

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.

Démence

Date de recherche jusqu'au 15 septembre 2015

Épidémiologie

Les résultats d'une étude cas-témoins canadienne menée auprès d'environ 1.800 personnes âgées suggèrent que l'usage prolongé (3 mois ou plus) de **benzodiazépines** constitue un facteur de risque pour le développement de la maladie d'Alzheimer. Ce type d'étude ne permet toutefois pas d'établir un lien causal : en effet, les benzodiazépines sont souvent prescrites en cas d'insomnie ou d'anxiété, qui peuvent être les symptômes précurseurs d'un syndrome démentiel^{a, 1, 2}. Par ailleurs, les auteurs n'ont pas étudié le lien avec les médicaments psychotropes autres que les benzodiazépines, ce qui est nécessaire pour pouvoir déterminer si l'association constatée est spécifique aux benzodiazépines³. En tout cas, les benzodiazépines ont un effet négatif sur la mémoire, et chez les personnes âgées, il convient de rester prudent et d'évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque⁴.

- a. Des personnes âgées (> 66 ans, n = 1.796) ayant reçu pour la première fois le diagnostic de la maladie d'Alzheimer après une période de suivi d'au moins 6 ans, ont été comparées à un groupe témoin (n = 7.184) apparié en âge, sexe et durée de suivi. La prise de benzodiazépines doit avoir commencé au moins 5 ans auparavant, afin de diminuer le risque d'un lien causal inverse. Dans l'analyse, on a tenu compte de la dose quotidienne cumulative et de la demi-vie. Le rapport de cotes corrigé entre autres pour la présence d'anxiété, de dépression et d'insomnie, était de 1,43 (IC à 95 % 1,28 à 1,60). Une dose cumulative plus élevée et une demi-vie plus longue étaient associées à un rapport de cotes plus élevé. L'étude ne rapportait aucune information concernant le statut socio-économique ou l'utilisation d'autres médicaments psychotropes.

Traitement non médicamenteux

Une nouvelle *Cochrane review* reprend 13 RCT, incluant au total 9.615 patients, sur **la planification et la coordination individualisées des soins à domicile** (« *case management* »)^{a, 5}. Certaines de ces RCT ont déjà été abordées dans la Fiche de transparence. On en conclut qu'il existe quelques preuves que le *case management* permet de diminuer l'institutionnalisation définitive à moyen terme. Il n'y a pas d'effet sur la mortalité ou sur les hospitalisations, ni sur la dépression, les capacités fonctionnelles ou les fonctions cognitives du patient. L'impact sur le bien-être de l'aidant-proche n'est pas univoque. Davantage d'études sont nécessaires pour vérifier quels aspects du *case management* sont associés à une amélioration des critères d'évaluation⁵.

- a. Cette synthèse méthodique a réuni 13 RCT incluant au total 9.615 participants. Le *case management* a été comparé aux soins habituels. Les interventions de *case management* différaient d'une étude à l'autre. Une méta-analyse de 6 RCT portant au total sur 5.741 participants, a constaté que le nombre de personnes démentes institutionnalisées après 6 mois était moins grand avec le *case management* qu'avec

les soins habituels (risque absolu non pondéré AR 9,5 % contre 11,4 %, OR 0,82; IC à 95 % 0,69 à 0,98).

Une méta-analyse de 9 RCT (n = 5990) n'a pas observé de différence au niveau du nombre de personnes démentes institutionnalisées à 12 mois, en comparaison avec les soins habituels (AR non pondéré 19,0% contre 19,8%), OR 0,95; IC à 95% 0,83 à 1,08). En revanche, lorsque la méta-analyse porte sur les RCT (N = 5, n = 464) dans lesquelles le *case management* visait spécifiquement à retarder l'institutionnalisation, le *case management* diminuait toutefois l'institutionnalisation sur 12 mois (risque absolu d'institutionnalisation AR 5,5 % avec le *case management*, contre 16,7 % sans le *case management*; OR 0,29; IC à 95 % 0,15 à 0,55).

L'institutionnalisation après 18 mois s'avérait moins fréquente avec le *case management* qu'avec les soins habituels (4 RCT, dont 3 avaient comme objectif de retarder l'institutionnalisation, n = 363, AR 3,2 % contre 12,4 %, OR 0,25; IC à 95 % 0,10 à 0,61).

Après 24 mois, la différence n'était pas statistiquement significative (2 RCT, n = 201, AR non pondéré : 22,6 % contre 22,1 %, OR : 1,03; IC à 95 % 0,52 à 2,03).

1 RCT (n = 101) a rapporté le délai d'institutionnalisation chez les personnes démentes à forte comorbidité. Après 12 mois, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe d'intervention et le groupe témoin (*Hazard ratio* HR : 0,66; IC à 95 % 0,38 à 1,14).

Le nombre d'hospitalisations (5 RCT, 585 participants) et la mortalité (8 RCT, 6.112 participants) n'étaient pas différents après 12 mois entre le groupe d'intervention et le groupe témoin (risque absolu calculé : 8 % dans les deux groupes).

On n'a pas observé de différence en termes de qualité de vie des personnes démentes après 12 mois entre le groupe d'intervention et le groupe témoin (3 RCT, 511 participants). On n'a pas non plus observé de différence statistiquement significative sur les critères d'évaluation « dépression », « capacités fonctionnelles » et « cognition ». L'effet du *case management* sur les troubles du comportement n'était pas univoque (pas de différence statistiquement significative à 4, 6, 12 mois, bénéfique à 18 mois dans 2 RCT).

La qualité de vie des aidants-proches (5 RCT, 681 participants) n'avait amélioré de manière statistiquement significative qu'au moment de 12 mois, en comparaison avec le groupe témoin, mais l'effet était limité (différence moyenne standardisée : 0,21; IC à 95 % 0,06 à 0,37). L'hétérogénéité était grande. Des interventions orientées vers l'*empowerment* de l'aidant-proche pourraient expliquer ce résultat positif.

Après 12 mois, le fardeau de l'aidant-proche ("*carer burden*") (7 RCT, 3.772 participants) ne différait pas de manière statistiquement significative par rapport au groupe témoin.

Dans une *Cochrane Review* sur l'effet de la **gymnastique médicale** chez les patients déments, les conclusions ont été modifiées suite à une nouvelle mise à jour^{a, 6}. Contrairement à la version précédente, cette mise à jour ne constate pas d'effet statistiquement significatif sur la cognition avec la gymnastique médicale. On continue toutefois d'observer une amélioration au niveau des activités de la vie quotidienne (ADL). Pour les deux critères d'évaluation, l'hétérogénéité des études est grande, les résultats doivent donc être interprétés avec prudence. On n'observe aucun impact sur les symptômes neuropsychiatriques ni sur la dépression. L'effet sur la mortalité et la qualité de vie du patient dément n'a pas pu être évalué.

Il existe des preuves limitées indiquant que la gymnastique médicale chez la personne démente diminue la charge de l'aidant-proche. L'impact sur la qualité de vie et la mortalité de l'aidant-proche n'a pas pu être évalué. On n'a pas observé d'effets indésirables^{a, 6}.

Il est clair que des études bien menées sont nécessaires pour avoir plus de certitude quant à l'effet de la gymnastique médicale et pour déterminer quel type de gymnastique peut s'avérer utile dans les différentes formes de démence.

- a. Cette synthèse méthodique incluait 17 RCT portant au total sur 1.067 patients qui présentaient différentes formes de démence et exerçaient différents programmes de gymnastique médicale.

Une méta-analyse de 9 études incluant au total 409 participants n'a pas pu démontrer de bénéfice sur la cognition (différence moyenne standardisée, SMD 0,43; IC à 95 % - 0,05 à 0,92), en comparaison avec les soins habituels ou une autre activité. L'hétérogénéité entre les études était grande, et ne pouvait pas être expliquée.

Une méta-analyse de 6 RCT incluant au total 289 participants a constaté un effet significatif avec la gymnastique médicale sur les activités de la vie quotidienne (SMD 0,68; IC à 95 % 0,08 à 1,27) en comparaison avec le groupe témoin. Ici aussi, l'hétérogénéité entre les études était grande.

On n'a pas pu démontrer de bénéfice en termes de symptômes neuropsychiatriques ou de dépression.

Il n'y avait pas suffisamment de données pour pouvoir évaluer l'effet sur la qualité de vie et la mortalité.

L'effet d'une gymnastique médicale, chez la personne démente, sur la charge ressentie par l'aidant-proche, a été étudié dans 1 RCT auprès de 40 patients. En comparaison avec les soins habituels, on a constaté une amélioration statistiquement significative (MD = -15,30; IC à 95 % -24,73 à -5,87 d'après la *Zarit Burden Interview Scale*).

Traitement médicamenteux

Une mise à jour récente d'une *Cochrane review* traite de l'efficacité et des effets indésirables liés à la **rivastigmine** chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer^{a, 7}.

En comparaison avec le placebo, une dose quotidienne de 6 à 12 mg par voie orale ou de 9,5 mg par voie transdermique pendant 6 mois aboutissait à une amélioration en termes de fonction cognitive, des activités de la vie quotidienne et de l'estimation globale de l'évolution selon le médecin traitant. Les différences sont toutefois minimes et l'impact clinique n'est pas toujours clair. On n'a pas constaté d'effet statistiquement significatif sur les changements de comportement ni sur la charge pour les soignants.

La fiabilité des résultats d'étude est influencée par le taux d'abandon parfois élevé, qui était plus élevé avec la rivastigmine qu'avec le placebo.

La rivastigmine est plus fréquemment associée à des effets indésirables que le placebo. Il ressort d'une étude comparative directe, ayant déjà été abordée dans la mise à jour de 2009 de la Fiche de transparence, que certains effets indésirables (entre autres nausées et vomissements) sont moins fréquents avec la forme transdermique qu'avec la forme orale^{a, 7}.

- a. Cette *Cochrane review* a trouvé 13 RCT menées en double aveugle chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, avec une durée de suivi de 12 à 52 semaines.

On s'est focalisé sur les études ayant évalué une dose par voie orale de rivastigmine de 6 à 12 mg/j ou une dose par voie transdermique de 9,5 mg, parce que ceci correspond à la dose recommandée dans la pratique. Les RCT dans les méta-analyses ont été analysés selon le principe de l'intention de traiter (*last observation carried forward/LOCF*). Des analyses de sensibilité ont été menées pour comparer différentes méthodes de traitement des données manquantes.

Une méta-analyse de 6 RCT portant au total sur 3.232 participants présentant une forme légère à modérément grave de la maladie d'Alzheimer a étudié l'effet de la rivastigmine à raison de 6 à 12 mg par voie orale ou à raison de 9,5 mg par voie transdermique, en comparaison avec un placebo après 26 semaines de traitement. Le fonctionnement cognitif était meilleur sous rivastigmine dans cette dose, en comparaison avec le placebo, la différence du score sur l'ADAS-cog étant de - 1,79 points (IC à 95 % - 2,21 à -1,37; score de 0 à 70). Le fonctionnement en termes d'activités de la vie quotidienne était également meilleur sous rivastigmine (différence moyenne standardisée SMD 0,20; IC à 95 % 0,13 à 0,27, c'est-à-dire une légère différence) après 26 semaines. Selon l'impression clinique du médecin, le nombre de patients ayant globalement régressé ou ne présentant aucune amélioration était moins important avec la rivastigmine, en comparaison avec le placebo (7 RCT, n = 3.338; OR = 2,16; IC à 95 % 0,58 à 0,80).

3 RCT incluant au total 1.529 participants, n'ont constaté aucun effet, après 26 semaines, avec la rivastigmine à raison de 6 à 12 mg par voie orale ou à 9,5 mg par voie transdermique sur les changements de comportement (SMD -0,04; IC à 95 % -0,14 à 0,06) en comparaison avec le placebo.

1 RCT a évalué l'impact sur le soignant à l'aide du questionnaire *Neuropsychiatric Inventory-Caregiver Distress* (NPI-D) auprès de 529 participants, et n'a pas relevé de différence entre la rivastigmine à 9,5 mg/j par voie transdermique et le placebo après 24 semaines.

Le taux d'abandon était plus élevé avec la rivastigmine qu'avec le placebo (26 % contre 15 %, OR 2,01; IC à 95 % 1,71 à 2,37; 7 RCT; n = 3.569). En cas d'abandon, la dernière mesure était prise en compte comme résultat (analyse *last observation carried forward*) ; il n'est pas clair en quoi ceci a pu influencer (positivement) les résultats. L'utilisation de rivastigmine augmentait le risque de ressentir un effet indésirable, en comparaison avec le placebo (87 % contre 76 %, OR = 2,16; IC à 95 % 1,82 à 2,57; 3 RCT, n = 3.587).

1 RCT a comparé la rivastigmine à 9,5 mg/j par voie transdermique avec une dose de 6 à 12 mg/j par voie orale chez 591 participants, et n'a pas observé de différence d'efficacité. En revanche, la forme transdermique était moins fréquemment associée à des effets indésirables que la forme orale (OR 0,59; IC à 95 % 0,43 à 0,82). Le taux d'abandon de l'étude en raison d'effets indésirables ne différait pas de manière statistiquement significative. Le taux d'abandon général dans cette étude était de 21 %, ce qui diminue quelque peu la fiabilité des résultats.

Les études ayant évalué une dose par voie orale de 1-4 mg/j ou une dose par voie transdermique de 4,6 mg/j n'ont constaté aucune efficacité, quel que soit le critère d'évaluation, en comparaison avec le placebo. En revanche, les effets indésirables étaient plus fréquents qu'avec le placebo.

Dans une autre mise à jour de la Fiche de transparence, nous avons commenté les résultats positifs d'une étude de petite taille portant sur l'ancien antihistaminique dimébon (le nom générique officiel est aujourd'hui **latrépirdine**) dans la maladie d'Alzheimer, ainsi que 2 études de phase III de plus grande taille n'ayant pas pu confirmer ces résultats positifs.

Une nouvelle *Cochrane review* a évalué l'efficacité et l'innocuité de la latrépirdine dans la maladie d'Alzheimer dans 7 RCT portant au total sur 1.697 participants et conclut qu'il n'y a pas d'effet démontrable sur la cognition ni sur les activités de la vie quotidienne, en comparaison avec le placebo. La latrépirdine n'est pas disponible sur le marché belge. Vu les résultats négatifs des 2 grandes études de phase III, elle ne sera probablement pas commercialisée.

- a. 7 RCT incluant au total sur 1.697 participants ont été trouvées, mais les données (parfois limitées) n'étaient disponibles que pour 6 d'entre elles. Dans 5 des 7 RCT, les résultats étaient rapportés de manière sélective, aussi bien en ce qui concerne l'efficacité que les effets indésirables. Les auteurs de *Cochrane* n'ont pas réussi à obtenir des résultats complémentaires auprès des auteurs d'origine de ces études. Ceci rend les résultats très incertains.

Dans 3 RCT portant au total sur 1.243 patients présentant une forme légère à modérée de démence liée à la maladie d'Alzheimer, la latrépirdine à raison de 60 mg/j (un inhibiteur de cholinestérases possédant aussi des propriétés d'antagoniste des récepteurs NMDA, telle la mémantine) n'était pas associée à un changement statistiquement significatif en ce qui concerne la cognition (ADAS-Cog MD = -1,49; IC à 95 % -3,47 à 0,43; MMSE comparable), en comparaison avec le placebo, ni en ce qui concerne les activités de la vie quotidienne (ADCS-ADL MD 1,00; IC à 95 % -1,15 à 3,15) après 26 à 52 semaines. En revanche, la latrépirdine a été associée à un bénéfice statistiquement significatif, mais sans impact clinique, sur le comportement (NPI MD = - 1,77; IC à 95 % -3,09 à -0,45; une différence de 4 points est considérée comme significative d'un point de vue clinique). L'hétérogénéité entre ces études était grande.

Dans 1 RCT incluant 183 patients présentant une forme légère à modérée de démence liée à la maladie d'Alzheimer, l'estimation clinique globale de changement (par le médecin, avec contribution du soignant) était meilleure avec la latrépirdine qu'avec le placebo après 26 semaines (CIBIC-Plus MD - 0,60; IC à 95 % -0,89 à -0,31) et après 52 semaines.

Dans 4 RCT portant au total sur 1.034 participants et dont la durée de suivi était de 4 à 30 semaines, on n'a pas observé de différence dans les effets indésirables entre la latrépirdine et le placebo. De même, le nombre d'effets indésirables graves ne différait pas significativement. Le taux d'abandon dans ces études était de 12 % avec la latrépirdine, contre 11 % avec le placebo.

La fiabilité de cette *Cochrane Review* est faible selon les auteurs, les résultats des RCT initiales ayant été rapportés de manière très sélective, les études étant hétérogènes et les intervalles de confiance des résultats étant larges^{a, 8}.

Traitement non médicamenteux des troubles du comportement liés à la démence

La précédente mise à jour de la Fiche de transparence rapportait déjà que des interventions psychosociales sont susceptibles de diminuer l'utilisation d'antipsychotiques chez les personnes démentes dans les maisons de repos et de soins.

Une nouvelle synthèse méthodique de 33 RCT conclut qu'un certain nombre **d'interventions non médicamenteuses** diminuent l'agitation chez les personnes démentes ^{a, 9}.

En particulier la formation du personnel soignant dans les institutions de soins diminue l'agitation chez les personnes démentes pendant et jusqu'à six mois au moins après l'intervention ; il s'agit de formations en matière de soins axés sur la personne (*person-centred care*) et d'aptitudes de communication, ainsi que de *dementia care mapping* (DCM).

Des activités de groupe, la musicothérapie et une intervention sensorielle (telle que le *snoezelen*) diminuent l'agitation aussi longtemps que durent ces activités. Ce n'est que dans les maisons de repos et de soins qu'un résultat positif a été démontré et l'effet est généralement limité. Il existe peu d'informations sur l'effet à plus long terme. Une intervention thérapeutique comportementale chez les aidants-proches à domicile n'a pas d'effet sur l'agitation sévère chez les personnes démentes. Comme on le mentionnait déjà dans la mise à jour précédente de la Fiche de transparence, l'aromathérapie n'a pas d'effet (univoque) sur l'agitation. La luminothérapie ne montre pas non plus d'effet positif sur l'agitation et peut parfois l'aggraver.

Davantage d'études sont nécessaires concernant les interventions non médicamenteuses et il convient d'examiner comment ces connaissances peuvent être intégrées dans le contexte de soins belge ⁹⁻¹¹.

- a. Cette synthèse méthodique incluait 33 RCT ayant étudié l'une ou l'autre forme d'intervention non médicamenteuse pour l'agitation liée à la démence. Il n'était presque pas possible de mener des méta-analyses en raison de l'hétérogénéité des données. La plupart des études ont utilisé le questionnaire CMAI (*Cohen-Mansfield Agitation Inventory*) comme instrument de mesure, mais d'autres instruments de mesure ont également été utilisés.

La formation du personnel soignant en matière de soins axés sur la personne (*person-centred care*), d'aptitudes de communication ainsi que de *dementia care mapping* (DCM) a pour objectif de changer le point de vue et l'opinion des soignants concernant les personnes démentes, et d'améliorer leur communication avec la personne démente. Toutes ces interventions ont également été supervisées pendant et après leur implémentation.

Dans 1 RCT chez 180 personnes démentes présentant une agitation sévère, la formation du personnel soignant en matière de soins axés sur la personne entraînait une diminution de l'agitation sévère pendant l'intervention (ampleur de l'effet standardisé -1,8; IC à 95 % -1,9 à -1,6) et 8 semaines plus tard (ampleur de l'effet standardisé -2,2; IC à 95 % -1,4 à -2,0), en comparaison avec les soins habituels.

Dans 2 RCT menées chez des personnes démentes atteintes d'une agitation symptomatique (171 participants au total), la formation du soignant en matière de communication et de soins axés sur la personne entraînait une diminution de l'agitation pendant l'intervention, en comparaison avec un groupe témoin. Après 3 à 6 mois, on continuait à observer une diminution sur certains critères d'évaluation de l'agitation, mais pas sur tous.

Dans une RCT menée chez 306 personnes démentes sans agitation sévère, on a observé une amélioration pendant les 8 semaines de *person-centred care training* (ampleur de l'effet standardisé -0,32; IC à 95 % -0,48 à -0,16) et 20 semaines plus tard (-0,3 IC à 95 % -0,5 à -0,2).

Dans une RCT menée chez 191 personnes démentes présentant une agitation sévère, le *dementia care mapping* a été évalué. Les investigateurs ont évalué le comportement, et les facteurs qui l'influencent, chez les personnes démentes, ont expliqué les résultats au personnel soignant et ont soutenu l'implémentation des changements proposés. L'agitation sévère diminuait pendant l'intervention et 4 mois plus tard, en comparaison avec les soins habituels (ampleur de l'effet standardisé à court terme -1,4; IC à 95 % -1,5 à -1,3, après 20 semaines -1,5; IC à 95 % -1,6 à -1,3).

Dans 2 RCT portant au total sur 237 personnes démentes, les programmes de formation pour le personnel soignant sans supervision ultérieure ne s'avéraient pas efficaces pour améliorer l'agitation, en comparaison avec les soins habituels.

5 RCT (au total 510 personnes démentes) ont étudié les activités de groupe dans le contexte d'une maison de repos et de soins. Tant que les activités étaient organisées, on observait une diminution des niveaux moyens d'agitation et une diminution des symptômes d'agitation en comparaison avec un groupe témoin. L'une de ces RCT a mesuré l'impact 1 semaine et 4 semaines après l'arrêt de l'intervention et n'observait plus aucun effet.

3 RCT (au total 206 personnes démentes) ont étudié la musicothérapie selon un protocole spécifique. La musicothérapie, en comparaison avec les soins habituels, améliorait l'agitation dans 1 RCT (ampleur de l'effet standardisé -0,6; IC à 95 % -0,9 à -0,4) et s'avérait tout juste significativement meilleure dans une deuxième RCT. 1 mois après la thérapie, l'effet était encore présent dans 1 RCT. La troisième RCT a comparé la musicothérapie avec un groupe de lecture et a constaté une amélioration significative de l'agitation avec la musicothérapie (ampleur de l'effet standardisé -0,9; IC à 95 % -1,2 à -0,6).

Différentes formes d'interventions sensorielles ont été comparées avec les soins habituels ou une intervention placebo.

Des *séances d'acupressure* pendant 4 semaines amélioraient l'agitation en comparaison avec une présence physique dans 1 RCT chez 133 personnes démentes présentant une agitation modérée.

La thérapie du *snoezelen* pendant 18 mois diminue l'agression chez 125 personnes démentes dans 1 RCT.

Dans 3 RCT ayant évalué le contact thérapeutique chez au total 175 personnes démentes présentant une agitation modérée, le contact thérapeutique ne s'avérait pas efficace en comparaison avec un contact placebo ou avec les soins habituels.

L'aromathérapie a été évaluée dans 2 RCT portant au total sur 166 participants. Dans une étude en aveugle, on n'a pas observé d'effet immédiat ou à long terme en comparaison avec la thérapie placebo ; en revanche, dans l'autre étude non aveugle, on a observé une amélioration de l'agitation en comparaison avec la thérapie placebo.

3 RCT menées dans des institutions de soins ont étudié l'effet de la luminothérapie sur l'agitation chez au total 210 personnes démentes. Dans 2 des 3 RCT, on a observé un effet négatif avec aggravation (de certaines formes) d'agitation.

La formation des soignants à domicile en matière de gestion du comportement ou de thérapie comportementale et cognitive a été évaluée dans 4 RCT portant au total sur 294 personnes démentes présentant des problèmes d'agitation modérés à sévères. En comparaison avec un groupe témoin, on n'a pas observé d'effet sur l'agitation chez la personne démente.

Il n'y avait pas suffisamment de données pour évaluer l'effet de la gymnastique. On n'a trouvé qu'une seule RCT de taille suffisante, dans laquelle la gymnastique ne s'avérait pas efficace sur l'agitation.

Une nouvelle *Cochrane Review* conclut que des **traitements psychologiques** sont susceptibles de diminuer les symptômes de dépression chez les patients démentes. Le bénéfice est toutefois faible et on peut douter de son impact clinique. L'effet sur les troubles anxieux est moins univoque. Les résultats doivent être interprétés avec prudence en raison des limites méthodologiques des études incluses et de l'hétérogénéité des traitements appliqués^{12 13}.

- a. Cette *Cochrane Review* a trouvé 6 RCT ayant évalué différentes formes de psychothérapie (thérapie comportementale et cognitive, conseils, thérapie interpersonnelle) pour la réduction de l'anxiété et de la dépression chez des personnes démentes. Dans 2 études, la psychothérapie faisait partie d'une prise en charge multimodale. La qualité des études incluses était variable. Dans une méta-analyse de 6 RCT incluant au total 439 participants, un traitement psychologique entraînait une diminution des symptômes dépressifs en comparaison avec les soins habituels ou une intervention placebo (différence moyenne standardisée (SMD) -0,22; IC à 95 % -0,43 à -0,03).

Les symptômes d'anxiété mesurés par un clinicien (*Rating of Anxiety* dans *Dementia – RAID*) avaient diminué de manière statistiquement significative dans le groupe d'intervention, par rapport au groupe témoin (2 RCT incluant au total 65 participants; différence moyenne MD= -4,57; IC à 95 % -7,81 à -1,3). En revanche, on n'a pas constaté d'effet statistiquement significatif sur l'anxiété autodéclarée (2 RCT incluant au total 65 participants, SMD = 0,05; IC à 95 % -0,44 à 0,54) ni sur l'anxiété observée par l'aidant-proche (1 RCT avec 26 participants MD -2,4; IC à 95 % -4,96 à 0,16). L'impact sur la qualité de vie, les activités de la vie quotidienne, les symptômes psychiatriques généraux et la cognition n'est pas clair en raison du manque de données.

Traitement médicamenteux des troubles du comportement liés à la démence

En France, la *Haute Autorité de Santé – Commission de la transparence* a émis un avis défavorable au remboursement de la **rispéridone** utilisée dans le traitement des troubles du comportement liés à la démence, en raison d'un rapport bénéfice/risque négatif. Cette décision a été prise en raison de l'efficacité limitée en cas de comportement agressif, des effets indésirables, du fait que les antipsychotiques sont déconseillés dans la maladie d'Alzheimer, de la difficulté de limiter la durée de traitement et de l'importance des mesures non médicamenteuses. L'utilisation de la rispéridone en cas de troubles du comportement chez des patients déments ne se justifie, selon la HAS, qu'en présence de troubles psychotiques graves qui ne peuvent être contrôlés par des mesures non médicamenteuses ou dans une situation d'urgence. Dans cette indication spécifique, cette prise en charge est toutefois peu documentée. La rispéridone est le seul antipsychotique ayant comme indication spécifique le traitement à court terme de l'agressivité liée à la maladie d'Alzheimer ¹⁴.

Effets indésirables

Lors de la prescription d'**inhibiteurs de la cholinestérase**, il convient de tenir compte du fait qu'ils sont plus fréquemment associés à une perte de poids que d'autres médicaments. Le *number needed to harm* (NNH) pour perdre 5 kg était de 21 dans une étude de cohorte rétrospective ^{15, 16}.

Le risque accru de décès associé à l'usage d'**antipsychotiques** chez des personnes âgées démentes avait déjà été rapporté auparavant. Dans une nouvelle étude observationnelle rétrospective ^{a,17}, on a constaté, dans les 180 jours suivant l'instauration de l'halopéridol, 3,8 % plus de décès par rapport à la non instauration d'un traitement médicamenteux. Ceci correspond à un *number needed to harm* (NNH) de 26.

Avec la rispéridone, en comparaison avec la non instauration d'un médicament, le risque de décès dans les 180 jours était augmenté de 3,7 % (NNH de 27), avec l'olanzapine, il l'était de 2,5 % (NNH de 40) et avec la quétiapine, de 2,0 % (NNH de 50). La quétiapine semblerait donc associée à un risque plus faible que les autres antipsychotiques atypiques, mais elle est probablement moins efficace en cas d'agitation et de psychose ¹⁸.

En ce qui concerne les antipsychotiques atypiques, une dose plus élevée s'avère associée à un risque plus élevé de mortalité.

Bien que les analyses aient été corrigées pour un grand nombre de facteurs de confusion (*confounders*, entre autres comorbidité et délire au moment d'instaurer l'antipsychotique), il n'est pas possible de formuler des conclusions, à partir d'une étude observationnelle, sur un

lien causal ni sur une plus grande innocuité de certains produits^{17, 18}. Des études comparatives directes entre les produits sont nécessaires.

- a. Cette étude de cohorte rétrospective a été menée à partir de la banque de données de la *Veterans Health Administration* aux Etats-Unis de 1998 à 2009.
Parmi les 46.008 vétérans atteints de démence âgés de ≥ 65 ans, ayant commencé un traitement par antipsychotique, par antidépresseur (non tricyclique ou IMAO) ou par valproate, 45.393 ont pu être appariés avec des patients semblables n'ayant pas commencé de traitement médicamenteux.
Les calculs ont été corrigés pour les facteurs démographiques, la comorbidité psychiatrique et la comorbidité physique.
En comparaison avec le groupe témoin apparié, le risque de décès dans les 180 jours augmentait de 3,8 % (IC à 95 % 1,0% à 6,6%) chez les personnes ayant commencé l'halopéridol. Ceci correspond à un *number needed to harm* (NNH) de 26 (IC à 95 % 15 à 99). Chez les utilisateurs d'halopéridol dans l'étude, on a observé davantage de comorbidité, d'institutionnalisation et de délire que chez les non utilisateurs. Ceci a été corrigé dans les analyses.
Le risque de décès avec la rispéridone augmentait de 3,7 % (IC à 95 % 2,2% à 5,3%), NNH de 27 (IC à 95 % 19 à 46). Avec l'olanzapine, le risque augmentait de 2,5 % (IC à 95 % 0,3% à 4,7%) avec un NNH de 40 (IC à 95 % 21 à 213), et avec la quétiapine, ce risque augmentait de 2,0 % (IC à 95 % 0,7% à 3,3%) avec un NNH de 50 (IC à 95 % 30 à 150).
Lorsque l'on répartit la dose quotidienne moyenne des antipsychotiques atypiques en fonction de la dose équivalente d'halopéridol (faible $< 1,5$, moyenne 1,5 à 3,0, élevée ≥ 3), on constate que les antipsychotiques atypiques en tant que groupe (olanzapine, quétiapine, rispéridone) présentent une relation dose-réponse : la mortalité était 3,5 % plus élevée (IC à 95 % 0,5% à 6,5%) avec la dose élevée, par rapport à la faible dose.
Dans des analyses secondaires, on a comparé l'utilisation des différents antipsychotiques atypiques, corrigés pour la dose. Ces comparaisons indirectes suggèrent que le risque de décès pourrait être moins élevé chez les utilisateurs de quétiapine, en comparaison avec les utilisateurs de rispéridone. Les comparaisons entre l'utilisation de quétiapine et d'olanzapine n'étaient pas univoques.
Aucune des analyses précitées ne rapportait des données sur la gravité de la démence ou sur la gravité des troubles du comportement ou des symptômes psychiatriques éventuels. D'autres facteurs, importants en termes de pronostic, peuvent également varier entre les groupes. Il n'est donc pas possible de déduire un lien causal. Par ailleurs, il n'est pas clair du tout s'il existe un antipsychotique qui soit plus inoffensif que les autres.
L'instauration d'un traitement par antidépresseurs était associée à une augmentation de la mortalité de 0,6 % (IC à 95 % 0,3% à 0,9%), NNH = 166 (IC à 95 % 107 à 362).
L'instauration d'un traitement par valproate n'était pas associée à une augmentation statistiquement significative de la mortalité, mais l'intervalle de confiance était large (4,1 %; IC à 95 % -1,0% à 9,2%)¹⁷.

Une grande étude cas-témoins danoise a constaté que l'instauration récente d'un traitement par **antipsychotiques** était associée à un risque accru d'arrêt cardiaque en dehors du contexte hospitalier (OR 1,53)^{a, 19}. Ce risque accru a été observé dans le groupe des antipsychotiques classiques (OR 1,66), mais pas dans le groupe des antipsychotiques atypiques. En ce qui concerne les médicaments individuels, deux antipsychotiques classiques, l'halopéridol (OR 2,43) et la lévomépromazine (OR 2,05) étaient associés à une mort cardiaque soudaine, ainsi que l'antipsychotique atypique quétiapine (OR 3,64). Ces associations persistaient dans l'étude de sensibilité (dans laquelle était étudié l'impact de la durée d'utilisation, d'un cancer, d'un abus de médicaments, de suicide...). Le nombre de décès était trop faible pour pouvoir démontrer l'impact éventuel de la dose. On ne rapporte pas de données concernant l'origine de l'arrêt cardiaque (p. ex. arythmies, éventuellement par allongement de l'intervalle QT), ni en ce qui concerne la raison motivant l'utilisation d'antipsychotiques. Il n'est donc pas clair si cette corrélation est également présente chez les personnes démentes atteintes d'agitation, qui utilisent plutôt de faibles doses^{19, 20}.

- a. Le *Cardiac Arrest Register* danois a identifié, entre 2001 et 2010, 2.205 patients qui prenaient des antipsychotiques au moment de leur arrêt cardiaque en dehors de l'hôpital (*out-of-hospital cardiac arrest: OHCA*). Il s'agissait des antipsychotiques classiques suivants : flupentixol, halopéridol, zuclophentixol, lévomépromazine, prochlorpérazine, perphénazine et chlorprothixène, et des neuroleptiques atypiques suivants : olanzapine, quétiapine, rispéridone et clozapine. L'âge médian des participants était de 66 ans. 47 % des participants avaient un diagnostic de maladie psychiatrique. Par une analyse *case-time control*, on a calculé l'association entre l'instauration récente d'antipsychotiques (dans les 30 jours avant l'incident) et l'OHCA, en comparaison avec la non utilisation d'antipsychotiques. L'utilisation d'un antipsychotique était associée à un OHCA (OR 1,53; IC à 95 % 1,23 à 1,89). L'utilisation des antipsychotiques classiques, regroupés, était associée à un OHCA (OR 1,66; IC à 95 % 1,27 à 2,17). L'association entre les antipsychotiques atypiques regroupés et l'OHCA n'était pas statistiquement significative (OR 1,29; IC à 95 % 0,90 à 1,85). L'analyse des médicaments individuels révèle une corrélation statistiquement significative entre l'OHCA et l'halopéridol (OR 2,43; IC à 95 % 1,20 à 4,93) et la lévomépromazine (OR 2,05; IC à 95 % 1,18 à 3,56), et même l'utilisation de la quétiapine était associée à un risque accru d'OHCA (OR 3,64; IC à 95 % 1,59 à 8,30). Lorsque l'on ne prend en considération que les participants sans hospitalisation dans les 60 jours avant le décès, la corrélation positive entre l'OHCA et la quétiapine subsiste, mais ce n'est pas le cas avec la lévomépromazine (OR 1,43; IC à 95 % 0,75 à 2,75) et l'halopéridol (OR 1,92; IC à 95 % 0,69 à 5,39). Cette étude n'avait pas suffisamment de puissance statistique pour pouvoir évaluer une relation dose-réponse, les personnes démentes atteintes d'agitation utilisent plutôt de faibles doses¹⁹.

Une grande étude de cohorte canadienne a constaté que l'instauration d'un **antipsychotique atypique** chez les personnes âgées était associée à un risque accru de chutes et de fractures, telles que des fractures de la hanche, aussi bien chez les personnes âgées vivant à domicile que chez les personnes en résidence de soins^{a, 21}. Etant donné qu'il s'agit d'une étude observationnelle, il est impossible de démontrer un lien causal²².

- a. Dans cette étude observationnelle, on a analysé chez 195.554 patients de 65 ans ou plus l'usage de médicaments et les données d'hospitalisation (âge moyen de 81 ans, 24 % en résidence de soins, 54 % atteints de démence). L'utilisation d'un antipsychotique atypique (quétiapine, rispéridone, olanzapine) était associée, dans les 90 jours suivant l'instauration du traitement, avec un risque significativement accru de chutes (4,4 % contre 2,9 %; OR = 1,54; IC à 95 % 1,47 à 1,61) en comparaison avec la non utilisation. Le risque de fractures en général était accru (7 % contre 5,5 %, OR= 1,29; IC à 95 % 1,24 à 1,34), ainsi que le risque de fractures de la hanche (1,5 % contre 0,9 %, OR = 1,67; IC à 95 % 1,53 à 1,81). On n'a pas observé de différence entre les différents antipsychotiques, ni aucun lien dose-effet. Il n'y avait pas de différence en fonction du lieu de résidence (à domicile par rapport à la résidence de soins).

Références

1. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205, September 9. DOI: 10.1136/bmj.g5205.
2. Yaffe K, Boustani M. Benzodiazepines and risk of Alzheimer's disease. *BMJ* 2014;349:g5312, September 9. DOI: 10.1136/bmj.g5312.
3. Rosenberg PB. Benzodiazepine exposure increases risk of Alzheimer's disease. *Evid Based Med* 2015;20:75, Apr. Comment on: Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205, DOI: 10.1136/ebmed-2014-110117.
4. Kmietowicz Z. Benzodiazepines may be linked to Alzheimer's disease, study finds. *BMJ* 2014;349:g5555. DOI: 10.1136/bmj.g5555.
5. Reilly S, Miranda-Castillo C, Malouf R, et al. Case management approaches to home support for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;1:CD008345. DOI: 10.1002/14651858.CD008345.pub2.

6. Forbes D, Forbes SC, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD006489, Apr 15. DOI: 10.1002/14651858.CD006489.pub4.
7. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD001191, Apr 10. DOI: 10.1002/14651858.CD001191.pub3.
8. Chau S, Herrmann N, Ruthirakuhan MT, et al. Latrepirdine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;4:CD009524. DOI: 10.1002/14651858.CD009524.pub2.
9. Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;205:436-42, Dec. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.141119.
10. Passmore MJ. Management of dementia-related agitation: between the devil and the deep blue sea. *Evid Based Ment Health* 2015;18:29, Feb. Comment on: Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. A systematic review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of sensory, psychological and behavioural interventions for managing agitation in older adults with dementia. *Health Technol Assess* 2014;18:1-226, DOI: 10.1136/eb-2014-101931.
11. Lim LS. Review: In patients with dementia who live in care homes, some nondrug interventions reduce agitation. *ACP Journal Club* 2015;162:3. Comment on: Livingston G, Kelly L, Lewis-Holmes E, et al. Non-pharmacological interventions for agitation in dementia: systematic review of randomised controlled trials. *Br J Psychiatry* 2014;205:436-42, Dec. DOI: 10.1192/bjp.bp.113.141119.
12. Van Daele T. Les traitements psychologiques de la dépression et de l'anxiété sont-ils efficaces chez le patient dément? *Minerva* 2014, 15/10/2014. Comment on: Orgeta V, Qazi A, Spector AE & Orrell M. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, Issue 1.
13. Orgeta V, Qazi A, Spector AE, et al. Psychological treatments for depression and anxiety in dementia and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:CD009125. DOI: 10.1002/14651858.CD009125.pub2.
14. Rédaction Prescrire. Rispéridone orale : SMR "insuffisant" dans une démence de type Alzheimer. *La Revue Prescrire* 2014;34:898, Décembre.
15. Sheffrin M, Miao Y, Boscardin WJ, et al. Weight Loss Associated with Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia in a National Healthcare System. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1512-8, Aug. DOI: 10.1111/jgs.13511.
16. Brett AS. How much weight loss is associated with cholinesterase inhibitors? *NEJM J Watch* 2015, September 1. Comment on: Sheffrin M, Miao Y, Boscardin WJ, et al. Weight Loss Associated with Cholinesterase Inhibitors in Individuals with Dementia in a National Healthcare System. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:1512-8, Aug. DOI: 10.1111/jgs.13511.
17. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry* 2015, Mar 18. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.
18. Dubovsky S. Mortality risks of specific antipsychotics in dementia. *J Watch* 2015;April 2. Comment on: Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, et al. Antipsychotics, Other Psychotropics, and the Risk of Death in Patients With Dementia: Number Needed to Harm. *JAMA Psychiatry* 2015, Mar 18. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3018.
19. Weeke P, Jensen A, Folke F, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:490-7, Oct. DOI: 10.1038/clpt.2014.139.
20. Dubovsky S. Antipsychotic drugs and cardiac arrest in outpatients. *NEJM Journal Watch* 2014, September 16. Comment on: Weeke P, Jensen A, Folke F, et al. Antipsychotics and associated risk of out-of-hospital cardiac arrest. *Clin Pharmacol Ther* 2014;96:490-7, Oct. DOI: 10.1038/clpt.2014.139.
21. Fraser LA, Liu K, Naylor KL, et al. Falls and fractures with atypical antipsychotic medication use: A population-based Cohort study. *JAMA Intern Med* 2015, Jan 12. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6930.
22. Schwenk TL. Atypical antipsychotic use is associated with risk for falls and fractures in elders. *NEJM Journal Watch* 2015, January 22. Comment on: Fraser LA, Liu K, Naylor KL,

et al. Falls and fractures with atypical antipsychotic medication use: A population-based Cohort study. *JAMA Intern Med* 2015, Jan 12. DOI: 10.1001/jamainternmed.2014.6930.

Démence

Date de publication jusqu'au 1er septembre 2014

Données épidémiologiques

Interactions avec les inhibiteurs de la cholinestérase

Dans une mise à jour antérieure de la Fiche de transparence, il était déjà mentionné qu'un grand nombre d'effets indésirables des médicaments de la maladie d'Alzheimer sont la conséquence d'interactions médicamenteuses. Une analyse des données de la sécurité sociale française a démontré qu'un grand nombre de patients parmi ceux qui sont traités par un inhibiteur de la cholinestérase pour la maladie d'Alzheimer, sont également traités par un médicament qui a une interaction connue avec les inhibiteurs de la cholinestérase, tels les médicaments bradycardisants (chez 44 % des patients), les antipsychotiques (33 %) ou les anticholinergiques (8 %)¹.

Durée de traitement des inhibiteurs de la cholinestérase et de la mémantine

Une analyse de données de la sécurité sociale française a démontré que chez 3 sur 4 patients traités par des inhibiteurs de la cholinestérase ou par la mémantine, la durée du traitement dépassait 6 mois². Les auteurs avertissent que ces patients « sont exposés à des risques inacceptables » étant donné que l'efficacité de ces médicaments n'a pas été suffisamment démontrée pour une durée d'administration de plus de 6 mois, et parce qu'une augmentation significative de la mortalité a été rapportée avec la galantamine et le donépézil par rapport au placebo. D'autre part, l'étude récente Domino (discutée antérieurement dans la fiche de Transparence) a révélé que la poursuite du traitement par donépézil pendant 1 an ralentissait la détérioration des fonctions cognitives de manière statistiquement significative et cliniquement pertinente (selon la définition dans l'étude, d'au moins 1,5 points d'amélioration sur l'échelle MMSE). Dans cette étude, la mortalité et des effets indésirables sévères étaient comparables au placebo. La question de savoir si le traitement par inhibiteurs de la cholinestérase doit être poursuivi après 6 mois n'a pas été clairement résolue.

Le traitement non médicamenteux de la démence

Dans des études antérieures, il est apparu à plusieurs reprises que des stratégies d'adaptation proposées aux aidants-proches renforcent l'autonomie et diminuent le nombre de dépressions. Ceci a été à nouveau confirmé dans une étude pragmatique menée chez 260 aidants-proches au Royaume-Uni³.

Les résultats d'études antérieures suggèrent que des programmes d'exercices physiques amélioraient les fonctions cognitives et journalières chez des patients atteints de démence. Une mise à jour d'une *Cochrane Review* a étudié l'effet d'une gymnastique médicale en ce qui concerne les critères d'évaluation primaires cognition, activités de la vie quotidienne (ADL), troubles comportementaux, dépression et mortalité⁴. Les exercices physiques semblent en effet améliorer les fonctions cognitives et les fonctions d'ADL. Pour les deux critères d'évaluation, il y

avait cependant une grande hétérogénéité entre les études, ce qui fait que ces résultats doivent être interprétés avec prudence. Les exercices physiques n'avaient pas d'impact sur les troubles du comportement ou la dépression. L'effet sur la mortalité n'a pas pu être évalué. Aucun effet indésirable n'a été observé.

- a. Cette revue systématique a inclus 16 RCT sur un total de 937 patients à différents types de démence. 12 nouvelles RCT ont été ajoutées à la version précédente. Une méta-analyse de 8 RCT portant sur un total de 329 patients a suggéré que des programmes d'exercices ont un effet significatif sur la fonction cognitive par rapport au placebo. La différence moyenne standardisée était de 0,55 (IC à 95 % 0,02 à 1,09). Il y avait toutefois une grande hétérogénéité entre les études. En supprimant une RCT de la méta-analyse, qui incluait seulement des patients atteints de démence modérée à sévère, l'hétérogénéité avait diminué et l'effet n'était plus statistiquement significatif. Dans une méta-analyse de 6 RCT sur un total de 289 patients, un effet significatif des exercices physiques a été constaté sur la fonction ADL (SMD= 0,68; IC à 95% 0,08 à 1,27). L'hétérogénéité était également importante dans cette méta-analyse). Les programmes d'exercices n'ont pas amélioré les troubles comportementaux ou la dépression. Les données étaient insuffisantes pour évaluer l'effet sur la qualité de vie et la mortalité. Un critère d'évaluation secondaire était l'effet des exercices physiques chez la personne dément(e) sur la charge de travail pour son aidant-proche. Une RCT menée chez 40 patients a constaté une amélioration statistiquement significative (MD= -15,30; IC à 95% -24,73 à -5,87) sur l'échelle *Zarit Burden Interview Scale*, range 0-88, selon laquelle un score plus élevé signifie une charge plus lourde.

En ce qui concerne la place de l'aromathérapie dans la démence, une *Cochrane Review* n'a pas pu donner de précisions. Les deux études randomisées dans lesquelles des données utilisables ont été publiées, ont rapporté des résultats contradictoires⁵.

La place de la photothérapie pour l'amélioration de la cognition, du fonctionnement journalier, du sommeil, de troubles comportementaux et de symptômes psychiatriques liés à la démence a été résumée dans une *Cochrane Review*⁶. La photothérapie pourrait améliorer les activités de la vie quotidienne mais son usage ne peut être recommandé en raison du manque de preuves.

- a. Dans 1 RCT, la photothérapie avait diminué la détérioration du fonctionnement journalier (selon l'échelle NI-ADL, range 0-58, dans laquelle un score plus élevé signifie un moins bon fonctionnement) après 6 semaines (87 patients) et après 2 ans (26 patients). La différence moyenne par rapport au placebo était de -5 (IC à 95% -9,9 à -0,1) après 6 semaines et de -16 (IC à 95% -26,2 à -5,8) après 2 ans. Aucune différence statistiquement significative n'a été constatée après 1 an par rapport au placebo (55 patients).

Le traitement médicamenteux de la démence

Dans des mises à jours antérieures de la Fiche de transparence, une *Cochrane Review* a discuté l'effet d'un traitement médicamenteux dans la **démence liée à la maladie de Parkinson ou la démence à corps de Lewy**.

Une méta-analyse récente d'études randomisées ne faisait pas de distinction entre ces deux indications car selon les auteurs elles se confondent considérablement en ce qui concerne les symptômes et font donc peut-être partie du même spectre^{7, 8}. Aussi bien les inhibiteurs de la cholinestérase que la mémantine mènent à une amélioration statistiquement significative selon l'avis global du médecin traitant. Les inhibiteurs de la cholinestérase améliorent également les fonctions cognitives^a. La

pertinence clinique du bénéfice obtenu n'est pas encore claire et on ne sait pas si l'effet est maintenu au-delà de six mois. Le taux d'abandons en raison d'effets indésirables n'était pas plus élevé avec le produit actif par rapport au placebo. Il y a une hétérogénéité importante entre les études et des biais dans le rapport des résultats ne peuvent être exclus. Davantage d'études avec un suivi plus long sont nécessaires.

- a. La méta-analyse a inclus 10 RCT contrôlées par placebo sur un total de 1.735 patients (5 patients recevaient du donépézil, 2 patients recevaient de la rivastigmine et 3 patients recevaient de la mémantine) atteints de la maladie de Parkinson ou de la démence à corps de Lewy. Cinq études étaient nouvelles depuis la *Cochrane Review* commentée précédemment. La durée du traitement variait de 10 à 24 semaines et les patients étaient atteints de démence légère à modérée. Les critères d'évaluation primaires étaient une amélioration selon l'avis du médecin (échelle CGI) et le fonctionnement cognitif (MMSE). Comparé au placebo, la différence moyenne sur l'échelle CGI était de -0,65 (IC à 95% -1,028 à -0,01) pour le donépézil 5 mg, -0,60 (IC à 95 % -1,00 à -0,20) pour le donépézil 10 mg, -0,50 (IC à 95 % -0,77 à -0,23) pour la rivastigmine 12 mg et -0,40 (IC à 95% -0,77 à -0,03) pour la mémantine 20 mg. La différence moyenne avec le placebo sur le MMSE était de 2,57 (IC à 95 % 0,90 à 4,23) pour le donépézil 5 mg, 1,31 (IC à 95% 0,09 à 2,53) pour le donépézil 10 mg, 1,04 (IC à 95% 0,43 à 1,65) pour la rivastigmine 12 mg et 0,45 (IC à 95 % -2,76 à 3,66) pour la mémantine 20 mg (non statistiquement significatif). L'abandon en raison d'effets indésirables ne survenait pas significativement plus souvent avec le principe actif par rapport au placebo (donépézil 5 mg RR=1,08 (IC à 95 % 0,40 à 2,90), donépézil 10 mg RR=1,49 (IC à 95 % 0,93 à 2,39), rivastigmine 12 mg 1,69 (IC à 95 % 0,84 à 3,41), mémantine 20 mg RR=0,96 (IC à 95 % 0,55 à 1,70)). Les patients qui prenaient de la rivastigmine présentaient toutefois un risque plus élevé d'effets indésirables par rapport au groupe placebo (RR=1,19; IC à 95% 1,04 à 1,36).

L'efficacité de la **vitamine E** et de la **mémantine** chez des patients légèrement ou modérément atteints de la maladie d'Alzheimer qui sont déjà traités par un inhibiteur de la cholinestérase n'a pas encore été démontrée dans des études randomisées. Une nouvelle étude (période de suivi de 2,3 ans en moyenne, 42 % d'abandons) a révélé une régression statistiquement significative moins importante sur l'échelle ADL avec la vitamine E en monothérapie (2 x 1.000 UI par jour) par rapport au placebo, mais pas avec la mémantine en monothérapie ou avec l'association de vitamine E et de mémantine^{a, 9-11}. La régression annuelle des activités de la vie quotidienne (ADL) était de 6,08 points avec la vitamine E versus 7,47 points avec le placebo. La différence moyenne de 3,15 points sur l'échelle ADL sur la période de suivi totale reflète 6 mois de retard dans la régression du fonctionnement journalier, ce qui s'avère cliniquement pertinent selon les auteurs. Un bénéfice de la vitamine E n'a été constaté sur aucun des critères d'évaluation secondaires. La dose journalière de vitamine E étudiée (2.000 IE) est assez élevée et l'observance thérapeutique est modeste, avec une prise du médicament à l'étude sur deux des trois jours en moyenne. Bien qu'aucune augmentation du risque de saignement ou de mortalité n'ait été démontrée dans cette étude, des questions subsistent quant à l'innocuité de la vitamine E à long terme. Le manque de données sur l'effet dans le groupe qui reçoit l'association vitamine E + mémantine nécessite également des études supplémentaires.

- a. La RCT a inclus 613 vétérans américains atteints de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré (score MMSE entre 12 et 26/30) et a comparé l'administration journalière de mémantine (20 mg/j), de vitamine E (2.000 UI/j), ou l'association au placebo sur une période de 2,3 ans en moyenne. Le critère d'évaluation primaire

était le score sur l'échelle ADL (range 0-78); les critères d'évaluation secondaires étaient le fonctionnement cognitif selon ADAS-cog et le MMSE, des troubles comportementaux selon le NPI, l'engagement du soignant et le score sur l'échelle de dépendance. Les participants ont été suivis pendant un peu plus de 2 ans en moyenne. La diminution du score sur les activités de la vie quotidienne était plus marquée dans le groupe qui prenait de la vitamine E (différence moyenne par rapport au placebo 3,15; IC à 95% 0,92 à 5,39), mais pas dans le groupe qui prenait de la mémantine (différence moyenne de 1,98; IC à 95% -0,24 à 4,20) ni le groupe d'association (diminution moyenne de 1,76; IC à 95% -0,48 à 4,00). Des effets indésirables ne sont pas survenus plus fréquemment avec la vitamine E par rapport au placebo, mais le risque d'infection avec la mémantine était toutefois plus élevé. Le risque de mortalité ne différait pas du placebo de manière significative (vitamine E HR=0,78 (IC à 95 % 0,55 à 1,10); mémantine HR = 1,21 (IC à 95 % 0,86 à 1,72)).

Les anticorps monoclonaux humanisés contre la protéine β -amyloïde suscitent de grands espoirs pour le traitement de patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les études cliniques avec le **bapineuzumab** et le **solanézumab** menées dans le cadre d'études contrôlées par placebo ont cependant donné des résultats décevants^{a,12,13}.

- a. Le bapineuzumab a été étudié dans deux études contrôlées par placebo, menées en double aveugle chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré, l'une étude chez 1.121 porteurs de l'apolipoprotéine E (ApoE) allèle $\epsilon 4$ et l'autre étude chez 1.331 non-porteurs. Le produit a été administré tous les 13 jours par perfusion intraveineuse (dose de 0,5 à 1 mg/kg) pendant au total 78 semaines. Les critères d'évaluation primaires étaient le score sur l'ADAS-cog (range 0-70, plus le score est élevé, plus important est le dysfonctionnement cognitif) et sur la *Disability Assessment for Dementia* (score 0-100, plus le score est faible, plus le dysfonctionnement est important). Respectivement 1.090 porteurs et 1.114 non-porteurs ont été inclus dans l'étude. Il n'y avait aucune différence en ce qui concerne les critères d'évaluation primaires après 78 semaines par rapport au placebo. Des anomalies liées à l'amyloïde ont été constatées sur le scan PET, avec un plus grand nombre d'oedèmes lors d'une dose plus élevée de bapineuzumab. Le solanezumab a été étudié dans deux RCT contrôlées par placebo, menées en double aveugle chez respectivement 1.012 et 1.040 patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade léger à modéré. Le produit a été administré par voie intraveineuse à une dose de 400 mg toutes les 4 semaines, pendant 18 mois au total. Les critères d'évaluation primaires étaient le score sur ADAS-cog (range 0-70, plus le score est élevé, plus le dysfonctionnement cognitif est important) et le score sur une échelle ADL (range 0-78, plus le score est faible, plus le fonctionnement est mauvais). Aucune des deux études n'a pu montré une différence en ce qui concerne les critères d'évaluation primaires. L'incidence des anomalies liées à l'amyloïde était de 0,9 % avec le solanézumab et de 0,4 % avec le placebo pour oedème ($p=0,27$) et pour saignement respectivement 4,9 % et 5,6 % ($p=0,49$).

Divers

Une *Cochrane Review* a évalué la place du clioquinol (PBT1) et PBT2, toutes deux **metal protein attenuating compounds (MPAC)**, dans la maladie d'Alzheimer¹⁴. Les MPAC amélioreraient la dissolution et la clairance d'amyloïdes β in vitro et dans des modèles de souris. Aucune amélioration de la fonction cognitive (selon ADAS-Cog) n'a été constatée avec le clioquinol. Une diminution de l'acuité visuelle et de la vision des couleurs a toutefois été constatée chez un patient. Cet effet indésirable pourrait être dû au traitement médicamenteux. Chez un autre patient, une syncope liée à une diminution de la fonction cardiaque a été rapportée. Dans une étude randomisée d'une durée de 12 semaines, le PBT2 semblait avoir un profil d'innocuité

favorable mais aucune amélioration de la fonction cognitive n'a été constatée par rapport au placebo (selon MMSE et ADAS-Cog) et un score combiné de batterie de tests neuropsychologique (BTN).

Le traitement non médicamenteux de problèmes comportementaux dans la démence.

Une *Cochrane Review* récente confirme le message de la Fiche de transparence que des **interventions psychosociales** dans des maisons de repos et de soins peuvent mener à une diminution de l'emploi d'antipsychotiques. L'étude la plus récente a déjà été discutée dans la Fiche de transparence. Dans cette étude, mais également dans d'autres études, une diminution de l'emploi d'antipsychotiques sans augmentation des problèmes comportementaux a été constatée. Une étude a toutefois fréquemment montré une aggravation des symptômes dépressifs dans le groupe d'intervention. Les résultats positifs doivent être confirmés dans des études ultérieures qui répondent aux standards méthodologiques actuels et qui permettent de refléter le contexte local de maisons de repos et de soins^{a, 15}.

- a. La *Cochrane Review* a rapporté quatre RCT en grappes (69 maisons de repos et 4.337 résidents, période de suivi de 5 à 13 mois) comparant une intervention psychosociale à un groupe contrôle. Toutes les études ont évalué une intervention complexe, et un volet éducatif était toujours prévu (sous forme d'entraînement ou de concertation multidisciplinaire entre les membres de l'équipe). Le groupe contrôle recevait généralement des soins courants et dans une étude le groupe recevait trois fois par mois une analyse des médicaments. Des interventions telles que thérapie de mobilisation, « snoezelen » et luminothérapie n'entraient pas en ligne de compte, sauf si elles étaient combinées à un composant psychosocial. Les interventions éducatives ne prévoyant aucun dialogue personnel (dépliants, vidéo etc...) n'entraient pas en considération.

Le critère d'évaluation primaire était l'évolution de l'emploi d'antipsychotiques. Une méta-analyse n'était pas possible selon les auteurs, en raison d'une trop grande hétérogénéité. Dans l'étude la plus récente, qui était de bonne qualité, la différence absolue quant au nombre d'utilisateurs d'antipsychotiques entre le groupe d'intervention et le groupe contrôle était de 19 % (IC à 95 % 1 à 38; $p = 0,045$) après douze mois. Dans les études plus anciennes de qualité modérée, une diminution statistiquement significative de l'emploi d'antipsychotiques a été constatée. Cette diminution ne s'accompagnait généralement pas d'une augmentation de l'emploi d'autres psychotropes, à l'exclusion d'un emploi plus élevé d'anxiolytiques dans une étude. Aucune augmentation des troubles comportementaux associés à une démence n'a non plus été constatée (rapporté dans 3 études). Dans une étude, une aggravation des symptômes dépressifs a toutefois été plus souvent rapportée dans le groupe d'intervention par rapport au groupe contrôle (56 % des habitants versus 27 % dans le groupe contrôle; RR 2,0; IC à 95 % 1,1 à 3,9).

Le traitement médicamenteux de problèmes comportementaux dans la démence

Jusqu'à ce jour, on ne disposait pas d'études bien menées et d'assez grande envergure pour pouvoir définir la place des antidépresseurs dans le traitement de l'agitation en cas de démence. Une étude récente, contrôlée par placebo et menée en double aveugle, a évalué l'effet de l'ISRS citalopram chez 186 personnes âgées agitées atteintes de la maladie d'Alzheimer^{a, 16}. La dose journalière administrée était de 30 mg, c.-à-d. une dose supérieure à la dose maximale actuellement recommandée de 20 mg chez les personnes âgées. D'après l'avis du médecin, une amélioration modérée ou plus marquée de l'agitation était constatée

chez 40 % des personnes âgées après 9 semaines de traitement par le citalopram, par rapport à 26 % avec le placebo. Une régression cognitive et un allongement de l'intervalle QT survenaient toutefois un peu plus fréquemment avec le citalopram par rapport au placebo. En comparaison avec le placebo, le citalopram était plus fréquemment associé à de l'anorexie, de la diarrhée et de la fièvre, mais moins fréquemment à de l'insomnie ou une perte de poids. L'utilité du citalopram comme option thérapeutique dans l'agitation en cas de démence reste dès lors sans réponse. Il serait utile de contrôler l'efficacité et les effets indésirables à la dose de 20 mg^{17, 18}.

Une nouvelle *Cochrane Review* sur le traitement médicamenteux de troubles du sommeil chez les personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer n'a pas inclus d'études randomisées sur les benzodiazépines^{b,19}. L'administration de mélatonine (2 études chez 184 patients, durée de 8 à 10 semaines) ou du rameltéon (un agoniste du récepteur à la mélatonine non disponible en Belgique, 1 étude chez 74 patients, durée de 8 semaines) n'a pas prolongé la durée du sommeil. L'administration de trazodone à raison de 50 mg/j (1 étude chez 30 patients) a entraîné un gain de sommeil de 43 minutes après deux semaines. Les troubles du sommeil chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer n'ont été que peu étudiés et les résultats observés sont très modestes.

L'utilité de la mémantine dans le traitement de l'agitation en cas de démence n'est jusqu'à ce jour pas clairement définie. Une nouvelle étude randomisée n'a pas démontré une plus-value de l'ajout de mémantine à des inhibiteurs de la cholinestérase quant à une diminution de l'agitation et de l'agression chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer^{c,20}.

- a. La RCT a randomisé 186 personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer et d'agitation: un groupe recevait une intervention psychosociale (mise à disposition de matériel éducatif, permanence de 24 heures pour gestion de crise, et 20 à 30 minutes de conseils lors de chaque visite de suivi) combiné au citalopram (dose titrée jusqu'à maximum 30 mg/j) et un groupe recevait la même intervention combinée au placebo. Des personnes âgées atteintes de dépression majeure ou de psychose n'entraient pas en ligne de compte. Le citalopram était plus efficace qu'un placebo selon les critères d'évaluation primaires *Neurobehavioral Rating Scale agitation subscale* (NBRSA, range 0-18) et le *modified Alzheimer Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change* (mADCS-CGIC, range 1-7). La différence sur le NBRSA après 9 semaines était de -0,93 points (IC à 95 % -1,80 à -0,06); il n'est pas clair si le bénéfice d'un point sur l'échelle de 18 est cliniquement pertinent. 40 % du groupe citalopram versus 26 % du groupe placebo montraient une amélioration selon le mADCS-CGIC (OR=2,13; IC à 95 % 1,23 à 3,69). Un bénéfice sur les critères d'évaluation secondaires *Cohen-Mansfield Agitation Inventory* a également été constaté (CMAI, range 14-70, différence -2,38, IC à 95% -4,13 à -0,63), le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI, range 0-144, différence -6,03, IC à 95% -10,75 à -1,32) et 'distress' chez l'aidant-proche (range 0-60, différence -2,70; IC à 95% -4,94 à -0,47). Aucun bénéfice n'a été retrouvé sur la sous-échelle NPI agitation ni sur les activités de la vie quotidienne. Une plus grande détérioration de la fonction cognitive selon MMSE a été constatée avec le citalopram par rapport au placebo (différence -1,05 points, IC à 95 % -1,97 à -0,13). Des effets indésirables qui survenaient plus souvent avec le citalopram étaient l'anorexie (44 % versus 30 %), la diarrhée (28 % versus 14 %) et la fièvre (10 % versus 2 %). Une insomnie (45 % versus 31 %) et une perte de poids d'au moins 5 % (10% versus 1%) survenaient plus souvent avec le placebo. Un monitoring ECG était disponible chez 48 personnes âgées (24 dans chaque groupe), résultant à

une plus grande augmentation de l'intervalle QT avec le citalopram par rapport au placebo (différence 18,1 ms; IC à 95 % 6,1 à 30,1; p=0,004). Trois utilisateurs de citalopram versus 1 utilisateur de placebo ont montré un allongement de l'intervalle QT (> 450ms pour les hommes et > 475 ms pour les femmes).

- b. La *Cochrane Review* a inclus quatre études portant sur un total de 288 personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les deux études sur la mélatonine (à courte durée d'action ou libération progressive, n = 184) et l'étude sur le trazodone (n=30) ont inclus des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère. L'étude sur le raméltéon (n=74) était menée chez des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère. Les critères d'évaluation liés au sommeil ont été mesurés par actigraphie.

Avec la mélatonine, la durée du sommeil nocturne n'avait pas augmenté de manière significative par rapport au placebo (11 minutes de gain, IC à 95 % 16 à 38) et le ratio sommeil pendant la journée versus pendant la nuit n'était pas différent (différence -0,13, IC à 95% -0,29 à 0,03). Pour d'autres critères d'évaluation (chaque fois mentionné dans une étude) il n'y avait non plus de différence entre la mélatonine et un placebo. Aucun effet indésirable grave n'a été mentionné.

L'administration quotidienne de trazodone à raison de 50 mg avant le coucher pendant deux semaines allongeait la durée de sommeil de 43 minutes (IC à 95 % 1 à 84) et l'efficacité du sommeil de 9 % (IC à 95 % 2 à 15). La différence quant à la durée d'endormissement (20 minutes; IC à 95 % -60 à 20) ou du nombre de réveils nocturnes (-3,7 %; IC à 95 % -8 à 1) n'était pas statistiquement significative. Il n'y avait non plus d'effet sur la durée du sommeil pendant la journée (différence de 5 minutes, IC à 95 % -28 à 38) ou le nombre de siestes, les fonctions cognitives ou les activités de la vie journalière. Aucun effet indésirable grave n'a été notifié.

L'administration journalière de raméltéon à 8 mg avant le coucher pendant 8 semaines a été étudiée dans une étude de phase 2 chez 74 personnes âgées. Il n'y avait aucun effet sur la durée totale du sommeil après 1 semaine (critère d'évaluation primaire) ou à la fin du traitement. Il n'y avait aucun effet indésirable grave.

- c. Dans cette RCT, 369 patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère ont été recrutés; les patients avaient un score d'au moins 13 sur le *Neuropsychiatric inventory* (NPI, score maximal 144, un score plus élevé signifie plus de problèmes comportementaux), et un score d'au moins 1 sur l'agitation/agression du NPI. Un inhibiteur de la cholinestérase avait déjà été prescrit à la plupart de ces patients. La mémantine (titrée jusqu'à 20 mg par jour) ou un placebo a été administré pendant 24 semaines. Les critères d'évaluation primaires étaient des scores globaux du NPI et de la *Severe impairment Battery* (SIB, 0-100, un score plus élevé signifie une meilleure fonction cognitive). La mémantine n'a pas montré de différence statistiquement significative par rapport au placebo.

Effets indésirables

Quétiapine

Il était déjà connu que la quétiapine pouvait s'accompagner d'effets indésirables gastro-intestinaux tels que constipation, iléus et obstruction intestinale. Un centre d'effets indésirables régional français a fait mention de huit patients atteints de colite ischémique et de nécrose intestinale liées à l'usage de la quétiapine²¹. Lors de l'analyse de ces cas mais également des données d'autres notifications similaires, il s'est avéré que l'association de quétiapine à un autre antipsychotique ou un autre médicament anticholinergique pourrait augmenter le risque de colite ischémique.

Antipsychotiques atypiques et insuffisance cardiaque

Dans une grande étude observationnelle, il a été constaté que dans une population plus âgée l'instauration d'un antipsychotique atypique était lié à un risque plus élevé d'hospitalisation pour insuffisance rénale aiguë, par rapport à une non-utilisation. Etant donné qu'il s'agit d'une étude observationnelle dans laquelle aucun lien causal n'a pu être démontré, les données doivent être interprétées avec prudence. D'autre part, les antipsychotiques sont déjà souvent associés à des effets indésirables graves, et une mortalité accrue a toutefois déjà été démontrée dans des études randomisées. Le bénéfice limité de l'instauration d'un antipsychotique en cas de démence doit donc toujours être minutieusement mis en balance avec les risques^{a,22}.

Psychotropes

Une étude observationnelle, menée chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, a montré une corrélation statistiquement significative entre l'emploi permanent de psychotropes (antidépresseurs, antipsychotiques (typiques et atypiques) et de benzodiazépines) et une détérioration plus rapide de la fonction cognitive. Pour certaines classes de médicaments, une détérioration plus rapide sur le plan fonctionnel ou neuropsychologique a été observée. Aucune des classes de médicaments n'a montré une corrélation avec amélioration des symptômes neuropsychologiques. Etant donné qu'il s'agit d'une étude observationnelle, aucun lien causal ne peut être démontré: les médicaments psychotropes sont-ils plus souvent prescrits aux patients présentant des caractéristiques qui prédisent une détérioration plus rapide de la maladie d'Alzheimer, ou les psychotropes causent-ils une détérioration plus rapide de la maladie^{b,23}? Cette étude comportait également quelques limites méthodologiques^{b,23}.

- a. Cette étude de cohorte rétrospective, menée au Canada chez 195.554 patients âgés de 65 ans ou plus, a analysé l'emploi de médicaments et les données d'hospitalisation. L'emploi d'un antipsychotique atypique (quétiapine, rispéridone ou olanzapine) était, dans les 90 jours après l'instauration du traitement, associé à un risque accru significatif d'hospitalisation en raison d'insuffisance rénale aiguë (RR= 1,73; IC à 95 % 1,55 à 1,92) par rapport à une non-utilisation. Il n'y avait pas de différence entre les antipsychotiques atypiques entre eux, et aucune réaction aux différentes doses n'a été observée. L'emploi d'antipsychotiques atypiques était aussi associé à un risque accru d'hypotension (RR=1,91 ; IC à 95 % 1,60 à 2,28), rétention urinaire aiguë (RR= 1,98; IC à 95% 1,63 à 2,40), pneumonie (RR= 1,50; IC à 95% 1,39 à 1,62), infarctus aigu du myocarde (RR= 1,36; IC à 95% 1,20 à 1,53) et arythmie ventriculaire (RR= 1,47; IC à 95% 1,18 à 1,82), étant toutes des causes potentielles d'une insuffisance rénale aiguë. Un risque accru de mortalité (RR= 2,39; 2,28 à 2,50) a été reconfirmé.
- b. Cette étude cohorte prospective américaine a inclu 230 patients atteints d'une maladie d'Alzheimer nouvellement diagnostiquée. Les patients ont été suivis pendant 3,7 ans en moyenne. Les critères d'évaluation primaires étaient la fonction cognitive (selon MMSE), le statut fonctionnel (selon *Clinical Dementia Rating* (CDR-Sum)) et la fonction neuropsychiatrice (selon NPI-Total). Un *persistence index* (PI) a été calculé pour toutes les classes de psychotropes (antidépresseurs, ISRS, antipsychotiques (typiques et atypiques) et les benzodiazépines). Il s'agit du rapport entre la durée de la prise de psychotropes pendant la période d'observation et la durée totale d'observation. En cas de PI plus élevé, toutes les classes de psychotropes étaient associées à une détérioration significativement plus rapide du MMSE. Un PI plus élevé était associé à une plus rapide détérioration de la CDR-Sum avec les antidépresseurs, les ISRS, les benzodiazépines et les antipsychotiques typiques. Un PI plus élevé était associé

à une plus rapide détérioration du NPI-Total avec les ISRS, les antipsychotiques et les antipsychotiques atypiques. Cette étude comportait quelques limites méthodologiques. Les participants ont été sélectionnés dans une population à très longue durée de vie; la grandeur des groupes médicamenteux était variable et la plupart des patients prenaient plusieurs psychotropes, il y avait des différences individuelles quant à la durée d'observation et les données étaient limitées (2 moments de mesure par personne en moyenne). L'indication pour l'instauration des psychotropes et le statut de médicaments n'étaient également pas connus au début de l'étude.

Références

1. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : trop de patients exposés aux interactions avec les anticholinestérasiques en France. *Prescrire* 2014;34:114.
2. Prescrire rédaction. Maladie d'Alzheimer : des patients trop exposés aux anticholinestérasiques et à la mémantine en France. *Prescrire* 2014;34:23.
3. Livingston G, Barber J, Rapaport P, et al. Clinical effectiveness of a manual based coping strategy programme (START, STRategies for RelaTives) in promoting the mental health of carers of family members with dementia: pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 2013;347:f6276, October. DOI: 10.1136/bmj.f6276.
4. Forbes D, Thiessen EJ, Blake CM, et al. Exercise programs for people with dementia (Review). *The Cochrane Collaboration* 2013;12:CD006489. DOI: 10.1002/14651858.CD006489.pub3.
5. Forrester LT, Maayan N, Orrell M, et al. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:Cd003150. DOI: 10.1002/14651858.CD003150.pub2.
6. Forbes D, Blake CM, Thiessen EJ, et al. Light therapy for improving cognition, activities of daily living, sleep, challenging behaviour, and psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:Cd003946. DOI: 10.1002/14651858.CD003946.pub4.
7. Silver J. Which treatment for Parkinson-related cognitive disorders? *J Watch* 2014, June 6. Comment on: Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, May 14. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
8. Wang HF, Yu JT, Tang SW, et al. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors and memantine in cognitive impairment in Parkinson's disease, Parkinson's disease dementia, and dementia with Lewy bodies: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014, May 14. DOI: 10.1136/jnnp-2014-307659.
9. Corbett A, Ballard C. The value of vitamin E as a treatment for Alzheimer's disease remains unproven despite functional improvement, due to a lack of established effect on cognition or other outcomes from RCTs. *Evid Based Med* 2014;19:140. Comment on: Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014;311:33-44, Jan 1. DOI: 10.1001/jama.2013.282834, DOI: 10.1136/eb-2014-101741.
10. Dysken MW, Sano M, Asthana S, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease: the TEAM-AD VA cooperative randomized trial. *JAMA* 2014;311:33-44, Jan 1. DOI: 10.1001/jama.2013.282834.
11. Evans DA, Morris MC, Rajan KB. Vitamin E, Memantine, and Alzheimer Disease. *JAMA* 2014;311:29-30.
12. Salloway S, Sperling R, Fox NC, et al. Two Phase 3 Trials of Bapineuzumab in Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *NEJM* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1304839?query=TOC.

13. Doody RS, Thomas RG, Farlow M, et al. Phase 3 Trials of Solanezumab for Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease. *NEJM* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1312889?query=TOC.
14. Sampson EL, Jenagaratnam L, McShane R. Metal protein attenuating compounds for the treatment of Alzheimer's dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD005380. DOI: 10.1002/14651858.CD005380.pub5.
15. Richter T, Meyer G, Möhler R, et al. Psychosocial interventions for reducing antipsychotic medication in care home residents (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD008634. DOI: 10.1002/14651858.CD008634.pub2.
16. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
17. Small GW. Treating Dementia and Agitation. *JAMA Network* 2014. DOI: 10.1001/jama.2014.94.
18. Young K. Citalopram Associated with Reduced Agitation in Alzheimer's, But at What Cost? *Journal Watch* 2014, February 19. Comment on: Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, et al. Effect of citalopram on agitation in Alzheimer disease: the CitAD randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:682-91, Feb 19. DOI: 10.1001/jama.2014.93.
19. McCleery J, Cohen DA, Sharpley AL. Pharmacotherapies for sleep disturbances in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD009178, Mar 21. DOI: 10.1002/14651858.CD009178.pub2.
20. Rédaction Minerva. Démence d'Alzheimer avec agitation et agressivité : mémantine efficace ? *Minerva* 2014;En ligne 15/04/2014.
21. Bijl D. Quetiapine en ischémique colitis. *Geneesmiddelenbulletin* 2014;48, Augustus 15. Comment on: Anoniem. Quétiapine: colites ischémiques. *Rev Prescrire* 2013; 33: 833.
22. Hwang YJ, Dixon SN, Reiss JP, et al. Atypical antipsychotic drugs and the risk for acute kidney injury and other adverse outcomes in older adults: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:242-8, Aug 19. DOI: 10.7326/M13-2796.
23. Lauterbach EC. Use of psychotropic medication in Alzheimer's disease is associated with more rapid cognitive and functional decline. *EBM* 2013, October. Comment on: Rosenberg, P. B., Mielke, M. M., Han, D., et al. (2012), The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 27: 1248–1257. doi: 10.1002/gps.3769, DOI: 10.1136/eb-2013-101225.

Démence

Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2013

Nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux de la démence

L'effet préventif de l'activité physique sur le déclin fonctionnel du patient atteint de démence a été confirmé dans une étude randomisée chez plus de 200 patients ayant été suivis pendant 1 an¹. Le déclin des fonctions motrices et cognitives était le moins important lorsque des programmes d'exercices étaient suivis à domicile (1 heure 2 x/semaine)^a. Une étude randomisée limitée, menée chez des patients inactifs atteints de la maladie d'Alzheimer, a évalué l'effet de l'activité physique, associée à une activité mentale, sur les fonctions cognitives². On a observé une amélioration dans tous les groupes, quel que soit le type d'activité ou quelle que soit son intensité. Il est donc probable que même les interventions moins intensives s'avèrent avantageuses^b.

- a. Les patients ont été randomisés entre 3 groupes (n = 210). Le premier groupe a suivi un programme d'exercices physiques à domicile (1 heure 2 x par semaine, accompagnement par un physiothérapeute); le deuxième groupe a suivi le programme d'exercices en petits groupes de 10 patients dans un centre de jour (1 heure 2 x/semaine); le troisième groupe a reçu les soins habituels ainsi que des conseils par écrit et oralement au sujet de l'exercice physique et de l'alimentation. Le fonctionnement du patient a été évalué après 1 an à l'aide de l'outil *Functional Independence Measure* (FIM, allant de 18 à 126; plus le score était élevé, plus le fonctionnement était bon). On a observé les changements suivants sur le FIM sur 1 an: -7,1 (IC à 95 % -3,7 à -10,5) pour les patients ayant fait le programme d'exercices à domicile, -10,3 (IC à 95 % -6,7 à -13,9) pour les patients ayant suivi le programme d'exercices dans le centre de jour et -14,4 (IC à 95 % -10,9 à -18,0) pour le groupe témoin. Après 1 an, la différence entre le groupe de patients traités à domicile et le groupe témoin était significative (p = 0,004); la différence entre le groupe de patients traités dans un centre de jour et le groupe témoin n'était pas significative (p = 0,12).
- b. Une RCT (n = 126) a comparé pendant 12 semaines un groupe ayant observé une activité mentale et physique intensive (activité intensive à l'ordinateur et aérobie) avec un groupe témoin dont l'activité mentale et physique consistait en des DVD éducatifs et du stretching). On a observé une amélioration significative (0,16 ET, p < 0,001) au niveau des changements cognitifs dans leur globalité, évalués à partir de tests neuropsychologiques, sans toutefois observer de différences entre les deux groupes.

Une étude randomisée (n = 600) n'a pas constaté de bénéfice avec l'hospitalisation en urgence de patients en état confusionnel (âgés de 65 ans ou plus) dans des unités de soins spécialisées dans la démence et le délire, par rapport à l'hospitalisation dans des unités classiques³. Le critère d'évaluation était le nombre de jours que le patient pouvait passer dans son propre environnement à domicile dans les 3 mois à partir de l'hospitalisation. En revanche, les unités spécialisées

obtenaient de meilleurs scores en ce qui concerne l'expérience avec les patients et la satisfaction des aidants proches. L'étude s'étant déroulée en Grande-Bretagne, les résultats ne peuvent pas être simplement extrapolés vers la Belgique^a.

- a. Dans les unités de soins spécialisés, le personnel soignant médical et psychiatrique travaillait en étroite collaboration, le personnel était spécialisé dans le délire et la démence, les soins et l'environnement étaient adaptés aux patients atteints de démence, des mesures de prévention étaient prises pour éviter les cas de délire, et les aidants proches étaient impliqués de manière proactive dans les soins. Les patients ont été suivis pendant 90 jours. Le critère d'évaluation primaire était le nombre de jours qu'ils pouvaient passer à la maison. Dans le cas des unités de soins spécialisés, le nombre médian de jours était de 51, contre 45 jours dans le cas des unités de soins classiques (IC à 95 % -12 à 24, $p = 0,3$). En revanche, on a observé un bénéfice sur les critères d'évaluation secondaires dans les unités spécialisées: l'humeur du patient était plus souvent positive, les besoins émotionnels et psychologiques étaient mieux satisfaits par le personnel soignant (nombre médian d'interactions positives sur 6 heures d'observation: 4 contre 1, $p < 0,001$), le nombre d'aidants proches étant généralement satisfaits des soins augmentait (91% contre 83%, IC à 95 % 2 à 15%, $p = 0,004$).

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux de la démence

Une synthèse de *Cochrane* a évalué l'efficacité et les effets indésirables de la *rivastigmine* chez les patients présentant un déficit cognitif d'origine vasculaire (*vascular cognitive impairment*), dont la démence vasculaire^{a,4}. Dans l'une des deux études menées chez des patients atteints de démence vasculaire, on a constaté un léger bénéfice sur les fonctions cognitives après 26 semaines (1 point sur l'ADAS-cog allant jusqu'à 70 points), mais on n'a pas observé d'amélioration globale des patients ni aucun bénéfice sur le fonctionnement quotidien ou les symptômes neuropsychiatriques. Les patients prenant de la *rivastigmine* souffraient plus souvent d'effets indésirables, principalement des nausées et des vomissements.

- a. La synthèse de *Cochrane* incluait 2 RCT contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de démence vasculaire. Les données n'ont pas été regroupées en raison des différences au niveau des populations étudiées et de la posologie de *rivastigmine*:
 - Une étude de petite taille a évalué l'administration de *rivastigmine* (6 mg/j) pendant 26 semaines chez 40 patients atteints de démence vasculaire sous-corticale (score MMSE moyen de 13). On n'a constaté aucune différence statistiquement significative par rapport au placebo, quel que soit le critère d'évaluation (fonctions cognitives, symptômes neuropsychiatriques, fonctionnement quotidien, fonctionnement global, taux d'abandon en raison d'effets indésirables).
 - Une étude de grande taille a évalué l'administration de *rivastigmine* (en moyenne 9,4 mg/j) pendant 24 semaines chez 710 patients atteints de démence vasculaire sous-corticale ou corticale (score MMSE de 19 en moyenne). On a constaté un bénéfice statistiquement significatif sur le fonctionnement cognitif selon l'ADAS-cog (différence moyenne -1,10 (IC à 95 % -2,15 à -0,05) sur un score de 70 points maximum), mais pas selon l'avis

général du médecin traitant, ni sur le fonctionnement quotidien ou les symptômes neuropsychiatriques. Le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était plus élevé dans le groupe traité par la rivastigmine que dans le groupe placebo (13,4% contre 5,5%, RC = 2,66; IC à 95 % 1,53 à 4,62, $p = 0,0005$). Les effets indésirables, qui apparaissaient plus fréquemment avec la rivastigmine qu'avec le placebo, étaient des nausées (RC = 9,15; IC à 95 % 5,02 à 16,7), des vomissements (RC = 11,87, IC à 95 % 5,64 à 24,98), de la diarrhée (RC = 2,19; IC à 95 % 1,17 à 4,11) et de l'anorexie (RC = 3,11; IC à 95 % 1,23 à 7,89).

Une mise à jour d'une synthèse de *Cochrane* confirme le manque de preuves d'efficacité concernant la *vitamine E* dans le traitement de la maladie d'Alzheimer ou dans le dysfonctionnement cognitif léger⁵.

Le *semagacestat*, un inhibiteur de l'enzyme gamma-sécrétase, a fait l'objet d'une étude de phase III en tant que médicament potentiel dans le traitement de la maladie d'Alzheimer (forme légère à modérée)⁶. L'enzyme gamma-sécrétase agit sur la protéine précurseur de l'amyloïde et entraîne la production des plaques amyloïdes, agrégats protéiques de bêta-amyloïde, typiques à la maladie d'Alzheimer. L'étude a été stoppée prématurément en raison d'une aggravation clinique (aucun effet sur l'état cognitif et plus grand déclin fonctionnel), et d'une augmentation des effets indésirables observés, dont perte de poids, cancer de la peau et infections^a.

- a. Pendant 76 semaines, on a assuré le suivi de 1.537 patients ayant reçu 100 mg de semagacestat, 140 mg de semagacestat ou un placebo. Les critères d'évaluation primaires étaient les changements au niveau du fonctionnement cognitif (sur l'échelle ADAS-cog) et les changements dans le fonctionnement quotidien (sur l'échelle ADAS-cog). Dans les 3 groupes, le déclin des fonctions cognitives était comparable. On a également constaté un déclin du fonctionnement quotidien dans les 3 groupes (changement moyen dans la semaine 76, -9 points avec le placebo, -10,5 points avec le semagacestat à 100 mg, -12,6 points avec le semagacestat à 140 mg; respectivement $p = 0,14$ et $p < 0,001$ pour la comparaison avec le placebo). Le nombre d'effets indésirables était plus grand dans les 2 groupes traités par semagacestat que dans le groupe placebo ($p < 0,001$ pour chaque posologie comparée au placebo).

Une synthèse de *Cochrane* a évalué la place de la *cérébrolysine* (un mélange de peptides et d'acides aminés) dans le traitement de la démence d'origine vasculaire⁷. La *cérébrolysine* avait un effet positif sur le fonctionnement cognitif et sur le fonctionnement global, et ce sans augmentation des effets indésirables. Des études plus approfondies sont nécessaires, vu le nombre réduit de RCT incluses, la durée de traitement variable et le suivi généralement de courte durée^a.

- a. La synthèse de *Cochrane* incluait 6 RCT ($n = 597$). La *cérébrolysine* améliorait le fonctionnement cognitif selon l'échelle MMSE (DMP 1,10; IC à 95 % 0,37 à 1,82) ou selon l'échelle ADAS-cog+ (DMP -4,01; IC à 95 % -5,36 à -2,66). Le nombre de patients dont l'état s'était globalement amélioré était plus grand (selon CIBIC+ ou CGI) (RR 2,71; IC à 95 % 1,83 à 4,00). Les données concernant le fonctionnement quotidien (selon ADL ou SCAG) sont contradictoires. Seuls les effets indésirables non sévères étaient rapportés, sans différences entre les groupes (RR 0,97; IC à 95 % 0,49 à 1,94).

Nouvelles données concernant le traitement non médicamenteux des troubles du comportement liés à la démence

Une méta-analyse de 23 études de qualité moyenne a relevé un effet positif des interventions non pharmacologiques visant l'aidant proche (entraînement d'aptitudes et formation, soutien, planning des activités, techniques de soins autonomes, ...) sur les critères d'évaluation suivants: la fréquence ou la gravité des symptômes psychiques et comportementaux liés à la démence, les réactions de l'aidant proche par rapport à ces symptômes et le stress que provoquent ces symptômes chez l'aidant proche^{a,8,9}. L'effet à long terme d'interventions non pharmacologiques doit faire l'objet d'études supplémentaires: à peine 6 études sur les 23 études incluses, avaient une durée de 12 mois ou plus.

- a. L'ampleur de l'effet pour la réduction des symptômes comportementaux et psychiques chez le patient par des interventions non pharmacologiques était de 0,34 (IC à 95 % 0,20 à 0,48; $p < 0,01$). Concernant les réactions des aidants proches à ces symptômes, l'ampleur de l'effet était de 0,15 (IC à 95 % = 0,04 à 0,26; $p = 0,006$).

Nouvelles données concernant le traitement médicamenteux des troubles du comportement liés à la démence

Il ressort d'une RCT que l'arrêt d'un traitement par la rispéridone chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentant une psychose ou de l'agitation et ayant bien réagi à la rispéridone, entraînait plus rapidement et plus fréquemment une récurrence des troubles comportementaux que lorsque le traitement était poursuivi¹⁰. Le choix de poursuivre le traitement chez les patients ayant bien réagi doit être soigneusement mis en balance avec le risque d'effets indésirables; une réévaluation régulière est nécessaire^a.

Une synthèse de *Cochrane* a rassemblé 9 études (dont celle abordée ci-dessus) sur l'arrêt (brutal ou progressif) d'un traitement par antipsychotiques chez des patients atteints de démence et présentant des troubles comportementaux¹¹. Les critères d'évaluation primaires étaient le succès de l'arrêt de l'antipsychotique (c.-à-d. que le patient pouvait aller jusqu'au bout de l'étude sans antipsychotique) et l'apparition de troubles comportementaux. Les auteurs concluaient que chez bon nombre de patients déments et présentant des troubles comportementaux, le traitement par antipsychotiques pouvait être interrompu sans avoir d'effets négatifs sur leur comportement. Chez les patients qui présentaient des troubles comportementaux sévères avant l'instauration du traitement par antipsychotiques, il est probablement préférable de ne pas arrêter le traitement. Les auteurs signalent que les différences en termes de mortalité suite aux effets indésirables liés à un traitement antipsychotique prolongé pourraient ne devenir visibles qu'après un délai plus long que le délai étudié^b.

- a. Dans la RCT, les patients atteints de la maladie d'Alzheimer et présentant des symptômes de psychose ou d'agitation étaient traités dans une 1^{ère} phase (phase A) avec de la rispéridone pendant 16 semaines ($n = 180$). Les patients répondeurs dans la phase A ont ensuite été répartis en 3 groupes dans la phase B: le premier groupe a reçu un placebo pendant 32 semaines, le 2^e groupe a reçu de la rispéridone pendant 16 semaines, suivi d'un placebo pendant 16 semaines, et le 3^e groupe a reçu de la rispéridone pendant 32 semaines. Le critère d'évaluation primaire était le délai

précédant la récurrence. On parlait de récurrence lorsque l'on observait une régression du score sur l'inventaire NPI d'au moins 30 % ou d'au moins 5 points après la 1^e phase et un score de 6 (plus grave) ou de 7 (beaucoup plus grave) sur l'échelle CGI-C. Le risque de récurrence après les 16 premières semaines de la phase B avait quasiment doublé dans le groupe placebo (60 % dans le groupe placebo, contre 33 % dans les 2 groupes rispéridone; $p = 0,004$; respectivement 6,5 et 3,0 cas de récurrences sur 100 semaines-patients de suivi). Dans les 16 dernières semaines de la phase B, le groupe traité par rispéridone puis par placebo comptait 48 % de récurrences, contre 15 % dans le groupe ayant reçu le traitement continu par rispéridone ($p = 0,02$; respectivement 4,3 et 1,1 récurrences sur 100 semaines-patients de suivi). Les effets indésirables observés ne différaient pas significativement entre les 3 groupes. Ceci peut probablement s'expliquer par la faible dose de rispéridone et le nombre limité de patients sous rispéridone à la fin de l'étude.

- b. Dans 8 études des 9 études incluses dans la synthèse de *Cochrane*, le *taux d'abandon* dans le groupe dont le traitement antipsychotique avait été interrompu ne différait pas significativement de celui du groupe dont le traitement avait été poursuivi. Dans l'une de ces 8 études, le *décal avant la récurrence* était en revanche significativement plus court ($\text{Chi}^2=4,1$, $p = 0,04$).

Seules 2 études ayant évalué le score sur le NPI ont pu faire l'objet d'une méta-analyse. On n'a pas constaté de différences entre l'arrêt ou la poursuite du traitement après 3 mois (DM -1,49, IC à 95 % -5,39 à 2,40). Il ressort toutefois d'analyses de sous-groupe que la sévérité de l'état du patient au début de l'étude (score NPI de 14 ou moins, par rapport à un score > 14) avait un impact significatif sur le déclin du comportement après l'arrêt du traitement antipsychotique ($p = 0,009$).

Dans la plupart des études, les effets indésirables n'étaient pas systématiquement rapportés. Une seule étude était menée à long terme et celle-ci signalait une mortalité accrue (statistiquement non significatif) chez les patients traités par antipsychotiques de manière prolongée. Ceci incite à la prudence: les différences en termes de mortalité ne deviennent probablement visibles qu'après 24 à 36 mois. Davantage de données sont nécessaires.

Nouvelles données concernant la prévention de la démence

La place des inhibiteurs de la cholinestérase dans la prévention de la démence chez des adultes présentant de légers troubles cognitifs a été résumée dans une synthèse de *Cochrane*¹². Un bénéfice très limité a été constaté après 2 ans, mais aucun effet n'a été observé après 1 an ni après 3 ans. Le taux d'effets indésirables était significativement plus élevé dans le groupe ayant pris les inhibiteurs de la cholinestérase. Les auteurs concluent que les inhibiteurs de la cholinestérase n'ont pas de place dans la prise en charge des troubles cognitifs légers^a.

- a. Parmi les 9 RCT ($n = 5.149$) incluses dans la synthèse de *Cochrane*, 3 ont abordé la progression vers la démence et ont fait l'objet d'une méta-analyse. Les inhibiteurs de la cholinestérase diminuaient le risque de démence après 2 ans (RR = 0,67; IC à 95 % 0,55 à 0,83), mais ces données proviennent de deux études parallèles reprises dans un seul article. En ce qui concerne l'autre critère d'évaluation primaire, les effets indésirables, on a observé une différence au détriment des inhibiteurs de la cholinestérase (RR = 1,09, IC à 95 % 1,02 à 1,16). Sur les critères d'évaluation secondaires, "mortalité" et "scores obtenus sur des tests cognitifs", on n'a pas constaté de différences. Aucune diminution du risque de démence n'a été observée

après 1 an (RR = 0.69; IC à 95 % 0.47 à 1.00), ni après 3 ans (RR = 0.84; IC à 95 % 0.70 à 1.02).

Des études antérieures n'avaient pas pu démontrer d'effet avec l'acide acétylsalicylique à faibles doses (75 à 160 mg par jour) dans la prévention du déclin cognitif. Toutefois, dans une nouvelle étude de cohorte prospective, on a constaté un effet avec l'acide acétylsalicylique chez des *femmes âgées à risque cardio-vasculaire élevé*, que ce soit sur le plan de la cognition ou de la démence (critères d'évaluation primaires)^{a,13}.

- a. La cognition a été mesurée à l'aide du MMSE, la démence à partir des critères DSM-III-R. Parmi les 681 femmes suivies (âge moyen 75 ans), 601 femmes (95,4 %) présentaient un risque cardio-vasculaire élevé (correspondant à un score de 10 % ou plus sur l'échelle du risque de Framingham, indiquant le risque d'un accident cardio-vasculaire sur 10 ans), 129 femmes prenaient déjà de l'acide acétylsalicylique au début de l'étude et 489 femmes avaient poursuivi l'étude jusqu'à la fin de la période de suivi (après 5 ans). Chez les femmes qui prenaient de l'acide acétylsalicylique, la régression sur le MMSE était moins importante que chez les femmes qui n'en prenaient pas. On a corrigé pour l'âge, le statut en apolipoprotéine E, l'utilisation d'AINS et le risque cardio-vasculaire.

Une étude de cohorte prospective menée au Japon (n = 1081; suivi durant 17 ans) a évalué l'impact du potassium, du calcium et du magnésium d'origine alimentaire, sur le risque de développer la démence¹⁴. Dans le groupe comptant les plus grands consommateurs de potassium, on a observé un risque plus faible de démence. Les résultats doivent être interprétés avec prudence: l'effet protecteur pourrait également être dû à d'autres facteurs ou à d'autres nutriments^a. La supplémentation en minéraux doit dans tous les cas se faire avec prudence, étant donné le risque d'arythmies.

- a. Concernant le potassium, le risque de démence (toutes formes) dans le quartile de la plus forte consommation (les 25% des plus grands consommateurs) était moins élevé que dans le quartile le plus faible (RH 0.52, IC à 95 % 0.30 à 0.91). Concernant le calcium, la différence au niveau du risque de démence (toutes formes) entre le quartile le plus élevé et le plus faible était tout juste significative (RH 0,64, IC à 95 % 0,41 à 1,00). Concernant le magnésium, le risque de démence (toutes formes) dans le quartile de la plus forte consommation ne différait pas de celui du quartile le plus faible, après corrections pour les facteurs confondants (RH 0,66, IC à 95 % 0,40 à 1,01).

Une RCT contrôlée par placebo et menée à long terme, pendant 5 ans, confirme les résultats d'études antérieures: le Ginkgo biloba n'est pas associé à un effet préventif sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer^{a,15}. Pour le moment, l'utilisation de Ginkgo biloba dans la prévention de la maladie d'Alzheimer est à déconseiller¹⁶.

- a. 2.854 patients (âgés d'au moins 70 ans) présentant peu ou pas de troubles de la mémoire (> 25 sur le MMSE) ont été randomisés entre un extrait de Ginkgo biloba (120 mg/j) et un placebo, et ont été suivis pendant 5 ans en moyenne. Dans le bras actif, on a diagnostiqué 1,2 cas de maladie d'Alzheimer sur 100 années-patients, contre 1,4 cas dans le bras placebo (RH 0,84; IC à 95 % 0,60 à 1,18; p = 0,306).

Nouvelles données concernant les effets indésirables

L'EMA a reçu 70 notifications de cas de syndrome neuroleptique malin associés au donépézil, un inhibiteur de la cholinestérase¹⁷.

Références

1. Pitkälä K, Pöysti M, Laakkonen M et al; Effects of the Finnish Alzheimer Disease Exercise Trial (FINALEX): a Randomized Controlled Trial. *JAMA Intern Med* 2013;173:894-901
2. Barnes D, Santos-Modesitt W, Poelke G et al. The Mental Activity an eXercise (MAX) Trial: a Randomized Controlled Trial to Enhance Cognitive Function in Older Adults. *JAMA Intern Med* 2013;173:797-804
3. Goldberg S, Bradshaw L, Kearny F et al; Care in Specialist Medical and Mental Health Unit Compared with Standard Care for Older People with Cognitive Impairment Admitted to General Hospital: Randomised Controlled Trial (NIHR TEAM trial). *BMJ* 2013;347:f4132
4. Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD004744. DOI: 10.1002/14651858.CD004744.pub3
5. Farina n, Mgekn I, Clark A et al; Vitamine E for Alzheimer's Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, issue 11. Art. No.: CD002854. DOI: 10.1002/14651858. CD002854.pub3
6. Doody R, Raman R, Farlow M et al; A Phase 3 trial of Semagacestat for Treatment of Alzheimer's Diseases. *N Engl J Med* 2013;369:341-50
7. Chen N, Yang M, Guo J et al; Cerebrolysin for Vascular Dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 1. Art. No.:CD008900. DOI: 10.1002:14651858. CD008900. pub2
8. Paolino N, O'Malley P; Review: Nonpharmacologic caregiver interventions improve dementia symptoms and caregiver reactions. *ACP Journal Club* 2013; 158:4. Comment on : Brodaty H, Arasaratnam C; Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:946-53
9. Brodaty H, Arasaratnam C; Meta-analysis of nonpharmacological interventions for neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:946-53
10. Devanand D, Mintzer J, Schultz S et al; Relapse Risk after Discontinuation of Risperidone in Alzheimer's Disease. *N Engl J Med* 2012;367:1497-507
11. Declercq T, Petrovic M, Azermai M et al; Withdrawal versus continuation of chronic antipsychotic drugs for behavioral and psychological symptoms in older people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 3. Art. No.: CD007726. DOI: 10.1002/14651858. CD007726.pub2
12. Russ T, Morling J; Cholinesterase Inhibitors for Mild Cognitive Impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD009132. DOI: 10.1002/14651858. CD009132.pub2

13. Brillman J; Low-dose Aspirin and Dementia in Older Women. *J Watch Neurology*. December 11, 2012. Comment on: Kern S, Skoog I, Östling S et al; Does low-dose acetylsalicylic acid prevent cognitive decline in women with high cardiovascular risk? A 5-year follow-up of a non-demented population-based cohort of Swedish elderly women. *BMJ open* 2012. Oct 3; 2:e001288
14. Cherbuin N.; Higher dietary intakes of potassium, calcium and magnesium are associated with a reduced risk of developing vascular dementia. *EBMH*. May 13.2013. Comment on: Ozawa M, Ninomiya T, Ohara T et al; Self-reported dietary intake of potassium, calcium and magnesium and risk of dementia in the Japanese: the Hisayama study. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1515-20
15. Vellas B, Coley N, Ousset PJ et al; Long-term use of standardized ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851-9
16. Matthews B; Ginkgo Biloba: Not Useful for Alzheimer Prevention. *J Watch Neurology*. September 18, 2012. Comment on: Vellas B, Coley N, Ousset PJ et al; Long-term use of standardized ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomized placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851-9
17. Anonymous. Malignes Neuroleptisches Syndrom Unter Donezepil (Aricept). *Arznei-telegram* 2013;44:3

Prise en charge de la démence

(date de recherche jusqu'au 1^{er} septembre 2012)

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement non médicamenteux de la démence ?

Dans une synthèse de Cochrane sur la stimulation cognitive chez des patients atteints de diverses formes de démence, on a observé un léger effet, statistiquement significatif, sur la cognition à la fin du traitement, qui était encore présent un à trois mois plus tard. La stimulation cognitive était associée à une plus grande qualité de vie chez le patient et une meilleure communication avec le personnel soignant, mais n'avait pas d'effet sur l'humeur, le fonctionnement quotidien ou le comportement^a.

Dans une étude randomisée, on n'a pas observé de bénéfice, après un an, avec une intervention psychosociale individualisée (conseils, éducation et assistance) associée à un service général d'information et d'assistance, en comparaison avec l'information et l'assistance générales à elles seules, sur la cognition et la qualité de vie de patients atteints de la *maladie d'Alzheimer* ou sur la qualité de vie et les symptômes dépressifs chez l'aidant proche. En revanche, on a constaté une amélioration statistiquement significative mais minimale au niveau des symptômes dépressifs chez le patient^b.

- a. La méta-analyse incluait 15 RCT menées chez des patients atteints de formes modérées à modérément sévères de démence. La durée du traitement variait entre 4 semaines et 24 mois, et la durée moyenne d'une séance était de 45 minutes, à raison de 1 à 5 fois par semaine. Les techniques de stimulation cognitive variaient d'une étude à l'autre (orientation à la réalité, entraînement de l'attention, exercices de la mémoire, dénomination d'objets, associations de mots, etc...). La différence moyenne standardisée était de 0,41 (IC à 95 % 0,25 à 0,57; 14 études, n=658) pour le fonctionnement cognitif, de 0,38 (IC à 95 % 0,11 à 0,65; 4 études, n=219) pour la qualité de vie et le bien-être, et de 0,44 (IC à 95 % 0,17 à 0,71; 4 études, n= 223) pour la communication et l'interaction sociale^{1,2}.
- b. L'étude incluait 330 patients atteints d'une forme légère de la *maladie d'Alzheimer* et vivant à domicile. L'intervention DAISY consistait en des conseils individuels (maximum 7 séances) et de l'éducation (5 leçons), associés à un service général d'information et d'assistance. Un suivi de tous les participants a été réalisé après 6 et après 12 mois, concernant les critères d'évaluation étudiés. Lors de ces moments de suivi, les deux groupes ont bénéficié d'une information et d'une assistance générales. Les critères d'évaluation primaires pour le patient étaient les changements après 12 mois sur le score MMSE, le score sur l'échelle de dépression de Cornell et la qualité de vie selon l'aidant proche. On a également réalisé un suivi concernant la dépression et la qualité de vie de l'aidant proche. La seule amélioration significative après 12 mois (mais qui ne répondait pas à la valeur p exigée par les auteurs) était celle observée sur l'échelle de la dépression selon l'avis du patient (différence avec le groupe témoin : -0,81, IC à 95 % -1,46 à -0,16, p=0,0146). Par ailleurs, dans les deux groupes, le score final se situait en moyenne en dessous de la valeur-seuil de 8 pour une dépression clinique (resp. 5,05 et 5,77)³.

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

Inhibiteurs de la cholinestérase

Il n'est pas clair quelle est la meilleure stratégie à adopter chez les patients atteints de la *maladie d'Alzheimer* vivant à domicile et qui évoluent vers une démence modérée à sévère sous traitement par inhibiteurs de la cholinestérase: doit-on simplement arrêter l'inhibiteur de la cholinestérase, le remplacer par de la mémantine ou rajouter de la mémantine au traitement ? L'étude Domino tente d'y répondre^{a,4-9}. Il ressort de l'étude que le fait de poursuivre le traitement au donépézil pendant 1 an pouvait ralentir la détérioration du fonctionnement cognitif, en comparaison avec le passage à un placebo. La différence était pertinente du point de vue clinique d'après les critères prédéfinis de l'étude (au moins 1,5 points d'amélioration sur l'échelle MMSE chez les patients dont le score initial se situait entre 5 et 13). Même le bénéfice au niveau des activités générales de la vie quotidienne était statistiquement significatif mais sans impact clinique. L'amélioration constatée ne se traduisait pas dans une meilleure qualité de vie du patient ou de son soignant. Il n'était pas précisé dans l'article si le fait de poursuivre le traitement au donépézil permettait de retarder l'institutionnalisation (bien que ceci soit un critère d'évaluation secondaire dans le protocole de l'étude). Le taux d'abandon étant élevé dans l'étude Domino, les résultats doivent en être interprétés avec la prudence requise.

Une synthèse de Cochrane a observé un effet statistiquement significatif avec les inhibiteurs de la cholinestérase chez les patients atteints de *démence liée à la maladie de Parkinson* sur les critères d'évaluation « fonctionnement cognitif », « troubles du comportement », « activités générales de la vie quotidienne », et selon l'avis général du médecin traitant. Les cas de décès étaient également moins nombreux dans le groupe ayant bénéficié du traitement médicamenteux que dans le groupe placebo. En revanche, le traitement médicamenteux était associé à un plus grand taux d'abandon en raison d'effets indésirables^{b,10}.

Concernant l'effet des inhibiteurs de la cholinestérase chez les patients atteints de la *démence à corps de Lewy* (dont les symptômes coïncident en grande partie avec ceux de la démence parkinsonienne, il n'y a que peu d'études et les résultats ne sont pas univoques^{c,10-12}. Il serait souhaitable de mener davantage d'études à ce sujet.

Mémantine

Dans l'étude Domino (voir plus haut), le remplacement du donépézil par de la mémantine chez des patients atteints de la *maladie d'Alzheimer* aboutissait à un résultat statistiquement significativement meilleur sur le fonctionnement cognitif et les activités générales de la vie quotidienne que le passage à un placebo, mais le

bénéfice n'avait pas d'impact clinique. L'ajout de mémantine au donépézil ne présentait aucun bénéfice, quelque soit le critère d'évaluation étudié^{a,4-9}.

- a. L'étude Domino était une RCT contrôlée par placebo menée chez 295 patients atteints d'une forme modérément sévère de la maladie d'Alzheimer (score MMSE 5-13) et vivant à domicile, qui avaient pris du donépézil pendant en moyenne deux à trois ans. Voici les quatre traitements étudiés: arrêt du donépézil et passage à la mémantine à raison de 20 mg/jour, arrêt du donépézil et passage à un placebo, poursuite du donépézil et ajout de mémantine à raison de 20 mg/jour ou poursuite du donépézil et ajout d'un placebo. Les critères d'évaluation primaires étaient le changement dans le fonctionnement cognitif selon l'échelle MMSE (une différence de 1,5 points était considérée comme pertinente du point de vue clinique chez les patients dont le score initial se situait entre 5 et 13) et les activités générales de la vie quotidienne (AVQ, valeurs de 0 à 60, une différence de 3,5 points étant considérée comme pertinente du point de vue clinique). Les critères d'évaluation secondaires étaient le comportement et la qualité de vie. Après un an, la poursuite du donépézil était associée à significativement moins de régression au niveau du fonctionnement cognitif que l'arrêt du donépézil (échelle MMSE : 1,9 points de différence entre les deux groupes ; IC à 95 % 1,3 à 2,5). On a également observé que le donépézil était associé à moins de régression au niveau des AVQ que le placebo, mais la différence de 3 points (IC à 95 % 1,8 à 4,3) entre les deux groupes n'était pas pertinente du point de vue clinique. Sur le questionnaire DEMQOL qui évaluait la qualité de vie du patient (valeurs de 31 à 134 ; plus le score est élevé, plus le résultat est meilleur), le score lié au donépézil était inférieur de 2,4 points à celui associé au placebo, mais la différence n'était pas significative (IC à 99 % -6,4 à 1,6). Le questionnaire GHQ-12 était utilisé pour évaluer la qualité de vie du soignant (valeurs de 0 à 12 ; plus le score est élevé, plus le résultat est mauvais). Le score associé au donépézil était inférieur de 0,7 points à celui associé au placebo, mais ici aussi, la différence n'était pas significative (IC à 99 % -1,7 à 0,3). La substitution du donépézil par de la mémantine était statistiquement significativement meilleure que le placebo seul, en ce qui concerne le critère d'évaluation « fonctionnement cognitif » (différence de 1,2 points; IC à 95 % 0,6 à 1,8) et « activités générales de la vie quotidienne » (différence de 1,5 points; IC à 95 % 0,3 à 2,8). Dans les deux cas, la différence n'était pas pertinente du point de vue clinique. La thérapie combinée n'était pas meilleure que la poursuite du donépézil, ni sur le plan du fonctionnement cognitif (le score sur l'échelle MMSE associé à la mémantine était supérieur de 0,8 points à celui qui était associé au placebo, IC à 95 % -0,1 à 1,6), ni en ce qui concerne les activités générales de la vie quotidienne (le score associé à la mémantine est inférieur de 0,5 points à celui du placebo, IC à 95 % -2,2 à 1,2). On n'a pas non plus observé de différences au niveau des critères d'évaluation secondaires. Le taux d'abandon était élevé dans tous les groupes (46 %), en particulier dans le groupe n'ayant reçu qu'un placebo. Le taux de mortalité et les effets indésirables sévères étaient comparables dans les quatre groupes (p=0,77)⁴⁻⁹.
- b. La méta-analyse incluait 4 études menées chez des patients atteints de la démence de Parkinson et 1 étude menée chez des patients atteints de la maladie de Parkinson et présentant un dysfonctionnement cognitif. La durée des études variait de 10 à 24 semaines. L'inhibiteur de la cholinestérase aboutissait à un résultat significativement meilleur que le placebo en ce qui concerne l'avis général du traitant (différence moyenne -0,38, IC à 95 % -0,56 à -0,24, 3 études, n=556), le fonctionnement cognitif selon l'ADAS-cog (DMP -2,72; IC à 95 % -3,61 à -1,83) et les troubles du comportement (DMS -0,20; IC à 95 % -0,36 à -0,04). Parmi les patients ayant reçu un inhibiteur de la cholinestérase, 28 % ont abandonné en raison des effets indésirables, contre 16 % de patients dans le groupe-témoin (OR=1,94; IC à 95 % 1,33 à 2,84). Dans le groupe traité, 4 des 465 patients étaient décédés, contre 9 sur 279 patients dans le groupe placebo (OR= 0,28; IC à 95 % 0,09 à 0,84)¹⁰.
- c. L'étude dans la synthèse de Cochrane a randomisé 120 patients atteints de démence à corps de Lewy entre un traitement par rivastigmine et un placebo pendant 20 semaines. Les critères

d'évaluation primaires étaient le comportement, évalué par un questionnaire (NPI), et la performance aux tests cognitifs ; les critères d'évaluation secondaires étaient entre autres le changement selon l'avis général du traitant et l'échelle MMSE. D'après l'analyse en intention de traiter, la différence n'était pas significative, quel que soit le critère d'évaluation¹⁰.

Dans une étude publiée ultérieurement, le donépézil à 3, 5 ou 10 mg a été comparé à un placebo pendant 12 semaines chez 140 patients atteints de démence à corps de Lewy. Les critères d'évaluation étudiés étaient le fonctionnement cognitif selon l'échelle MMSE, les troubles de comportement, la charge pour le soignant (échelle ZBI allant de 0 à 88) et le fonctionnement global (CIBIC-plus). Le pourcentage de répondants (au moins 3 points d'amélioration sur l'échelle MMSE) selon une analyse LOCF était significativement plus élevé dans les groupes traités au donépézil : 43 % avec la dose de 3 mg, 66 % avec la dose de 5 mg, 44 % avec la dose de 10 mg, contre 12 % avec le placebo. Même d'après l'échelle CIBIC-plus, le nombre de patients présentant une amélioration significative était plus grand dans les groupes ayant reçu un traitement médicamenteux actif (resp. 69 %, 71 % et 64 %) que dans le groupe placebo (33 %). Les troubles de comportement selon l'échelle NPI avaient significativement diminué avec le donépézil à 5 mg et à 10 mg, mais pas avec le donépézil à 3 mg, en comparaison avec le placebo. Seule la posologie de 10 mg par jour était associée à une diminution de la charge pour le soignant selon l'échelle ZBI (différence moyenne avec le placebo -9,2 (IC à 95 % -15,3 à -3,0). La fréquence des effets indésirables liés au donépézil n'était pas statistiquement significativement plus élevée que celle liée au placebo (dans tous les groupes étudiés, la majorité des patients présentaient un ou plusieurs effets indésirables). Les symptômes liés à Parkinson apparaissaient plus fréquemment avec le donépézil à 3 ou 5 mg mais pas avec la posologie de 10 mg/jour, et la différence avec le placebo n'était pas statistiquement significative^{11,12}.

Divers

Le *naftidrofuryl* est disponible en Belgique pour les troubles vasculaires artériels. Une synthèse de Cochrane concernant l'effet du naftidrofuryl en cas de démence (maladie d'Alzheimer, vasculaire, mixte, sénile, non spécifié) a trouvé 9 études de petite taille et généralement assez anciennes et de faible qualité, avec un taux d'abandon élevé et un risque élevé de rapport sélectif des résultats. On a relevé un effet statistiquement significatif sur le fonctionnement, l'humeur et la cognition dans les quelques études qui renseignaient sur ces critères d'évaluation. L'effet sur l'état clinique global du patient n'était pas convaincant¹³. La qualité des études étant faible, il n'est pas possible d'en tirer beaucoup de conclusions.

En théorie, le *Ginkgo biloba* est susceptible d'interagir sur le plan pharmacodynamique avec les antiagrégants plaquettaires et les anticoagulants. Ceci ne peut toutefois pas être étayé par des données issues d'études contrôlées¹⁴.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant le traitement médicamenteux des troubles du comportement liés à la démence ?

Antipsychotiques

Une synthèse méthodique de l'*Agency of Healthcare Research and Quality* a trouvé des preuves limitées en faveur de l'effet des antipsychotiques sur les troubles du comportement liés à la démence. La prise d'aripiprazole, d'olanzapine ou de

rispéridone est associée à un effet à la limite de la signification mais minimal; l'effet de la quétiapine n'est pas statistiquement significatif. On n'observe pas de différences d'un antipsychotique à l'autre en termes d'efficacité. La comparaison entre les profils d'innocuité des antipsychotiques "atypiques" et classiques repose exclusivement sur des études de cohorte. Dans la plupart de ces études, on constate un plus grand risque de décès avec les médicaments classiques (à doses élevées)^{a,15-17}. Ceci est confirmé dans des études observationnelles menées plus récemment, dans lesquelles on a constaté que l'usage d'halopéridol était associé à un plus grand risque de décès que celui de la rispéridone^{18,19}.

Dans une étude rétrospective menée à grande échelle au Canada, on a observé un risque accru d'infarctus du myocarde chez les personnes âgées atteintes de démence qui étaient déjà traitées par un inhibiteur de la cholinestérase et avaient reçu en surplus un antipsychotique. Le risque était deux fois plus élevé que chez les personnes âgées atteintes de démence qui ne prenaient pas d'antipsychotique, mais diminuait durant les mois de traitement suivants^{a,20,21}. Une telle étude épidémiologique ne permet pas d'établir un lien causal. En attendant que ceci soit davantage élucidé, la prudence reste de mise lors de la prescription d'un antipsychotique, quelqu'il soit. Une évaluation du rapport bénéfice/risque s'impose dans tous les cas.

- a. La méta-analyse de l'AHRQ incluait 18 études contrôlées par placebo menées chez des patients atteints de démence, et observait avec tous les produits des effets de faible ampleur sur le critère d'évaluation « troubles du comportement » : aripiprazole 0,20 (IC à 95 % 0,04 à 0,35, statistiquement significatif), olanzapine 0,12 (IC à 95 % 0 à 0,25, à la limite de la signification), rispéridone 0,19 (IC à 95 % 0 à 0,38, tout juste significatif), quétiapine 0,11 (IC à 95 % -0,02 à 0,24, non significatif). En comparaison avec le placebo, on a constaté un risque cardio-vasculaire significativement accru avec l'olanzapine (5 études, n=778, RC=2,30; IC à 95 % 1,08 à 5,61) et la rispéridone (6 études, n=1.757, RC=2,10; IC à 95 % 1,38 à 3,22), mais pas avec l'aripiprazole (1 étude, n=366, RC=1,20; IC à 95 % 0,58 à 2,55) ni avec la quétiapine (3 études, n=355, RC=1,10; IC à 95 % 0,53 à 2,30)¹⁵⁻¹⁷.

Parmi les études incluses dans la méta-analyse de l'AHRQ, 5 RCT ont comparé un antipsychotique "atypique" avec de l'halopéridol, les résultats en termes d'efficacité étaient incohérents. Seules les 6 études de cohorte disponibles ont effectué une comparaison entre les différents produits en termes d'effets indésirables: 4 études ont relevé un risque significativement accru de décès avec les antipsychotiques classiques (produits étudiés non spécifiés); 2 études n'ont pas relevé de différence¹⁵⁻¹⁷.

L'étude rétrospective incluait plus de 37.000 patients canadiens âgés de 66 ans et plus, qui étaient traités avec un inhibiteur de la cholinestérase pour la démence. Quasiment 30 % des patients ont reçu un antipsychotique durant la période de l'étude (2001-2009). Le risque relatif d'un infarctus du myocarde en cas d'utilisation d'antipsychotiques, en comparaison avec un groupe de non-usagers, était de 2,00 (IC à 95 % 1,01 à 3,98) durant les 30 premiers jours, de 1,49 (IC à 95 % 0,90 à 2,45) durant les 60 premiers jours, et de 1,27 (IC à 95 % 0,83 à 1,94) durant les 90 premiers jours, et de 1,21 (IC à 95 % 0,95 à 1,53) durant les 365 premiers jours^{20,21}.

Antidépresseurs

Dans une nouvelle méta-analyse de RCT menées chez des patients atteints de démence et de dépression, les antidépresseurs ne sont pas associés à un effet

significatif sur les symptômes de dépression après 6 à 12 semaines. Les études majoritairement de petite taille et très hétérogènes ne permettent pas de formuler une conclusion définitive quant à leur efficacité au sein de cette population^{a,22,23}.

Les ISRS sont souvent prescrits chez des résidents de maison de repos atteints de démence et de symptômes neuropsychiatriques, sans qu'une dépression ait été clairement diagnostiquée. Dans une étude randomisée ayant évalué l'arrêt progressif des ISRS, les symptômes de dépression avaient nettement augmenté chez 54 % des résidents dont le traitement par ISRS avait été arrêté, contre 29 % des résidents ayant continué à prendre leur traitement par ISRS. Ceci signifie que chez près de la moitié des résidents, l'arrêt progressif s'était fait sans problèmes. Les auteurs concluent qu'il est utile de réévaluer à intervalles réguliers la prise d'ISRS et de tenter un arrêt progressif, moyennant un bon suivi des symptômes^{b,24,25}.

- a. La méta-analyse incluait 7 RCT portant au total sur 330 participants atteints de démence (maladie d'Alzheimer dans 6 études) et de dépression (3 études portaient exclusivement sur des patients atteints de dépression majeure). Les antidépresseurs étudiés étaient : l'imipramine, la clomipramine, la sertraline, la fluoxétine et la venlafaxine. Le rapport de cotes dans 6 études ayant rapporté le critère d'évaluation « amélioration » ou « réponse » était de 2,12 (IC à 95 % 0,95 à 4,7; $p=0,07$), et dans 4 études ayant rapporté le critère d'évaluation « rémission », le RC était de 1,97 (IC à 95 % 0,85 à 4,55; $p=0,11$). Le taux d'abandon en raison d'effets indésirables était limité et n'était pas plus élevé dans le groupe ayant reçu le traitement médicamenteux que dans le groupe placebo (9 % contre 6 %; RC=1,52; IC à 95% 0,67 à 3,46)^{22,23}.
- b. 128 résidents de maison de repos atteints de démence (maladie d'Alzheimer, démence vasculaire ou forme mixte) qui prenaient un ISRS mais qui ne présentaient pas de trouble dépressif documenté dans leurs antécédents, ont été randomisés entre un arrêt progressif (1 semaine) et la poursuite du traitement, puis suivis pendant 25 semaines. Les critères d'évaluation primaires étaient le score sur un questionnaire évaluant la dépression (*Cornell scale of depression in dementia*, allant de 0 à 38) et sur le *Neuropsychiatric Inventory* mesurant les troubles du comportement. A la fin de l'étude, le groupe dont le traitement avait été progressivement arrêté présentait significativement plus de symptômes dépressifs que le groupe ayant continué à prendre l'ISRS (différence moyenne -2,89; IC à 95 % -4,76 à -1,02). Les symptômes neuropsychiatriques avaient tendance à s'aggraver dans le groupe dont le traitement avait été progressivement arrêté, mais cette tendance était non significative (différence moyenne par rapport à l'ISRS : -5,96; IC à 95% -12,35 à 0,44). On a constaté une dégradation du score d'au moins 30 % sur le questionnaire évaluant la dépression chez 54 % des résidents dans le groupe placebo, contre 29 % des résidents ayant continué à prendre l'ISRS. Le taux d'abandon était assez élevé, en particulier dans le groupe dont le traitement avait été progressivement arrêté (44 % contre 21 % dans le groupe ISRS). Le pourcentage de patients ayant abandonné en raison d'une augmentation des symptômes neuropsychiatriques était significativement plus élevé dans le groupe dont le traitement avait été progressivement arrêté, en comparaison avec le groupe ayant continué à prendre l'ISRS (20 % contre 6 %, $p=0,019$)^{24,25}.

AINS, aspirine et stéroïdes

Des données expérimentales suscitent de l'intérêt pour une composante inflammatoire de la démence, d'où l'hypothèse que des médicaments anti-inflammatoires pourraient avoir un effet. Dans une synthèse de Cochrane, on n'a

pas relevé d'effet avec les AINS, l'aspirine ou les stéroïdes sur le fonctionnement cognitif chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer^{a,26}.

- a. Trois études ouvertes portant sur l'aspirine ont été incluses, parmi lesquelles l'étude AD2000 qui avait déjà été abordée dans une mise à jour de la Fiche de transparence. Aucune de ces études n'a trouvé un bénéfice significatif sur le fonctionnement cognitif. En raison de la grande hétérogénéité, on n'a pas pu mener de méta-analyse.
Dix études contrôlées par placebo portant sur des AINS ont été incluses, dans lesquelles 11 interventions ont été évaluées (6 AINS classiques et 5 COXIB, n=1.745, durée des études de 6 semaines à 12 mois). La méta-analyse ne relève pas de bénéfice sur le fonctionnement cognitif selon l'ADAS-cog (différence moyenne -1,41; IC à 95 % -3,13 à 0,32). Des effets indésirables gastro-intestinaux ont été plus fréquemment observés chez les patients ayant reçu un AINS, par rapport aux patients ayant reçu un placebo (RR=1,94; IC à 95% 1,36 à 2,77). Le taux de mortalité était plus élevé avec les AINS qu'avec le placebo, mais la différence n'était pas significative (RR=1,67; IC à 95% 0,85 à 3,31)²⁶.
Une étude a évalué la prednisolone (n=138) et n'a pas constaté de différence sur le fonctionnement cognitif après 12 mois de traitement²⁶.

Antiépileptiques

Une étude sur le valproate confirme les conclusions négatives d'une synthèse de Cochrane qui avait été abordée dans la mise à jour de la Fiche de transparence (2009). Le valproate n'a pas d'effet préventif sur l'agitation chez les patients atteints de démence²⁷.

Y a-t-il de nouvelles preuves concernant les traitements préventifs de la démence ?

Une mise à jour de la synthèse de Cochrane sur l'effet des *acides gras oméga-3* en prévention de la régression cognitive et de la démence incluait 3 études randomisées de bonne qualité méthodologique. Chez les personnes sans démence, on n'a pas observé d'amélioration cognitive selon le score MMSE ou le score sur les tests cognitifs après l'administration d'acides gras oméga-3 (durée des études de 6 à 40 mois). Aucune étude n'a étudié l'effet sur l'incidence de la démence²⁸.

Une étude de cohorte prospective chez des personnes âgées vivant à domicile a constaté que l'activité physique avait un effet préventif sur la maladie d'Alzheimer, après contrôle pour les différences de la situation socio-démographique et l'état de santé des participants. On ne donnait pas d'informations sur la consommation de médicaments^{a,29,30}.

- a. L'étude a analysé les données de 716 personnes âgées (âgées en moyenne de 82 ans, 76 % de femmes), dont 10 % avaient développé la maladie d'Alzheimer durant la période de suivi de 3,5 ans en moyenne. Les données concernant l'activité physique ont été récoltées en utilisant la méthode de l'actigraphie. Le rapport de hasards pour le développement de la maladie d'Alzheimer (après correction pour l'âge, le sexe, l'éducation, l'état de santé chronique, les auto-rapports de participation à des activités physiques, sociales et cognitives, et les facteurs génétiques) en cas d'activité physique importante versus faible activité physique était de 0,51 (IC à 95 % 0,29 à 0,91)^{29,30}.

Références

1. Anonymous. Mental exercise boosts cognitive function in dementia. *DTB* 2012;50:39-40.
2. Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD005562. DOI: 10.1002/14651858.CD005562.pub2.
3. Waldorff FB, Buss DV, Eckermann A, et al. Efficacy of psychosocial intervention in patients with mild Alzheimer's disease: the multicentre, rater blinded, randomised Danish Alzheimer Intervention Study (DAISY). *BMJ* 2012;345:e4693 doi: 10.1136/bmj.e4693 (Published 17 July 2012).
4. Howard R, McShane R, Psych FRC, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366;10:893-903.
5. Schneider LS. Discontinuing donepezil or starting memantine for Alzheimer's disease? *N Engl J Med* 2012;366:957.
6. Kerst AJFA. Continueren of staken van donepezil bij de ziekte van Alzheimer? *Geneesmiddelenbulletin* 2012;46:94-95.
7. Silver J. Treatment of Alzheimer disease: stop, add, or switch? *Journal Watch Psychiatry* March 7, 2012. Comment on: Howard R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366;10:893-903.
8. Brett. Managing drug therapies as Alzheimer disease progresses. *J Watch General Medicine* March 20, 2012. Comment on: Howard R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366;10:893-903.
9. Bethke K. Donepezil und Memantin bei Alzheimer-Demenz: Domino-Studie. *Arznei-telegramm* 2012;43:54.
10. Rolinski M, Fox C, Maidment I, McShane R. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease dementia and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 3. Art. No.: CD006504. DOI: 10.1002/14651858.CD006504.pub2.
11. Silver J. An effective treatment for dementia with Lewy bodies. *Journal Watch Psychiatry* March 5, 2012. Comment on: Mori E, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012;72:41-52.
12. Mori E, Ikeda M, Kosaka K, et al. Donepezil for dementia with Lewy bodies: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 2012;72:41-52.
13. Lu D, Song H, Hao Z, Wu T, McCleery J. Nafidrofuryl for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD002955. DOI: 10.1002/14651858.CD002955.pub4

14. Anonymous. Interacties met kruidengeneesmiddelen. Geneesmiddelenbulletin 2012;37:37-41.

15. Azermai M, Bourgeois J. Efficacité et utilité comparées des antipsychotiques utilisés off label chez les adultes. *Minerva* 2012;11:75-6. Comment on: Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69.

16. Maher AR, Maglione M, Bagley S, et al. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2011;306:1359-69.

17. Maglione M, Ruelaz Maher A, Hu J, Wang Z, Shanman R, Shekelle PG, Roth B, Hilton L, Suttrop MJ, Ewing BA, Motala A, Perry T. Off-Label Use of Atypical Antipsychotics: An Update. Comparative Effectiveness Review No. 43. (Prepared by the Southern California Evidence-based Practice Center under Contract No. HHS290-2007-10062-1.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2011. Available at: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.

18. Yager Joel. Antipsychotics vary in mortality risk in dementia patients. *Journal Watch Psychiatry* February 2006, 2012. Comment on: Kales HC et al. Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *Am J Psychiatry* 2012;169:71.

19. Huybrechts KF, Gerhard T, Crystal S. Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: population based cohort study. *BMJ* 2012;344:e977 doi:10.1136/bmj.e977 (Published 23 February 2012).

20. Matthews BR. Antipsychotics and myocardial infarction in dementia patients. *J Watch Neurology* May 1, 2012. Comment on: Pariente A, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.

21. Pariente A, Fourrier-Réglat A, Ducruet T, et al. Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Arch Intern Med* 2012;172:648-53.

22. Chevalier P. Patient dément et dépressif: antidépresseur utile? *Minerva Analyses en ligne* 2011-10-28. Comment on: Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:577-85.

23. Nelson JC, Devanand DP. A systematic review and meta-analysis of placebo-controlled antidepressant studies in people with depression and dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:577-85.

24. Bergh S, Selbaek G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised,

parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012;344:e1566 doi: 10.1136/bmj.e1566 (Published 9 March 2012).

25. Silver J. Antidepressants in dementia: to stop or not? *Journal Watch Psychiatry* April 13, 2012. Comment on: Bergh S, Selbaek G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012;344:e1566 doi: 10.1136/bmj.e1566 (Published 9 March 2012).

26. Jaturapatporn D, Isaac MGEKN, McCleery J, Tabet N. Aspirin, steroidal and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2. Art. No.: CD006378. DOI:10.1002/14651858.CD006378.pub2.

27. Silver J. Divalproex might shrink the brain. *J Watch Psychiatry* October 24, 2011. Comment: Fleisher AS et al. Chronic divalproex sodium use and brain atrophy in Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:1263.

28. Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 6. Art. No.: CD005379. DOI: 10.1002/14651858.CD005379.pub3.

29. Matthews BR. Physical activity in elders and Alzheimer risk. *Jwatch Neurology* May 1, 2012. Comment on: Buchman AS, Boyle PA, Yu L, et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 2012; 78: 1323-1329.

30. Buchman AS, Boyle PA, Yu L, et al. Total daily physical activity and the risk of AD and cognitive decline in older adults. *Neurology* 2012; 78: 1323-1329.

Traitement médicamenteux de la démence

(Date de recherche jusqu'au 1er septembre 2011)

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

Vitamines B

Une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, confirme qu'un traitement avec des suppléments de vitamines B (vitamine B12, B6 et acide folique) pendant 2 ans n'avait pas d'effet significatif sur les critères d'évaluation cognitifs chez des hommes hypertendus âgés de plus de 75 ans¹. Bien que des études observationnelles aient suggéré un lien entre une homocystéinémie élevée et la régression cognitive, aucune étude randomisée portant sur des vitamines réductrices de l'homocystéine (B12, B6 et/ou acide folique) n'a été en mesure jusqu'à présent de démontrer quelque effet sur les critères d'évaluation cognitifs.

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

En général

Le Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE) a publié une synthèse détaillée de la littérature sur les interventions non médicamenteuses en cas de démence². On y conclut que seules quatre interventions non médicamenteuses sont suffisamment étayées par la littérature scientifique: interventions psycho-éducatives et/ou psychosociales destinées aux aidants proches, formation du personnel dans les institutions de soins de santé, programmes destinés à stimuler l'exercice physique et stimulation cognitive ou entraînement cognitif du patient^a. Pour la revalidation des fonctions AVQ, plusieurs études donnent des résultats contradictoires. Pour 16 autres interventions, on ne dispose que de données de très mauvaise qualité (entre autres en ce qui concerne l'orientation dans la réalité, l'acupuncture, la photothérapie, la thérapie de réminiscence, la méthode Snoezelen, l'aromathérapie, la présence simulée, la thérapie musicale, le massage, les interventions diététiques, ...) ^b. Pour 6 interventions (entre autres thérapie comportementale pour le patient), aucune étude n'a été trouvée^c.

- a. Des interventions psycho-éducatives et psychosociales destinées aux aidants proches ont été étudiées dans des dizaines de RCT; on a constaté un effet positif sur la qualité de vie, le bien-être psychique et l'endurance de l'aidant proche. Quatre synthèses ont étudié la formation du personnel dans les institutions de soins de santé; l'intensité et le contenu de la formation variaient d'une étude à l'autre. La formation du personnel était associée à un effet positif sur différents critères d'évaluation tels que la communication avec le patient; l'effet sur les AVQ et le comportement du patient n'était pas univoque. Dans 3 synthèses méthodiques, on a observé un effet positif avec des programmes d'exercice physique sur le bien-être psychique et physique, la cognition et l'humeur du patient. Deux synthèses récentes de bonne qualité ont étudié la stimulation cognitive ou l'entraînement cognitif du patient; on a constaté un effet modéré sur le fonctionnement cognitif, le fonctionnement au niveau des AVQ et le comportement².
- b. Les données disponibles concernant 16 autres interventions sont de faible voire très faible qualité. On a observé un effet positif avec les interventions "orientation dans la réalité". On n'a constaté que peu voire aucun effet avec l'acupuncture, la photothérapie et la communication/interaction. Le massage et l'alimentation n'ont été étudiés

respectivement que dans une seule RCT. Pour les interventions suivantes, les données provenant des études étaient contradictoires: la thérapie de réminiscence, la thérapie de validation, la méthode Snoezelen, l'aromathérapie, la thérapie basée sur la présence simulée, la thérapie musicale, la thérapie basée sur la stimulation d'activités, les unités de soins spécialisés, l'adaptation de l'environnement au patient et le *respite care*².

- c. Pour les interventions suivantes, aucune RCT n'a pu être identifiée parmi la littérature: la thérapie comportementale individuelle avec le patient, la méthode Montessori, la *self-maintenance therapy*, l'instruction individualisée, l'assistance intégrée centrée sur l'expérience vécue et la thérapie environnementale².

Assistance de l'aidant proche

Dans le plan d'étude, le programme REACH II avait un effet positif sur le bien-être des aidants proches³. La mise en oeuvre de ce programme s'est avérée réalisable en Amérique où il avait les mêmes effets positifs, en conditions réelles, sur le bien-être et la qualité de vie de l'aidant proche⁴.

Ergothérapie

Dans une étude randomisée, un programme de 10 séances d'ergothérapie à domicile ne s'avérait pas plus efficace qu'une seule séance en ce qui concerne les critères d'évaluation des AVQ chez les patients présentant une démence légère à modérément sévère^a. Dans les deux groupes, le fonctionnement quotidien des patients restait stable durant l'étude. Vu l'absence d'un groupe non traité, cette étude ne permet pas de se prononcer définitivement sur l'efficacité de l'ergothérapie dans cette indication.

- a. Cette étude menée chez 141 patients résidant toujours à domicile et présentant une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer, a comparé un programme de séances bihebdomadaires d'ergothérapie pendant 5 semaines, avec une séance unique. Après 26 semaines, on n'a pas observé de différence entre les deux groupes en ce qui concerne le fonctionnement quotidien (évalué à partir de l'échelle *Interview for Deterioration in Daily Living Activities in Dementia*). Durant ces 26 semaines, le fonctionnement quotidien des participants était resté stable dans les deux groupes⁵.

Acides gras oméga-3

Dans une étude randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, menée chez des personnes présentant une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer, des suppléments d'acide docosahexaénoïque (DHA) n'avaient pas d'impact sur la détérioration cognitive et fonctionnelle de ces patients^a. Il s'agit de la première étude sur les acides gras oméga-3 chez des patients déjà déments. Dans leur commentaire, les auteurs notent que l'intervention avec des acides gras oméga-3 pourrait s'avérer plus efficace si elle a lieu dans un stade plus précoce de la maladie, quoique même l'effet préventif des acides gras oméga-3 ne soit pas suffisamment étayé (voir plus loin).

- a. 402 patients présentant une forme légère à modérément sévère de démence liée à la maladie d'Alzheimer ont été randomisés entre le DHA (2 g/j) et un placebo. Après 18 mois, il n'y avait pas de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne la régression cognitive et fonctionnelle⁶.

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

En général

NICE a récemment publié une mise à jour de son évaluation de l'efficacité et du rapport coût-efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase et de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer⁷. Suite à cela, les auteurs ont révisé leur avis sur ces médicaments et selon eux, les inhibiteurs de la cholinestérase sont désormais recommandés dans le traitement de la démence légère à modérément sévère, et la mémantine peut être envisagée chez les patients présentant une forme modérément sévère de démence et ne tolérant pas les inhibiteurs de la cholinestérase, ainsi que chez les patients présentant une forme sévère de démence. L'étude de la littérature concernant l'efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase et de la mémantine a permis de découvrir plusieurs nouvelles études qui ont été publiées après la parution de l'évaluation précédente datant de 2004. Toutes ces études ont utilisé des critères d'évaluation intermédiaires tels que des échelles évaluant la cognition, les AVQ, l'état et le comportement en général, et confirment la présence d'un bénéfice limité mais statistiquement significatif sur ces critères. L'effet de ces médicaments sur des critères d'évaluation plus forts tels que la qualité de vie, le délai d'institutionnalisation ou la mortalité n'a pas été étudié. L'avis de NICE a été révisé sur base d'une nouvelle analyse du rapport coût-efficacité qui part d'estimations faites par des experts et de données issues d'études observationnelles pour évaluer l'effet de ces médicaments sur le délai d'institutionnalisation et la mortalité. On a calculé un bénéfice limité en termes de QALY pour tous les médicaments (de l'ordre de 0,01 à 0,1 QALY de gagnés), le coût supplémentaire par QALY gagné étant acceptable⁷.

Etant donné que les preuves attestant l'efficacité limitée des inhibiteurs de la cholinestérase et de la mémantine n'ont pas changé, qu'on ne dispose pas de données suffisamment fiables concernant l'effet de ces médicaments sur le délai d'institutionnalisation et la mortalité, et que ces médicaments sont fréquemment associés à des effets indésirables, on continue à douter sérieusement de leur plus-value.

Mémantine

Une étude randomisée en double aveugle de petite taille, contrôlée par placebo, sponsorisée par le fabricant, a étudié l'efficacité de la mémantine chez des patients présentant une démence à corps de Lewy ou liée à la maladie de Parkinson. Après 24 semaines, on a observé, seulement chez les patients présentant une démence à corps de Lewy, une différence limitée mais significative en ce qui concerne "l'impression d'une amélioration selon l'investigateur" et le comportement^a. L'impact clinique de ces résultats n'est pas clair. On n'a pas observé de différences significatives en ce qui concerne les critères d'évaluation 'cognition', 'AVQ' et 'charge pour l'aidant proche'. Cette étude de petite taille ne fournit pas assez de données pour attester l'efficacité de la mémantine dans ces indications.

- a. Cette étude multicentrique, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo, incluait 199 patients présentant une forme légère à modérément sévère de démence (démence à corps de Lewy ou liée à la maladie de Parkinson). Pendant 24 semaines, les patients étaient traités avec 20 mg de mémantine 1 x par jour ou un placebo. Sur une échelle de 1 (très nette amélioration) à 7 (très nette aggravation) (4 correspondant à 'aucun changement dans l'état du patient') qui permet d'évaluer l'impression d'amélioration selon l'investigateur (CGIC), la mémantine obtenait un score de 3,2 chez les patients présentant une démence à corps de Lewy (n=75) après 24 semaines, contre 3,8 dans le groupe placebo. Cette différence de 0,6 points s'avérait statistiquement significative (IC à 95% - 1,2 à - 0,1; p=0,023). Même sur le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI), une échelle de 0 à 144 (plus les valeurs étant élevées, plus les troubles de comportement observés étant importants), on a constaté, après 24 semaines, une différence significative de 5,9 points en faveur de la mémantine chez les personnes présentant une démence à

corps de Lewy (IC à 95% -11,6 à -1,2; p=0,041). L'impact clinique de ces différences n'est pas clair. Chez les personnes présentant une démence liée à la maladie de Parkinson (n=120), ces différences n'étaient pas significatives. On n'a pas pu démontrer de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne les critères d'évaluation 'cognition', 'AVQ' et 'charge pour l'aidant proche'⁸.

Statines

Dans deux études randomisées en double aveugle, contrôlées par placebo, chez des patients présentant une forme légère à modérément sévère de la maladie d'Alzheimer, un traitement avec des statines pendant un an et demi n'était pas associé à un effet positif sur la cognition ou sur d'autres critères d'évaluation de la démence (comportement, scores des AVQ, état général), en comparaison avec un placebo^a. Les statines n'ont aucune place dans le traitement de la démence.

- a. La première étude (n=640) a comparé 80 mg d'atorvastatine avec un placebo chez des patients présentant une forme légère à modérément sévère de démence et qui étaient déjà traités au donépézil 10 mg. Après 72 semaines de traitement, on n'a pas constaté de différences significatives entre les deux groupes en ce qui concerne la cognition et l'impression d'une amélioration selon l'investigateur⁹. La deuxième étude (n=406) ayant étudié la simvastatine 40 mg par rapport à un placebo chez des patients présentant une forme légère à modérément sévère de démence, n'a pas constaté de différence entre les deux groupes, après 18 mois de traitement, en ce qui concerne la cognition, les AVQ, le comportement et la dépendance par rapport à des tiers¹⁰.

Mélatonine

Une mise à jour d'une synthèse de Cochrane n'a pas pu démontrer de bénéfice en faveur de la mélatonine par rapport à un placebo dans le traitement de la démence, que ce soit sur les critères d'évaluation cognitifs ou fonctionnels^a.

- a. Cette synthèse de Cochrane a identifié 5 études contrôlées par placebo de petite taille et de courte durée ayant étudié la mélatonine chez des patients déments. Dans 4 de ces études, les critères d'évaluation primaires portaient sur la qualité du sommeil (2 de ces études incluaient spécifiquement des personnes ayant des troubles du sommeil avérés); les critères d'évaluation de la démence n'étaient que secondaires. Les posologies utilisées et les formes galéniques étaient, tout comme les critères d'évaluation utilisés, très hétérogènes. Une méta-analyse d'études ayant utilisé des posologies comparables et dont la durée était comparable, n'a pas révélé de différence significative entre la mélatonine 2,5-3 mg pendant 4-7 semaines et le placebo sur le MMSE et l'ADAS-Cog¹¹.

Huperzine A

Pour la première fois, l'efficacité du médicament chinois 'huperzine A' a été étudiée en dehors de la Chine chez des personnes présentant une forme légère à modérément sévère de démence. Il ressort d'une étude de phase II randomisée en double aveugle, contrôlée par placebo, qu'après un traitement de 16 semaines, la plus faible dose étudiée (200 µg 2 fois par jour) n'était pas efficace; en revanche, la dose plus élevée (400 µg 2 fois par jour) était associée à un effet positif limité mais significatif sur la cognition. Pour les autres critères d'évaluation, on n'a pas observé de différences significatives entre l'huperzine A (les deux doses) et le placebo. Il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne l'apparition d'effets indésirables^a.

- a. Dans cette étude de phase II randomisée en double aveugle, 210 patients présentant une forme légère à modérément sévère de démence ont été randomisés en 3 groupes (huperzine A 200 µg 2 fois par jour, huperzine A 400 µg 2 fois par jour et un placebo). Après 16 semaines de traitement, seul le groupe ayant reçu la dose la plus élevée manifestait une différence limitée mais significative par rapport au placebo en ce qui concerne la cognition: avec l'huperzine A 400 µg, on a constaté une amélioration de 1,1 points sur le MMSE, par rapport à une diminution de 0,4 points dans le groupe placebo ($p = 0,007$); les résultats sur l'ADAS-Cog étaient tout juste non significatifs. On peut douter de l'impact clinique de cette différence limitée. La plus faible dose n'était pas associée à un effet significatif sur la cognition. On n'a pas observé de différences entre les deux groupes d'intervention et le groupe placebo en ce qui concerne le comportement, les AVQ et l'impression d'amélioration selon l'investigateur, ni en ce qui concerne l'apparition d'effets indésirables¹².

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

Analgésie

Une étude norvégienne randomisée en grappes a examiné l'effet d'un traitement analgésique systématique sur les troubles du comportement chez des patients présentant une forme modérément sévère à sévère de démence. Un traitement anti-douleur selon un protocole fixe était comparé aux soins habituels. La plupart des patients étaient traités au paracétamol (première étape du protocole). En comparaison avec le groupe bénéficiant des soins habituels, on a observé après 8 semaines une réduction significative de l'agitation dans le groupe d'intervention^a. On n'a pas constaté d'effet sur la cognition ou les AVQ. Les auteurs affirment que la diminution observée dans le groupe d'intervention est pareille à celle qui est

observée dans les études sur la rispéridone et que la mise en place d'un traitement anti-douleur systématique chez des personnes présentant des troubles du comportement liés à la démence pourrait réduire l'usage (inutile) des médicaments psychotropes dans cette population. En tout cas, les résultats de cette étude montrent que la détection et le traitement de la douleur sont importants dans la prise en charge des troubles du comportement chez les personnes démentes.

- a. Cette étude incluait 352 patients présentant une forme modérément sévère à sévère de démence et des troubles du comportement ayant un impact clinique (considérés comme tels à partir d'un score de 39 ou plus sur le *Cohen-Mansfield Agitation Inventory*; chez les patients inclus: en moyenne 56,4), provenant de 60 maisons de repos. La randomisation avait lieu au niveau des maisons de repos: dans 33 maisons de repos (n=175), on a mis en place un traitement anti-douleur selon un protocole systématique; dans 27 maisons de repos (n=177), on a donné des soins habituels. En fonction du traitement qu'ils recevaient déjà, les patients du groupe d'intervention ont reçu, selon un protocole détaillé, les médicaments suivants: paracétamol (max. 3 g/jour; étape 1), morphine (max. 20 mg/jour; étape 2), patch de buprénorphine (max. 10 µg/h; étape 3) ou prégabaline (max 300 mg/jour; étape 4). 68% des participants étaient traités avec du paracétamol, 2% avec de la morphine, 23% avec de la buprénorphine et 7% avec de la prégabaline. Après 8 semaines de traitement avec une dose fixe, le score sur le CMAI avait diminué dans les deux groupes, et il y avait une différence significative de 7 points entre les deux groupes, en faveur du groupe d'intervention (IC à 95% -3,7 à -10,3; p<0,001). Les auteurs estiment que cette diminution de 17% est comparable (indirectement) à la diminution qui a été observée dans 3 études ayant comparé la rispéridone à un placebo dans cette indication. On a également observé des réductions significatives par rapport aux soins habituels sur les scores concernant l'agressivité et la douleur. Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la cognition et les AVQ. Les auteurs estiment que leurs résultats ne sont pas substantiellement influencés par un effet sédatif éventuel des opioïdes utilisés, étant donné que seul un quart des patients avait été traité avec des opioïdes, qu'il n'y avait presque pas de patients rapportant des effets indésirables (sédation, nausées) avec les opioïdes et qu'aucun effet (donc pas non plus d'effet négatif) n'avait été observé avec le traitement sur la cognition et les AVQ¹³.

Antidépresseurs

Une synthèse de Cochrane sur l'usage d'antidépresseurs dans l'agitation et la psychose chez des patients déments incluait 9 études d'assez petite taille et très hétérogènes (que ce soit en ce qui concerne les médicaments testés, la durée des études ou les critères d'évaluation). Une méta-analyse était à peine réalisable. Quelques études individuelles révèlent des effets positifs significatifs sur certains mais pas sur tous les critères d'évaluation en faveur des ISRS, en comparaison avec un placebo. Dans des études comparatives avec des antipsychotiques, on n'observe pas de différences significatives sur les critères d'évaluation du comportement^a. Les résultats de cette synthèse ne permettent pas de voir plus clair en ce qui concerne la place éventuelle des antidépresseurs dans cette indication; pour cela, des études de plus grande envergure et rigoureusement menées sont nécessaires.

- a. Cette synthèse incluait 9 études (n=692) de taille et durée différentes. Étant donné que des échelles différentes ont été utilisées pour évaluer les troubles du comportement, la compilation des résultats était rarement possible. 5 études ont comparé des ISRS à un placebo: 1 de ces études (n=244, durée: 12 semaines) a constaté un résultat positif en faveur de la sertraline par rapport au placebo sur 1 seule des 3 échelles utilisées; une deuxième étude de plus petite taille et plus courte (n=85, durée: 17 jours) confirmait ce résultat pour le citalopram; les autres études n'ont pas observé de différences significatives entre respectivement le citalopram, la fluvoxamine et la fluoxétine, et le placebo. Les études comparatives n'ont pas pu démontrer de différence entre d'un côté les ISRS et la trazodone et d'un autre côté les psychotropes typiques ou atypiques (généralement de l'halopéridol ou de la rispéridone)¹⁴.

Mélatonine

Dans 2 études de courte durée et de petite taille, la mélatonine était associée, selon certains critères d'évaluation, à un effet positif limité mais significatif sur les troubles du comportement liés à la démence. Toutefois, sur d'autres critères d'évaluation et dans d'autres études, ces différences n'étaient pas significatives^a. Vu les limites des études individuelles, il n'est pas possible ici de tirer des conclusions. Des études de plus grande durée et de plus grande envergure sont nécessaires.

- a. Cette synthèse de Cochrane a identifié 5 études de petite taille et de courte durée contrôlées par placebo sur la mélatonine chez des patients déments. Dans 4 de ces études, les critères d'évaluation primaire portaient sur la qualité du sommeil (2 de ces études incluaient spécifiquement des personnes présentant des troubles du sommeil avérés); les critères d'évaluation liés à la démence n'étaient que secondaires. Les posologies et les formes galéniques utilisées, tout comme les critères d'évaluation utilisés, étaient très hétérogènes. 2 études ont révélé des différences limitées mais statistiquement significatives en faveur de la mélatonine sur 2 échelles, la NPI et l'ADAS-Non-cog; une troisième étude ne constatait cependant aucun bénéfice en faveur de la mélatonine sur la NPI et la CMAI. Les auteurs ne compilent que les deux premières études et aboutissent ainsi à un bénéfice significatif en faveur de la mélatonine dans le traitement des troubles du comportement chez des personnes démentes (DMP -3,48; IC à 95% -4,89 à -2,07). Vu les limites des études individuelles et de la méta-analyse, il n'est pas possible d'en déduire des conclusions¹¹.

Références

1. Ford AH, Flicker L, Alfonso H et al. Vitamins B12, B6 and folic acid for cognition in older men. *Neurology* 2010;75:1540-7.
2. Kroes M, Garcia-Stewart S, Allen F et al. Démence: quelles interventions non pharmacologiques? Centre federal d'expertise de soins de santé. KCE reports 160B. http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_160b_demence.pdf
3. Belle S, 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.
4. Nichols LO, Martindale-Adams J, Burns R et al. Translation of a dementia caregiver support program in a health care system – REACH VA. *Arch Intern Med* 2011;171:353-9.
5. Voigt-Radloff S, Graff M, Leonhart R et al. A multicentre RCT on community occupational therapy in Alzheimer's disease: 10 sessions are not better than one consultation. *BMJ Open* 2011. Doi:10.1136/bmjopen-2011-000096. <http://bmjopen.bmj.com>.
6. Quinn JF, Raman R, Thomas RG et al. Docosahexaenoic acid supplementation and cognitive decline in Alzheimer Disease: a randomized trial. *JAMA* 2010;304:1903-11.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence. Donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. NICE technology appraisal guidance 217. March 2011. <http://guidance.nice.org.uk/TA217/Guidance/pdf/English>.
8. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010;9:969-77.

9. Feldman HH, Doody RS, Kivipelto M et al. Randomized controlled trial of atorvastatin in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2010;74:956-64.
10. Sano M, Bell KL, Galasko D et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of simvastatin to treat Alzheimer disease. *Neurology* 2011;77:556-63.
11. Jansen SL, Forbes D, Duncan V et al. Melatonin for the treatment of dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No. CD003802. DOI: 10.1002/14651858.CD003802.pub3.
12. Rafii MS, Walsh S, Little JT et al. A phase II-trial of huperzine A in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2011;76:1389-94.
13. Husebo BS, Ballard C, Sandvik R et al. Efficacy of treating pain to reduce behavioural disturbances in residents of nursing homes with dementia: cluster randomised clinical trial. *BMJ* 2011;343:d4065.
14. Seitz DP, Adunuri N, Gill SS et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD008191. DOI: 10.1002/14651858.CD008191.pub2.

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'avaient 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 $\epsilon 4$ 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 $\epsilon 4$ 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.
- b. 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 significatives⁶. 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 cognitif⁹.

- 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 traitement^g. Tandis que sur le critère d'évaluation 'mortalité', on ne constate pas de différences entre ces 3 groupes^g. 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 co-morbidité, 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 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 *tarenflurbil*^{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 tarenflurbil 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. Daviglus 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. HSA 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/alzcogtp.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 Geneeskd 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 Geneeskd 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 connaissent 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 utilisé: 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, Eyssen 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 cholinestérases 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'éтанercept 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'huperzine 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'huperzine 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 « huperzine » 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 entravent 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 jour 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 le 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
- Elévation 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, Hogervorst 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.: CD 003122. 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 cholinestérasés 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 cholinestérases 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 cholinestérases 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 réponders n'est pas possible^{13,16,17}.
- L'innocuité des inhibiteurs des cholinestérases 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 cholinestérases 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 cholinestérases 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 cholinestérases⁹⁶. 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 cholinestérases 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 CGIC) 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 Cochrane⁸. 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 cholinestérases 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 cholinestérases 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 cholinestérases 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 cholinestérases (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/j 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/lj, 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/lj) ou à la vitamine B12 associée à l'acide folique (0,4 g/lj) 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 $\mu\text{mol/L}$ 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

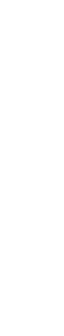
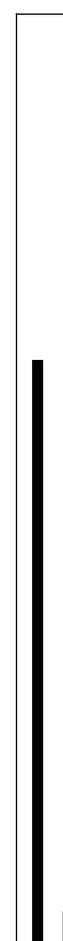
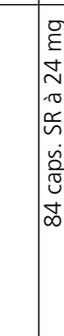
En cas d'association de plusieurs des médicaments cités ci-dessus, aucun remboursement n'est possible.

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, dextrométhorphane, 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.