves most outcomes in suspected Alzheimer disease. *ACP Journal Club*

- 2001;135:50. Commentary on: Olin J, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD 001747 (latest version 01 nov 2000).
60. Wilkinson DG, Passmore AP, Bullock R, Hopker SW, Smith R, Potocnik FC, Maud CM, Engelbrecht I, Hock C, Ieni JR, Bahra RS. A multinational, randomised, 12-week, comparative study of donepezil and rivastigmine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002;56:441-6.
 61. Loveman E, Green C, Kirby J, Takeda A, Picot J, Payne E, Clegg A. The clinical and cost-effectiveness of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for Alzheimer's disease. *NHS Health Technology Assessment* 2006; Vol.10: No 1.
 62. Herrmann N. Some psychosocial therapies may reduce depression, aggression, or apathy in people with dementia. *Evidence-Based Mental. Health* 2005;8:104. Commentary on: Verkaik R, van Weert JCM, Francke AL. The effects of psychosocial methods on depressed, aggressive and apathetic behaviours of people with dementia: a systematic review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:301-14.
 63. Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608.
 64. Ballard C, Margallo-Lana M, Juszcak E, Douglas S, Swann A, Thomas A, O'Brien J, Everratt A, Sadler S, Maddison C, Lee L, Bannister C, Elvish R, Jacoby R. Quetiapine and rivastigmine and cognitive decline in Alzheimer's disease: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2005;330:874-7.
 65. Lonergan E, Luxenberg J, Colford J, Birks J. Haloperidol for agitation in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD002852. DOI: 10.1002/14651858.CD002852.
 66. Kirchner V, Kelly C A, Harvey RJ. Thioridazine for dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 4. Art. No.: CD000464. DOI: 10.1002/14651858.CD000464.
 67. Anonymous. Quetiapine en rivastigmine bij de ziekte van Alzheimer. *Geneesmiddelen bulletin* 2005;39:117-8.
 68. Kuehn BM. FDA warns antipsychotic drugs may be risky for elderly. *JAMA* 2005;293:2462.
 69. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia. *JAMA* 2005;294:1934-43.
 70. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, Normand ST, Mamdani M, Lee PE, Ping Li, Bronskill SE, Marras C, Gurwitz JH. Atypical Antipsychotics and Parkinsonism *Arch Intern Med* 2005;165:1882-8.
 71. Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Salomon DH, Brookhart MA. Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *N Engl J Med* 2005;353:2235-41.
 72. Clarfield AM. Review: Pharmacologic and nonpharmacologic interventions improve outcomes in patients with dementia and for their caregivers. *ACP Journal Club* 2001;135:94. Commentary on: Doody RS, Stevens JC, Beck C, et al. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001;56:1154-66.
 73. Bains J, Birks JS, Dening TD. Antidepressants for treating depression in dementia. *The Cochrane Database of Systematic Reviews/* 2002, Issue 4. Art. No.: CD003944. DOI: 10.1002/14651858.CD003944.
 74. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, Bennett D, Doody R, Ferris S, Galasko D, Jin S, Kaye J, Levey A, Pfeiffer E, Sano M, van Dyck M, Thal LJ; Alzheimer's Disease Cooperative Study Group. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *New Engl J Med* 2005;352:2379-88.
 75. Anonymous. Galantamine: mortalité accrue. *La Revue Prescrire* 2005;25:197.
 76. Anonymous. Übersterblichkeit unter Alzheimermittel Galantamin (Reminyl). *Arznei-Telegramm* 2005;36:24.
 77. Anonymous. Deaths with galantamine in mild cognitive impairment studies. *Aust Adv Drug Reactions Bull* 2006;25:2.
 78. Scott HD, Laake K. Statins for the prevention of Alzheimer's disease. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 3. Art. No.: CD003160. DOI: 10.1002/14651858.CD003160.
 79. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7-22.
 80. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, Ford I, Gaw A, Hyland M, Jukema JW, Kamper AM, Macfarlane PW, Meinders AE, Norrie J, Packard CJ, Perry IJ, Stott DJ, Sweeney BJ, Twomey C, Westendorp RG. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
 81. McNagny SE, Green RC. Postmenopausal estrogen reduced the risk for and delayed the onset of Alzheimer disease. *ACP Journal Club* 1997;126:21. Commentary on: Tang M, Jacobs D, Stern Y, et al. Effect of oestrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet* 1996;348:429-32.
 82. Zandi PP, Carlson MC, Plassman BL, Welsh-Bohmer KA, Mayer LS, Steffens DC, Breitner JC. Hormone replacement therapy and incidence of Alzheimer disease in older women: the Cache County study. *JAMA* 2002;288:2123-9.
 83. LeBlanc ES, Janowsky J, Chan BK, Nelson HD. Hormone replacement therapy and cognition: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:1489-99.
 84. Resnick SM, Henderson VW. Hormone therapy and risk of Alzheimer disease: a critical time. *JAMA* 2002;288:2170-2.
 85. White C. Second long term HRT trial stopped early. *BMJ* 2002;325:987.
 86. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
 87. Anonymous. Hormoonsubstitutie verhoogt het risico van dementie. *Geneesmiddelenbulletin* 2003;37:103.

88. Shumaker SA, Legault C, Kuller L, Rapp SR, Thal L, Lane DS, Fillit H, Stefanick ML, Hendrix ZSL, Lewis CE, Masaki K, Coker LH. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women. Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2947-58.
89. Anonymous. Nouveaux communiqués sur les effets indésirables des AINS *Folia Pharmacotherapeutica* 2005;32:16.
90. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. The effects of blood pressure lowering on development of cognitive impairment and dementia in patients without apparent prior cerebrovascular disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 2. Art. No.: CD004034. DOI: 10.1002/14651858.CD004034.pub2.
91. Lim WS, Gammack JK, Van Niekerk JK, Dangour AD. Omega 3 fatty acid for the prevention of dementia. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD005379. DOI: 10.1002/14651858.CD005379.pub2.
92. Anonymous. Ziekte van Alzheimer: behandeling met oestrogenen is niet zinvol. *Geneesmiddelenbulletin* 2000;34:112.
93. Clarfield AM, Paltiel O. Antihypertensive treatment may have reduced the rate of dementia in older patients with isolated systolic hypertension. *ACP Journal Club* 1999;130:57. Commentary on: Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al., for the Syst-Eur Investigators. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998;352:1347-51.
94. Mulsant BH. Review: pharmacotherapy provides minimal improvements in the neuropsychiatric symptoms of dementia. Commentary on: Sink KM, Holden KF, Yaffe K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia: a review of the evidence. *JAMA* 2005;293:596-608. *Evidence-Based Mental Health* 2005;8:83.
95. Ballard C, Waite J. Atypical antipsychotics for aggression and psychosis in Alzheimer's disease. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 1. Art. No.: CD003476. DOI: 10.1002/14651858.CD003476.pub2.
96. Anonymous. Effets indésirables cardiaques des inhibiteurs des cholinestérases. *Folia Farmacotherapeutica* 2006;33:54.
97. Anonymous. Tacrine. Un médicament dépassé à rejeter. *La Revue Prescrire* 1998;189:736-8.
98. Vickrey BG, Mittman BS, Connor KI, et al. The effect of a disease management intervention on quality and outcomes of dementia care: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;145:713-26.
99. Belle SH, Burgio L, Burns R, et al. Enhancing the quality of life of dementia caregivers from different ethnic or racial groups: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;145:727-38.
100. Hirsch C. Community based occupational therapy improved daily functioning in older patients with dementia. Commentary on: Graff MJ, Vernooij-Dassen MJ, Thijssen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:1196. *Evidence-Based Medicine* 2007;12:51
101. Hirsch C. An exercise program led to a slower decline in activities of daily living in nursing-home patients with Alzheimer disease. Commentary on: Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et al. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomised, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007;55:158-65. *ACP Journal Club* 2007;147:5.
102. Graff MJL, Vernooij-Dassen MJM, Thijssen M, et al. Community based occupational therapy for patients with dementia and their care givers: randomised controlled trial. *BMJ* 2006;333:1196-9.
103. Anonymous. Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 111, November 2006.
104. Hirsch C. Galantamine was effective in mild-to-moderate Alzheimer disease. Commentary on: Rockwood K, Fay S, Song X, et al. Attainment of treatment goals by people with Alzheimer's disease receiving galantamine: a randomized controlled trial. *CMAJ* 2006;174:1099-105. In *ACP Journal* 2006;145:50.
105. Anonymous. Memantin (Axura, Ebixa) bei morbus Alzheimer: negativdaten unterdrückt. *Arznei-Telegramm* 2007; 38:59.
106. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 2. Art. No.: CD003120. DOI: 10.1002/14651858.CD003120.pub2.
107. Anonymous. Ginkgo et maladie d'Alzheimer. Entre placebo et efficacité très modeste. *La Revue Prescrire* 2007;27:592.
108. Clarke R. Homocysteine-lowering vitamin B supplements do not improve cognitive performance in healthy older adults after two years. Commentary on: McMahon JA, Green TJ, Skeaff CM, et al. A controlled trial of homocysteine lowering and cognitive performance. *N Engl J Med* 2006;354:2764-72. *Evidence-based Mental Health* 2007;10:27.
109. Byrne GJ. Training nursing home staff to improve psychosocial care reduces neuroleptic use in people with dementia without an increase in agitation. Commentary on: Fossey J, Ballard C, Juszczak E, et al. Effect of enhanced psychosocial care on antipsychotic use in nursing home residents with severe dementia: cluster randomised trial. *BMJ* 2006;332:756-8A
110. Viggo Hansen N, Jørgensen T, Ørtenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 4. Art. No.: CD004989. DOI: 10.1002/14651858.CD004989.pub2.
111. Ayalon L, Gum AM, Feliciano L, Arean PA. Effectiveness of nonpharmacological interventions for the management of neuropsychiatric symptoms in patients with dementia. A systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:2182-8.
112. Gill SS, Bronskill SE, Sharon-Lise T, et al. Antipsychotic drug use and mortality in older adults with dementia. *Ann Intern Med* 2007;146:775-86.

113. Schneeweis, Setoguchi S, Brookhart A, et al. Comparative safety of conventional and atypical antipsychotic medications: risk of death in British Columbia Seniors. Effective Health Care Research Report no. 2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. August 2007.
114. Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older persons. *Lancet* 2007;369:208-16.
115. Kerst AJFA. Foliuimzuur vertraagt cognitieve achteruitgang. *Geneesmiddelen Bulletin* 2007; 41:75-6.
116. Bogaisky M, Leipzig RM. Daily folic acid supplementation for 3 years improved cognitive function in older persons. Commentary on: Durga J, van Boxtel MP, Schouten EG, et al. Effect of 3-year folic acid supplementation on cognitive function in older persons. *Lancet* 2007;369:208-16. *Evid Based Med* 2007;12:83.
117. Balk EM, Raman G, Tatsioni A, et al. Vitamin B₆, B₁₂, folic acid supplementation and cognitive function. A systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2007;167:21-30.
118. Kang JH, Cook N, Manson J, et al. A randomized trial of vitamin E supplementation and cognitive function in women. *Arch Intern Med* 2006;166:2462-8.
119. Lee PE, Rochon PA. Daily oral vitamin B-12 with or without folic acid for 24 weeks did not improve cognitive function in elderly people. Commentary on: Eussen SJ, de Groot LC, Joosten LW, et al. Effect of oral vitamin B-12 with or without folic acid on cognitive function in older people with mild vitamin B-12 deficiency: a randomised, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2006;84:361-70. *Evidence-Based Medicine* 2007;12:18.