

12

Prise en charge pharmacologique

Le traitement de la maladie d'Alzheimer est un défi récent. On comptait fin 2006 un peu plus de 4 500 articles référencés dans la base bibliographique PubMed (MeSH) ayant pour mots-clés « *Alzheimer disease* » et « *drug therapy* ». Les plus anciens apparaissent à la fin des années 1970, sur les vasodilatateurs supposés améliorer le débit sanguin cérébral (Yesavage et coll., 1979), puis sur les agents cholinergiques, peu après la découverte du déficit de ce système neurotransmetteur dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Bowen et coll., 1976 ; Davies et Maloney, 1976 ; Perry et coll., 1977) (figure 12.1).

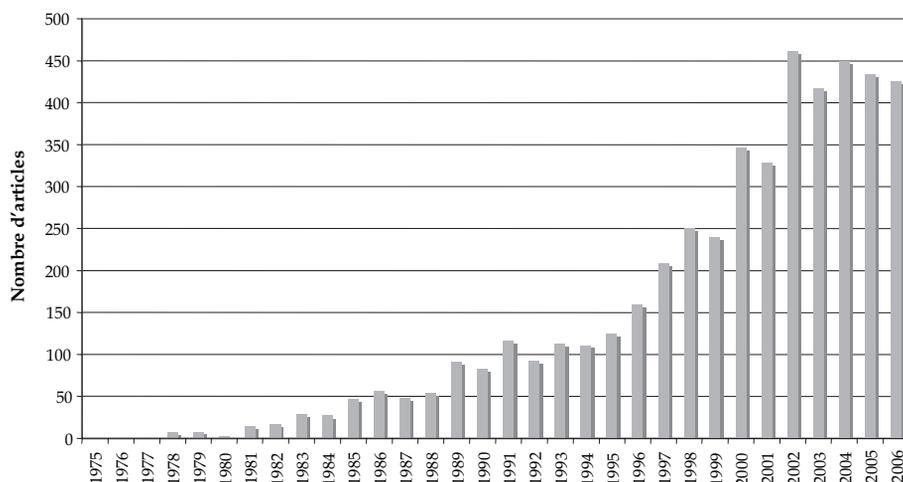


Figure 12.1 : Nombre d'articles référencés dans PubMed sur les traitements de la maladie d'Alzheimer

Une étape clé fut l'observation d'une amélioration de la cognition et du fonctionnement global des patients atteints de la maladie d'Alzheimer avec la tacrine, un inhibiteur d'acétylcholinestérase (IACHÉ) mis sur le marché en France en 1994 (Summers et coll., 1986 ; Davis et coll., 1992 ; Farlow et coll., 1992). La maladie d'Alzheimer n'était plus une fatalité, mais bien

une maladie que l'on pouvait, sinon guérir, du moins traiter. Les étapes suivantes furent l'apparition à la fin des années 1990 d'une nouvelle génération d'IChE, plus maniables et moins toxiques, et d'une nouvelle classe thérapeutique anti-glutamatergique.

Ces traitements symptomatiques n'empêchent pas la progression de la maladie – bien qu'ils puissent en différer chez certains patients l'aggravation – et leur effet symptomatique n'est pas à la hauteur de toutes les espérances, en particulier du fait que le système cholinergique ne sous-tend pas toutes les fonctions cognitives. Les effets attendus sont, au mieux, une amélioration, mais surtout un moindre déclin des fonctions attentionnelles, de la mémoire de travail, de la mémoire spatiale, et des capacités à acquérir de nouvelles informations, ceci pendant quelques mois ou années (Behl et coll., 2006). Une certaine polémique est apparue sur l'intérêt de ces traitements (que pourtant ni l'ensemble des patients et leurs familles, ni la majorité des spécialistes, ne remettent en cause), alimentée par le manque de correspondance évidente entre amélioration d'un score à une échelle et amélioration dans le quotidien d'une part, et le manque de preuve d'un bénéfice médico-économique d'autre part (Gauthier, 1999 ; Pryse-Phillips, 1999). De plus, les échelles utilisées dans les essais thérapeutiques ne sont pas celles classiquement utilisées en pratique clinique, ce qui rend difficile le message vis-à-vis de l'ensemble des acteurs. Beaucoup d'espoirs sont fondés sur les traitements à visée étiopathologique, dont certains sont en phase III de leur développement.

Prise en charge médicamenteuse en France

En 2007, nous disposons de 4 médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit de trois IChE (le donépézil²⁰, la rivastigmine²¹, la galantamine²²), et d'un antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type N-méthyl-D-aspartate (NMDA), la mémantine²³. L'utilisation des IChE repose sur le constat d'un déficit cholinergique important chez les patients souffrant d'une maladie d'Alzheimer. Le glutamate et les récepteurs NMDA exercent un rôle déterminant dans l'apprentissage et les processus mnésiques. Dans la maladie d'Alzheimer, l'excès d'activité glutamatergique a un rôle délétère (excitotoxicité). La mémantine, en bloquant les effets pathologiques de taux élevés de glutamate, protégerait d'un dysfonctionnement neuronal. Les IChE sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (score au MMSE compris entre 26 et 10 inclus) et la mémantine aux stades modérés à sévères (score au MMSE

20. Aricept®, autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1997

21. Exelon®, AMM en 1999

22. Réminy®, AMM en 2000 et 2005 pour la forme à libération prolongée

23. Ebixa®, AMM en 2002, puis extension d'indication en 2005 et 2007

compris entre 19 et 3 inclus). Ces traitements sont disponibles sous forme de comprimés pelliculés ou orodispersibles (Aricept[®]), de gélules et de solutions buvables (Exelon[®], Réminyl[®], Ebixa[®]), en une (Aricept[®], Réminyl[®]) ou deux (Exelon[®], Ebixa[®]) prises par jour.

Actuellement, les médicaments anti-Alzheimer sont soumis à une prescription médicale restreinte : la prescription initiale annuelle est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie et aux médecins spécialistes titulaires du DESC²⁴ de gériatrie ainsi qu'aux médecins qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie. Ces médicaments sont soumis à une surveillance particulière pendant le traitement, laquelle peut être assurée par le médecin généraliste. Leurs SMR²⁵ et ASMR²⁶ ont été revus en 2007 par la Commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS)²⁷. Malgré le rapport efficacité/effets indésirables modeste de ces médicaments, et compte tenu de la gravité de la maladie à traiter et du rôle structurant du médicament dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer, la Commission a considéré que le SMR par les 3 spécialités IACHÉ dans le traitement symptomatique de la maladie dans ses formes légères à modérément sévères, et par la mémantine dans ses formes modérément sévères à sévères, restait important. La Commission s'est par ailleurs prononcée sur le SMR par la mémantine dans le cadre de son extension d'indication au traitement des formes modérées de la maladie et a conclu que celui-ci est également important. Toutefois, elle a considéré que les nouvelles données cliniques, et l'expérience acquise sur les traitements depuis leur commercialisation, conduisaient à qualifier de « mineure » l'amélioration du service médical rendu dans le cadre de la prise en charge globale des patients (ASMR de niveau IV) par les 3 spécialités IACHÉ (dans le traitement des formes légères à modérément sévères) et par la mémantine (dans le traitement des formes modérément sévères à sévères), de même que l'amélioration du service médical rendu par la mémantine dans le traitement des formes modérées (extension d'indication, ASMR de niveau IV).

Selon le rapport parlementaire de 2005 (Gallez, 2005), moins d'un tiers des patients atteints de la maladie d'Alzheimer seraient traités par des médicaments spécifiques en France. Ce nombre augmente très lentement. En 2006, selon les données Thalès, 71 836 patients ayant consulté un médecin généraliste pour une maladie d'Alzheimer ont été traités par Aricept[®], 25 949 par Réminyl[®], 20 559 par Exelon[®] et enfin 29 240 patients par Ebixa[®]; un million de prescriptions d'IACHÉ ont été effectuées (Aricept[®] 58,9 %, Réminyl[®] 20,6 %, Exelon[®] 20,5 %) et 264 000 prescriptions d'Ebixa[®] (source : Rapport de la Commission de transparence, HAS, 2007).

24. Diplôme d'études spécialisées complémentaires

25. Service médical rendu

26. Amélioration du service médical rendu

27. <http://www.has-sante.fr>

Cibles des pharmacothérapies actuelles

L'Agence européenne d'évaluation des médicaments (EMA, *European Medical Evaluating Agency*), comme la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, ont recommandé l'évaluation des traitements anti-Alzheimer sur quatre critères (voir également la communication de Lucette Lacomblez) :

- détérioration cognitive : au niveau cognitif, l'échelle la plus couramment utilisée est l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale* (ADAS-Cog) (Rosen et coll., 1984), échelle composite en 70 points, ayant plusieurs formes parallèles (permettant de l'utiliser plusieurs fois en s'affranchissant de l'effet test-retest) et validée en plusieurs langues. Plus les troubles sont sévères, plus le score à cette échelle est élevé, ce qui fait qu'une diminution des scores traduit, de façon contradictoire avec la majorité des autres tests, une amélioration de l'état du patient. Utilisée au cours des essais de la tacrine, une amélioration de 4 points (correspondant au déclin moyen sur 6 mois) a été observée chez 40 % des patients traités et une amélioration de 8 points (correspondant à 1 an de déclin) chez 10-12 % d'entre eux. Une étude de 1994 montrait qu'en moyenne, le déclin annuel sur l'ADAS-Cog était de 6-9 points (Stern et coll., 1994). En fait, le déclin annuel sur cette échelle suit une relation quadratique selon la sévérité de la démence : la détérioration est plus lente aux stades légers et sévères qu'au stade modéré. Aux stades légers à modérés, dans les années 1990, le déclin était de 9-11 points par an (Stern et coll., 1994). Il est un peu moindre ($4,8 \pm 0,60$ à $6,3 \pm 0,54$) dans le groupe placebo des essais thérapeutiques (Winblad et Jelic, 2004). Il ne varie pas selon l'âge de début, le genre, ou l'histoire familiale. Une amélioration moyenne d'au moins 2,5 points a donc été considérée comme pertinente pour révéler un gain symptomatique (Grundman et Thal, 1998) ;

- niveau fonctionnel : fondées sur les activités de la vie quotidienne et l'évaluation de la dépendance, plusieurs échelles sont utilisées, l'*Alzheimer's Disease Cooperative Study/Activity of Daily Living* (ADCS/ADL, inventaire des activités quotidiennes en 78 points), l'échelle fonctionnelle *Disability Assessment for Dementia* (DAD, en 46 questions sur 100 points), l'échelle de déclin *Progressive Deterioration Scale* (PDS, en 27 items), et aussi l'*Alzheimer's Disease Functional Assessment and Change Scale* (AD-FACS en 60 points), la *Blessed-Roth Dementia Scale* (BDS), et la *Bristol Activities of Daily Living Scale* (BrADL). Aux stades légers à modérés, les patients non traités perdent environ 1 point par mois de façon linéaire au DAD (Feldman et coll., 2001a) avec toutefois une pente plus rapide pour ceux ayant un MMSE compris entre 14 et 18 (moins 16 points en un an) que pour ceux ayant un MMSE compris entre 19 et 22 (moins 8 points en un an). Les fonctions instrumentales sont aussi évaluées par les *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL), la *Mental Function Impairment Scale* (MENFIS) et les *Unified Activities of Daily Living* (Unified ADL) ;

- impression clinique globale : la réponse clinique globale au traitement est évaluée par un observateur indépendant sur la base de la *Clinician's Interview-Based Impression of Change* (CIBIC) ou de la CIBIC-Plus qui permet d'interroger le soignant principal (*caregiver*) (Schneider et Olin, 1996). Cette mesure en 7 points (allant de l'aggravation sévère à l'amélioration marquée, le score 4 correspondant à l'absence de changement) a une bonne fiabilité inter-observateur mais est très peu sensible aux changements. On peut aussi évaluer le stade de démence par le *Clinical Dementia Rating-Sum of the Boxes* (CDR-SB), la *Gottfries-Brane-Steen* (GBS) et l'échelle de détérioration globale (GDS, *Global Deterioration Scale*) ;
- troubles du comportement : l'échelle de choix est le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI, 0-120 points). D'autres échelles ont aussi été utilisées comme l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale noncognitive* (ADAS-noncog, 0-50 points), la *Behavioral Rating Scale for Dementia* (BRSD) et la *Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale* (BEHAVE-AD).

Les études récentes, et celles qui sont en cours, utilisent principalement l'ADAS-Cog, la CIBIC-plus, le NPI, et l'ADCS-ADL (tableau 12.I).

D'autres critères sont évalués par des questionnaires, comme le fardeau de l'aidant qui réfère aux problèmes physiques, psychologiques, émotionnels (stress), sociaux et financiers que peuvent rencontrer les aidants principaux des malades, ou encore la qualité de vie, comme l'échelle de Zarit (Zarit et Zarit, 1987).

Tableau 12.I : Résumé des caractéristiques des principales échelles utilisées pour l'évaluation des traitements

Échelle	Domaines évalués	Source des informations	Étendue des scores et interprétation
<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive Subscale</i> (ADAS-Cog) ¹	Cognition (mémoire, orientation, langage, praxies...)	Interrogatoire du patient et passation de tests	0-70 points 0 : pas de trouble 70 : troubles sévères
<i>Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus Caregiver Input</i> (CIBIC-plus) ²	Global (activités de vie quotidienne, comportement, cognition...)	Interrogatoire du patient Interrogatoire de l'informant	1-7 points 1 : amélioration marquée 2 : amélioration modérée 3 : amélioration minimale 4 : pas de changement 5 : détérioration minimale 6 : détérioration modérée 7 : détérioration marquée
<i>Gottfries-Brane-Steen Scale</i> (GBS)	Global (activités de vie quotidienne, comportement, cognition, réactions émotionnelles...)	Interrogatoire du patient Interrogatoire de l'informant	0-162 points 0 : pas de trouble 162 : troubles sévères

Échelle	Domaines évalués	Source des informations	Étendue des scores et interprétation
<i>Neuropsychiatric Inventory (NPI)</i> ³	Troubles neuropsychiatriques (comportement)	Interrogatoire de l'informant	10 items : 0-120 points Conduites motrices aberrantes, agitation, anxiété, apathie, idées délirantes, désinhibition, dysphorie, euphorie, hallucinations, irritabilité 12 items : 0-144 points + troubles des conduites alimentaires, troubles du sommeil Plus le score est élevé, plus les perturbations sont sévères
<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activity of Daily Living (ADCS-ADL)</i> ⁴	Autonomie-Fonctions Activités de la vie quotidienne	Interrogatoire de l'informant	0-30 points 24-30 : normal 20-23 : troubles minimes 10-19 : troubles modérés 1-9 : troubles sévères 0 : troubles profonds
<i>Disability Assessment for Dementia (DAD)</i>	Activités de la vie quotidienne	Questionnaire de l'informant	0-100 points 100 : pas de trouble 0 : troubles sévères
<i>Progressive Deterioration Scale (PDS)</i>	Activités de la vie quotidienne	Questionnaire de l'informant	0-100 points 100 : pas de trouble 0 : troubles sévères
Grille de Zarit ⁵	Fardeau de l'aidant	Questionnaire de l'informant	0-88 points <20 : fardeau léger 20-40 : léger à modéré 41-60 : modéré à sévère 61-88 : sévère

¹ <http://www.alzheimer-insights.com/insights/vol3no1/vol3no1.htm> ; <http://www.neurotransmitter.net/alzheimerscales.html>

² http://www.pfizer.com.au/Conditions/CIBIS_CIBIC.pdf

³ <http://www.aafp.org/aafp/20020601/2263.html>

⁴ <http://www.medafile.com/clin/ADCSADL.htm>

⁵ http://www.servicesante-urcam.com/guide_maintien/pdf/zarit.pdf

Une autre façon d'apprécier l'impact d'une intervention est d'évaluer le temps nécessaire pour voir apparaître un événement jugé pertinent comme l'entrée en institution ou le décès mais aussi le temps nécessaire pour franchir un seuil pré-défini du score sur différentes échelles explorant les fonctions cognitives, la perte d'autonomie ou encore le passage d'un stade à un autre sur une échelle globale évaluant la sévérité de la maladie.

Notion de patients « répondeurs »

L'European Medical Evaluating Agency (EMEA) a recommandé d'identifier un objectif thérapeutique en choisissant un critère d'efficacité primaire et de

définir les « répondeurs » a priori. Le protocole doit spécifier le minimum d'amélioration requis pour le critère principal et évaluer l'absence d'aggravation sur les critères secondaires (y compris les effets secondaires). Généralement, un patient est considéré comme « répondeur » au traitement s'il s'améliore de plus de 3 points à l'ADAS-Cog par rapport à la ligne de base, sans détérioration à une échelle d'appréciation globale comme la CIBIC et la CDR, sans détérioration fonctionnelle et, si possible, sans aggravation comportementale. Les analyses sur les répondeurs permettent une évaluation globale de l'utilité du traitement en transformant les réponses individuelles en bénéfices de groupes, en utilisant la méthode des *odds-ratios*.

En pratique quotidienne la notion de « répondeur/non-répondeurs » est peu utilisée. D'une part, les praticiens n'utilisent pas l'ADAS-Cog pour le suivi des patients et une « borne de réponse » n'a pas été établie pour le MMSE. D'autre part, les traitements symptomatiques n'apportent pas une amélioration symptomatique spectaculaire dans la majorité des cas, mais plutôt stabilisent ou ralentissent le déclin des fonctions cognitives, de la perte fonctionnelle et contribuent à prévenir les troubles du comportement. Comme le déclin n'est ni homogène chez les différents patients, ni linéaire au cours de la maladie, il est impossible d'appliquer un seuil unique pour chacun d'entre eux. Il est logique de penser que, même si le patient est stable ou même décline, son déclin serait majoré s'il n'était pas traité, comme le montrent les études de groupes.

Inhibiteurs d'acétylcholinestérase

Le chlorhydrate de donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholine-estérase, cholinestérase prédominante dans le cerveau et d'action 1 000 fois supérieure à celle de la butyryl-cholinestérase. La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl- et de la butyryl-cholinestérase. La galantamine est un IACHÉ réversible, compétitif, et sélectif qui interagit aussi de façon allostérique avec les récepteurs nicotiques pour potentialiser l'action des agonistes de ces récepteurs.

Effet sur la cognition

La méta-analyse *Cochrane* des études sur 6 mois des IACHÉ contre placebo en 2006 montre une amélioration sous traitement des scores aux échelles cognitives de 1,37 point de MMSE (IC 95 % [1,13-1,61] $p < 0,00001$) et de 2,66 points de l'ADAS-Cog (IC 95 % [-3,02-2,31] $p < 0,00001$) par rapport au placebo (Birks, 2006). L'effet traitement (différence entre le différentiel de scores en début et en fin d'étude du groupe sous traitement et du groupe sous placebo) pour l'ADAS-Cog dans les différents essais varie de -1,4 à -3,9 points. Les essais avec donépézil et galantamine montrent une amélioration sous traitement et un déclin sous placebo, alors que les essais sous rivastigmine montrent un déclin dans les deux groupes mais moindre sous traitement.

Selon les études ayant permis l'enregistrement des traitements, 18 % des patients recevant 5 mg/jour et 22 % des patients recevant 10 mg/jour de donépézil, sont répondeurs, selon la définition ci-dessus, comparativement à 10 % des patients sous placebo. Avec la rivastigmine, 10 % des patients sont répondeurs sous 9,5 mg/jour comparativement à 6 % sous placebo. Avec la galantamine, 39 % des patients sont répondeurs sous 16 mg/jour, 40 % sous 24 mg/jour et 18 % sous placebo (résumé des caractéristiques des produits, RCP). Le nombre de patients à traiter par IACHé à doses efficaces pour améliorer ou différer le déclin des scores d'un patient aux échelles cognitives (ADAS-Cog, MMSE) ou aux échelles globales (CIBIC-plus, PDS) est faible : de 3 à 7 (à partir des études publiées avant 2000) (Livingston et Katona, 2000). Ainsi, une amélioration de 7 points ou plus de l'échelle ADAS-Cog (qui équivaut pratiquement à « rattraper » une année de déclin) survient chez un patient sur 6 (IC 95 % [4-12]) traités par 10 mg de donépézil (Rogers et coll., 1998 ; Livingston et Katona, 2000). Dans une méta-analyse plus récente, le nombre de patients à traiter pour un patient répondeur (amélioration de 4 points ou plus d'ADAS-Cog) était de 10 (IC 95 % [8-15]) (Lanctot et coll., 2003).

La plupart des études ont été faites à des stades légers à modérés de la maladie (MMSE compris entre 10 et 26).

En pratique clinique quotidienne, cet effet est confirmé. Une étude comparant 3 IACHé (entre 30 et 40 patients par groupe) à un groupe jamais traité, apparié sur l'âge et le MMSE initial, a montré que la différence de score au MMSE à 6 mois entre patients traités et non traités était de 1,6 points pour le donépézil (IC 95 % [0,79-2,37] $p < 0,001$), 0,99 pour la galantamine (IC 95 % [0,14-1,85] $p = 0,1$) et 0,90 pour la rivastigmine (IC 95 % [0,05-1,74] $p = 0,03$) (Lopez-Pousa et coll., 2005). Sur un groupe de 229 sujets évalués à 3 et 6 mois après l'introduction d'un traitement par galantamine, 70 % des patients ont amélioré leur score au MMSE à 6 mois de $2 \pm 3,1$ points par rapport au MMSE initial ($20,8 \pm 4,2$ points) ; 86 % ont amélioré leur score à l'ADAS-Cog par rapport au score initial (Brodaty et coll., 2006). Sachant que le déclin naturel aux stades auxquels étaient recrutés les patients est évalué en moyenne à 3,4 points/an au MMSE (Clark et coll., 1999) et de 6 à 11 points/an pour l'ADAS-Cog (Helmès et coll., 1995 ; Suh et coll., 2004), ce constat tend à montrer que les traitements par IACHé font reculer le déclin lié à la maladie. L'amélioration maximale est enregistrée après 3 mois de traitement avec un gain moyen d'un point au MMSE, qui reste au-dessus de la ligne de base pendant la première année. Après 18 mois de traitement, le MMSE décline en deçà de la ligne de base, mais, pendant toute la durée du suivi (allant jusqu'à 6 ans), les performances restent meilleures que celles qui sont attendues, extrapolées à partir du déclin observé avant traitement, chaque patient étant son propre témoin (Kapaki et Paraskevas, 2005). Globalement, les deux tiers des patients sous traitement ont au minimum une stabilisation de leur MMSE pendant un an (un tiers des patients a gagné 2 points).

Les patients qui ont le plus amélioré leur MMSE ont la plus longue période de stabilisation. Parmi le tiers qui n'a pas d'amélioration significative, la moitié présente un déclin moindre que le déclin attendu, suggérant néanmoins un léger effet (Kapaki et Paraskevas, 2005). La continuité du traitement chez le tiers des patients dont le bénéfice à l'issue de 12 à 24 semaines de traitement en ouvert était nul ou incertain (absence d'amélioration ou déclin du MMSE) apporte un bénéfice statistiquement significatif par rapport au groupe placebo dans une étude randomisée en double aveugle pendant 12 semaines (Johannsen et coll., 2006). Les patients traités atteignent un stade de démence sévère (MMSE<10) environ 8 mois plus tard (IC 95 % [0-16]) qu'en absence de traitement. Ceci est concordant avec l'observation d'un moindre risque d'évoluer rapidement (perte de plus de 3 points de MMSE en un an) chez les patients traités par IACHe (Gillette-Guyonnet et coll., 2006). L'étude REAL.FR a montré qu'un déclin de plus de 7 points à l'ADAS-Cog en 6 mois était prédicteur d'atteinte du stade sévère (MMSE<10) ou du décès dans les 2 ans (Helmer et coll., 2007).

Effet fonctionnel

En septembre 2005, l'Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé a produit un rapport sur les essais cliniques contrôlés et randomisés des IACHe pour la maladie d'Alzheimer (Perras et coll., 2005). Il s'intéressait spécifiquement aux résultats fonctionnels, globaux et relatifs aux effets néfastes (à l'exclusion des effets cognitifs et comportementaux, notamment). Ce rapport est fondé sur l'examen des études de plus de 12 semaines publiées et non publiées, y compris des résumés, sans limites de langue (jusqu'au 7 décembre 2004). Une méta-analyse a été effectuée lorsque des données quantitatives suffisantes étaient fournies. Parmi 1 004 références recensées, 198 étaient pertinentes, dont 69 répondaient aux critères d'inclusion, pour un total de 25 essais cliniques distincts (dont 20/25 étaient parrainés par l'industrie pharmaceutique). Parmi les paramètres étudiés, les essais cliniques évaluaient le niveau fonctionnel (n=21), l'impression globale de changement (n=21), et la qualité de vie (n=4). L'âge moyen des participants variait de 68,8 à 85,9 ans et plus de la moitié des sujets était constituée de femmes. Tous les patients étaient à un stade de démence léger à modéré et une seule étude incluait aussi des patients à un stade sévère (Tariot et coll., 2001). Enfin, un des essais cliniques incluait aussi probablement des patients atteints de démence vasculaire (Courtney et coll., 2004). La taille de l'échantillon variait entre 64 et 978 participants et la durée des études s'échelonnait entre 12 et 54 semaines. D'une façon générale, il a été constaté un effet dose (avec une meilleure efficacité pour les doses les plus élevées), sauf sur le critère qualité de vie où la différence en faveur du donépézil était statistiquement significative pour 5 mg mais pas pour 10 mg.

La capacité fonctionnelle a été mesurée par 9 échelles différentes, principalement par l'ADCS/ADL, l'AD-FACS, la BDS, et la BrADL. Les résultats montrent que les patients présentaient une détérioration au cours des essais

mais qu'elle était moindre lorsqu'ils étaient sous traitement. La DAD et la PDS ont montré que si certains patients s'amélioraient, d'autres déclinaient. Les résultats sont de manière globale en faveur du traitement par rapport au placebo. Les scores sur l'IADL, la Menfis et l'*Unified ADL* n'ont pas montré de différences statistiquement significatives entre traitement actif et placebo.

Une méta-analyse de 2003 portant sur les données fonctionnelles a identifié 14 études ayant utilisé des échelles d'ADL et 13 d'IADL (Trinh et coll., 2003). Elle a montré que les patients sous IACHÉ s'amélioraient de 0,1 écart-type (ET) sur les ADL (IC 95 % [0,-0,19]), et de 0,09 ET sur les IADL (IC 95 % [0,01-0,17]). Ces résultats sont concordants avec ceux de la méta-analyse canadienne, bien que les durées de traitement ne soient pas les mêmes. Il n'y avait pas de différence significative entre les divers IACHÉ utilisés (donépézil, galantamine et rivastigmine, mais aussi tacrine, velnacrine, métrifonate, physostigmine et eptastigmine). Certains auteurs considèrent qu'un effet d'une amplitude de 0,20 ET est cliniquement détectable (Rockwood et MacKnight, 2001). Selon des données d'évolution naturelle moyenne de déclin fonctionnel dans la maladie d'Alzheimer, des amplitudes d'effet de 0,10 ET correspondraient à prévenir 2 mois de déclin par an chez un patient type (Green et coll., 1993).

En pratique clinique quotidienne, un effet comparable est constaté. Sur un groupe de 229 sujets évalués à 3 et 6 mois après l'introduction d'un traitement par galantamine, entre 10 et 13 % des patients seulement se sont détériorés à 6 mois sur un des 4 items des IADL (Brodsky et coll., 2006).

Effet sur l'impression clinique globale

Selon la méta-analyse canadienne (Perras et coll., 2005), le fonctionnement global mesuré par le CDR-SB, la CIBIC-plus/CGIC (*Clinical Global Impression of Change*), la CGIC et la CGIC-plus, la GBS, et l'échelle de détérioration globale (GDS), est significativement meilleur en fin d'étude dans les groupes de patients traités comparativement à ceux ayant reçu un placebo. L'effet thérapeutique global est en faveur du traitement médicamenteux. S'agissant des scores à l'échelle CIBIC-plus/CGIC, le nombre nécessaire de patients à traiter (NNT) varie entre 5 et 8 pour obtenir un effet positif. Tous les IACHÉ ont montré un bénéfice sur le fonctionnement global (Blesa, 2004) qui allait jusqu'à 12 mois en double aveugle contre placebo avec le donépézil (Mohs et coll., 2001) et jusqu'à 18,5 mois avec la galantamine en ouvert après 6 mois de double aveugle contre placebo.

La méta-analyse *Cochrane*, en dichotomisant l'échelle CIBIC-plus sur 7 points (amélioration d'un côté et pas de changement ou aggravation de l'autre), montre un bénéfice significatif du traitement à 6 mois : 24 % des patients traités présentent une amélioration de leur fonctionnement global contre 17 % des patients sous placebo (OR=1,56 ; IC 95 % [1,32-1,85] $p < 0,00001$) (Birks, 2006). Cet effet est homogène pour les 3 médicaments.

En dichotomisant autrement (pas de changement ou amélioration d'un côté, aggravation de l'autre), 66 % des patients traités *versus* 51 % des patients sous placebo ont une amélioration de leur fonctionnement global (OR=1,84 ; IC 95 % [1,47-2,30] $p < 0,00001$). Une autre méta-analyse montre que le nombre de patients à traiter pour observer un patient ayant une amélioration globale était de 12 (IC 95 % [9-16]) pour les patients non-asiatiques et de 4 (IC 95 % [3-6]) dans les études japonaises (Lanctot et coll., 2003). Le nombre de patients traités pour un patient ayant un effet indésirable est de 12 (IC 95 % [10-18]) (Lanctot et coll., 2003). En utilisant la définition de la CGIC, le nombre de patients à traiter pour une stabilisation ou une amélioration chez un patient était de 7 (IC 95 % [6-9]) ; ce nombre était de 12 (IC 95 % [9-16]) pour une amélioration légère, et de 42 (IC 95 % [26-114]) pour une amélioration majeure.

En pratique clinique quotidienne, cet effet est retrouvé. Sur un groupe de 229 sujets évalués à 3 et 6 mois après l'introduction d'un traitement par galantamine, 86 % des patients étaient considérés comme « répondeurs » à 6 mois sur la CIBIC-plus (20 % inchangés, 26 % améliorés de façon minimale, 33 % de façon modérée et 7 % de façon majeure) (Brodaty et coll., 2006).

Effet sur le comportement

Une méta-analyse visant à quantifier l'efficacité des IACHÉ sur les items neuropsychiatriques et fonctionnels des essais randomisés en groupes parallèles ou croisés (*cross-over*), en double aveugle contre placebo, sur des patients ambulatoires aux stades légers à modérés et traités pendant au moins un mois, a été réalisée sur 16 études avec données « neuropsychiatriques », 18 avec données « fonctionnelles » et toutes réalisées entre 1966 et 2001 (Trinh et coll., 2003).

L'évaluation neuropsychiatrique a été faite avec la NPI dans 6 études, et l'ADAS-noncog dans 10 études. Comparativement au groupe placebo, les patients sous IACHÉ ont amélioré leur score sur la NPI de 1,72 points (IC 95 % [0,87-2,57]), ce qui est statistiquement significatif, et de 0,03 point sur l'ADAS-noncog (IC 95 % [0-0,05]), ce qui n'atteint pas le seuil de significativité statistique (en bonne concordance avec les données de la méta-analyse des essais de la tacrine de Qizilbash et coll., 1998). L'étude portait non seulement sur donépézil, galantamine et rivastigmine, mais également sur tacrine, velnacrine, métrifonate et physostigmine. Il est important de noter que l'ADAS-noncog est moins sensible que la NPI. Le score de NPI moyen à l'entrée dans l'étude variait de 9,2 à 13,9. L'étude *Cochrane* plus récente qui ne porte que sur les 3 IACHÉ disponibles (donépézil, rivastigmine, galantamine), a montré également un bénéfice moyen de 2,44 points à 6 mois (IC 95 % [-4,12 - -0,76]) du traitement par IACHÉ par rapport au placebo (Birks, 2006). Or, une amélioration du score de presque 2 points n'est pas négligeable à ce stade léger à modéré de la maladie (Trinh et coll., 2003). L'amplitude de l'effet des IACHÉ sur les symptômes psychiatriques

s'est avérée comparable à celle d'autres traitements psychotropes comme l'acide valproïque ou la rispéridone (Katz et coll., 1999 ; Porsteinsson et coll., 2001).

La progression de la maladie d'Alzheimer est associée à un risque élevé de symptômes psychotiques et d'agitation. Or, quand les symptômes apparaissent, ils tendent à se reproduire, ce qui rend très utile leur prévention. Un effet protecteur des troubles comportementaux a été montré avec les IACHÉ (Birks, 2006). Une stabilisation du score au NPI a été observée sous galantamine, alors que les scores comportementaux s'aggravaient sous placebo, ceci dans la maladie d'Alzheimer (Tariot et coll., 2000) et également dans la démence vasculaire ou mixte (Erkinjuntti et coll., 2003).

Avec le donépézil, une étude de 24 semaines en double aveugle contre placebo a montré une amélioration du score au NPI de 4,6 points par rapport à la ligne de base, alors que les patients sous placebo s'aggravaient en moyenne d'un point (Feldman et coll., 2001b). La différence – au total de plus de 5,6 points – entre traitement et placebo était hautement significative. Une autre étude réalisée auprès des aidants a rapporté que les patients sous donépézil étaient moins souvent traités par sédatifs, et avaient moins de troubles comportementaux que ceux ne recevant pas d'IACHÉ (Cummings et coll., 2000). Ces patients traités par donépézil étaient en particulier décrits comme moins menaçants, moins « destructeurs », faisant moins de choses embarrassantes, et réveillaient moins les aidants la nuit.

Une étude de 2 ans en ouvert avec la rivastigmine a montré aussi l'amélioration des scores au NPI par rapport à la ligne de base. Cette étude tendait à révéler que le bénéfice était plus important pour les patients traités le plus précocement (Rosler et coll., 1998).

L'extrême sensibilité aux neuroleptiques des patients ayant une démence à corps de Lewy (Ballard et coll., 1998) ou une démence fronto-temporale (Pijnenburg et coll., 2003) alors que de tels diagnostics peuvent ne pas avoir été posés, fait des IACHÉ des traitements de première intention.

Durée de tolérance et d'efficacité

Le suivi en ouvert des études initiales du donépézil en double aveugle contre placebo pendant 26 semaines, montre que les patients traités par 10 mg en continu depuis le début de l'étude gardent un bénéfice clinique jusqu'à 144 semaines (2,8 ans) par rapport aux patients traités seulement à l'issue du double aveugle (Doody et coll., 2001a). D'autres études ont montré que l'efficacité se maintenait pendant au moins 2 ans (Courtney et coll., 2004 ; Bullock et coll., 2005), et même 5 ans d'après les extensions en ouvert (Bullock et Dengiz, 2005). L'essai AD2000 (Courtney et coll., 2004), en double aveugle contre placebo pendant plus de 2 ans, a montré que le groupe traité par donépézil présentait en moyenne, par rapport au groupe sous placebo, un bénéfice de :

- 1 point sur une échelle d'activité de vie quotidienne en 60 points à partir de la 12^e semaine (IC 95 % [0,5-1,6] p=0,0004) ;
- 0,8 point (IC 95 % [0,5-1,2] p<0,0001) de MMSE (sur 30 points) ; le groupe donépézil améliorait le score au MMSE de 0,9 point entre la ligne de base et la 12^e semaine, alors que le score du groupe placebo ne changeait pas, puis les 2 groupes déclinaient de façon similaire. Le score était meilleur de 0,2 point sous 10 mg que sous 5 mg de donépézil ;
- 0,3 point de NPI (IC 95 % [-0,9-1,5] non significatif). L'aggravation était de 1,7 points moindre sous 10 mg que sous 5 mg de donépézil.

Effet sur la qualité de vie

Les analyses sur la qualité de vie mesurée par des entretiens avec les patients (QV-P) et des entretiens avec les soignants (QV-S) ont montré que les patients percevaient une nette amélioration de leur qualité de vie lorsqu'ils prenaient du donépézil à raison de 5 mg pendant 12 semaines, mais la différence n'était plus statistiquement significative à 24 semaines, et les soignants ne percevaient pas d'amélioration de la qualité de vie des patients (Perras et coll., 2005).

Impact sur le stress de l'aidant

Une étude portant sur le donépézil a montré que le stress de l'aidant mesuré par la *Caregiver Stress Scale* (CSS) et le temps consacré par l'aidant pour assister le patient étaient moindres dans le groupe traité que dans le groupe placebo (gain de 52 minutes/jour) (Feldman et coll., 2003). Une méta-analyse confirme que les IACHÉ ont un effet modéré sur le fardeau de l'aidant et le temps d'aide (Lingler et coll., 2005).

Comparaisons entre galantamine et donépézil

Deux études, l'une d'une durée de 12 semaines (Jones et coll., 2004) et l'autre d'un an (Wilcock et coll., 2003), ont comparé galantamine et donépézil. Les différences sur l'ADAS-Cog et la DAD étaient en faveur du donépézil à 12 semaines (Jones et coll., 2004) et, bien que non significative, la différence sur l'ADAS-Cog (11 items) et la DAD pour les activités de vie quotidienne était en faveur de la galantamine à 52 semaines (Wilcock et coll., 2003). Le donépézil est globalement mieux toléré en début de traitement.

Comparaisons entre rivastigmine et donépézil

Une étude de 12 semaines n'a pas révélé de différences significatives entre rivastigmine et donépézil (Wilkinson et coll., 2002). Toutefois, une analyse méthodologique a montré que cet essai comparatif ne répondait pas parfaitement aux standards requis (Hogan et coll., 2004). La comparaison en ouvert en pratique clinique n'est pas plus concluante (Aguglia et coll., 2004).

Une étude randomisée en double aveugle pendant 2 ans a montré que la rivastigmine entraînait davantage d'effets indésirables que le donépézil pendant la phase de titration puis les deux produits ne différaient plus (Bullock et coll., 2005). Les traitements avaient un effet comparable sur la cognition et le comportement. La rivastigmine avait un avantage significatif sur les mesures d'activités de vie quotidienne et le fonctionnement cognitif en analyse par intention de traiter (ITT-LOCF : *Intent To Treat – Last Observation Carried Forward*), mais cette différence n'était plus significative dans la population traitée. Dans les analyses secondaires, on notait que les patients avec un génotype BuChE wt/wl (exprimant pleinement l'activité de la butyryl-cholinestérase), ou âgés de moins de 75 ans, ou encore ayant des symptômes évocateurs de démence à corps de Lewy, bénéficiaient davantage du traitement par rivastigmine que par donépézil.

Le rapport Canadien (Perras et coll., 2005) souligne la difficulté de tirer des conclusions définitives du fait du manque d'uniformité des essais pour différents paramètres (échelles utilisées pour mesurer les résultats fonctionnels, présentation des résultats, définition de l'effet indésirable) et du biais de publication potentiel. Le rapport pose également la difficile question de l'efficacité à long terme de ces produits. Les essais cliniques nécessaires pour mettre en évidence un tel effet doivent considérer les problèmes éthiques liés au maintien de patients à long terme sous placebo, alors qu'un effet bénéfique a été démontré à court terme.

En résumé, les IChE ont montré une efficacité modeste, mais réelle, sur la cognition, la capacité fonctionnelle et les résultats globaux et cette classe pharmacologique possède également un impact sur le comportement, notamment l'apathie, les hallucinations, les symptômes dépressifs, l'agitation et l'anxiété. Même si les effets indésirables sont plus fréquents sous traitement que sous placebo, les IChE n'entraînent pas d'effets indésirables graves ni de décès. Les résultats se fondent sur des échelles critiquables tant en sensibilité qu'en pertinence (*face-validity*). Mesure-t-on bien la qualité de vie ? Le fardeau de l'aidant ? Par ailleurs, l'impact médico-économique n'est pas démontré.

Efficacité des IChE selon les stades

Même si l'efficacité des traitements a été montrée spécifiquement aux stades légers de la maladie d'Alzheimer (MMSE : 21-26 ; CDR : 0,5 ou 1) (Seltzer et coll., 2004), les troubles cognitifs légers (*Mild Cognitive Impairment*, MCI) ne représentent pas une indication des IChE (sous réserve de l'hétérogénéité étiologique probable des patients inclus dans les études de MCI jusqu'à présent). Les essais avec les 3 produits (donépézil, rivastigmine, galantamine) n'ont pas été probants. À l'issue de la première année de traitement, le nombre d'évolutions vers la démence était moindre sous donépézil que sous placebo, mais cette différence n'était plus significative à 3 ans de suivi (Petersen et coll., 2005).

Pour un MMSE moyen à 24 avant traitement, le donépézil améliore le score de 1,5 points à 6 mois et l'ADAS-Cog de plus de 2 points par rapport au placebo (Seltzer et coll., 2004). À ce stade léger, le MMSE est stable à 6 mois dans le groupe placebo et l'ADAS-Cog chute de plus d'un point. Les bénéfices fonctionnels et comportementaux du traitement se maintiennent même au stade sévère (Feldman et coll., 2001b ; Aupperle et coll., 2004 ; Winblad et coll., 2006a).

Une méta-analyse a étudié l'effet de la rivastigmine pendant 26 semaines chez les patients ayant participé à l'extension en ouvert de 4 études randomisées contre placebo selon leur progression rapide (≥ 4 points d'ADAS-Cog, $n=180$) ou lente (< 4 points, $n=337$) pendant la période sous placebo de 26 semaines (Farlow et coll., 2005). Elle a montré que les patients dont les fonctions cognitives se détérioraient plus rapidement, et donc avaient un score plus déficitaire à l'ADAS-Cog au moment de l'extension en ouvert de l'essai (39 points *versus* 21 points), bénéficiaient ensuite davantage du traitement que les patients s'étant peu détériorés (amélioration de $4,4 \pm 0,5$ *versus* $0,5 \pm 0,3$ points d'ADAS-Cog, $p=0,03$) à 26 semaines de traitement. Les analyses *post-hoc* ne montrent pas de différence d'efficacité selon les stades y compris dans les stades plus sévères (MMSE 5-12) (Feldman et coll., 2005).

Intérêt d'un traitement précoce

L'intérêt d'un traitement précoce a été montré pour les 3 IACHÉ. À l'issue d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo d'une durée de 6 mois, la mise sous traitement des patients initialement sous placebo ne leur permettait pas de rattraper les performances des sujets qui avaient déjà bénéficié du traitement au cours de ces 6 mois (Farlow et coll., 2000 ; Raskind et coll., 2000 ; Doody et coll., 2001a). Le même constat a été fait pour un groupe de patients ayant reçu le placebo pendant un an avant de commencer un traitement par donépézil en ouvert pendant 2 ans, comparativement au groupe ayant reçu le donépézil pendant les 3 années consécutives (Winblad et coll., 2006b). Une autre étude, en revanche, n'a pas montré d'évolution différente selon que les patients avaient reçu du donépézil ou le placebo durant 24 semaines de double aveugle suivies de 6 semaines d'interruption de traitement (Burns et coll., 2007).

Effet au long cours

La plupart des études ont une durée de 6 mois, durée recommandée par les agences pour mettre en évidence un effet symptomatique. Une fois l'efficacité démontrée, prolonger de telles études soulève des questions éthiques. Les études randomisées les plus longues, en double aveugle contre placebo, sur la tolérance et l'efficacité d'un IACHÉ ont duré un an (Mohs et coll., 2001 ; Winblad et coll., 2001) (figure 12.2). Le plus souvent, c'est l'extension en ouvert après une période de double aveugle contre placebo suivie

d'une interruption de 6 semaines qui suggère la poursuite du bénéfice du traitement. Dans un premier temps, il y a maintien de l'efficacité (stabilisation des fonctions cognitives) pendant les 24 semaines qui suivent (Burns et coll., 2007). Puis, dans un second temps, le déclin du MMSE ou de l'ADAS-Cog est inférieur à ce qui était attendu : 3,7 points (Doody et coll., 2001a) à 5 points (Burns et coll., 2007) d'ADAS-Cog/an pendant 3 ans avec le donépézil ; 3,4 points par an pendant 3 ans avec la galantamine (Raskind et coll., 2004). Le score au MMSE n'a diminué que de 8,3 points en 5 ans (1,66 points/an) sous rivastigmine (Small et coll., 2005).

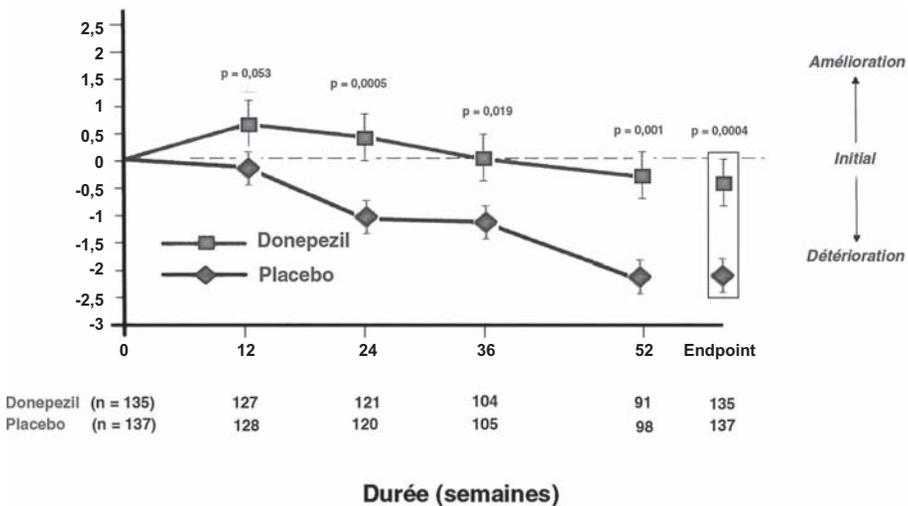


Figure 12.2 : Bénéfice thérapeutique maintenu à 1 an du donépézil (cognition et échelle fonctionnelle) (d'après Winblad et coll., 2001)

Une étude observationnelle sur la tacrine (Michel et coll., 2001) a montré qu'avec ce traitement le déclin annuel moyen du MMSE était <2 points, ce qui permet de projeter un gain de 2,5 points pour les patients après 2 ans de traitement, par rapport aux patients non traités dont la perte annuelle est de 3-4 points (Salmon et coll., 1990). La pente évolutive des patients au stade léger de maladie d'Alzheimer (MMSE>24) est plus faible (0,1 point/an chez les patients traités et 1,7 points/an chez les non traités) que celle des patients au stade modéré (11<MMSE<24) et des patients au stade sévère (MMSE<11). Le gain au MMSE était de 2,6 points après un an de traitement chez les patients au stade sévère, et ce gain n'était équivalent qu'après 2 ans de traitement chez les patients au stade modéré, ce qui plaide pour la poursuite du traitement même au stade avancé de la maladie.

298 Une étude en ouvert du suivi pendant 5 ans des patients ayant participé aux études initiales avec le donépézil a montré que pendant les 6-9 premiers

mois, le groupe traité présentait une amélioration des performances puis une dégradation progressive, mais cette dernière était moindre que celle de patients non traités. L'étude a aussi confirmé la bonne tolérance du traitement (Rogers et coll., 2000). Le même constat a été fait avec la rivastigmine après 5 ans de suivi (Small et coll., 2005).

Certains arguments en faveur d'une action neuroprotectrice des IACHé (contre la toxicité du glutamate et les lésions liées à des phénomènes ischémiques) sont explorés (Akaike, 2006).

À l'inverse, les traitements anticholinergiques ont un effet néfaste sur la progression de la maladie ; à 2 ans, les scores au MMSE des patients recevant un traitement anticholinergique étaient significativement plus bas que ceux des patients non traités (Lu et Tune, 2003). De même, la prise de traitements anti-muscariniques a été associée à la présence de lésions de type Alzheimer (plaques amyloïdes et dégénérescences neurofibrillaires) dans le cerveau des patients parkinsoniens (Perry et coll., 2003), l'association d'un IACHé et de traitements anticholinergiques est encore fréquente chez les sujets âgés déments (Roe et coll., 2002).

Impact sur l'entrée en institution

Un étude avait rapporté que le risque d'entrée en institution des patients traités par tacrine était 2 à 3 fois plus faible que celui des patients recevant un placebo (Knopman et coll., 1996). La réponse au traitement à 6 puis 12 mois était un facteur prédicteur du délai d'entrée en institution (Wallin et coll., 2004).

Un groupe de 135 patients traités par IACHé suivis pendant 3 ans et sélectionnés à partir d'une base de données constituée entre 1983 et 1999 a été comparé à un groupe témoin non traité. La survenue d'événements comme le décès, un seuil particulier aux IADL, un score MMSE < 9 ou l'entrée en institution, était plus rapide chez les patients non traités. Toutefois après ajustement, seule l'entrée en institution restait significativement moindre chez les patients traités et le nombre de décès tendait à être significativement plus bas ($p=0,07$). Après 3 ans de suivi, le risque d'entrée en institution passait de 40 % chez les patients non traités à 6 % chez les sujets traités (RR=0,33 ; IC 95 % [0,57-0,70]). Dans cette étude, les patients non traités présentaient une perte de 4 points au MMSE en 1 an (*versus* 2,4 pour les patients sous IACHé) et prenaient davantage de traitements antipsychotiques. Les auteurs précisent que ce type d'étude ne sera plus possible en raison d'un nombre de plus en plus élevé de patients souhaitant bénéficier d'un traitement (Lopez et coll., 2002).

Le rapport canadien de 2005 (Perras et coll., 2005) n'avait trouvé que 3 essais cliniques ayant pris en compte le taux d'entrée en institution, lequel n'était pas significativement différent entre les groupes traités par donépézil et ceux recevant le placebo. Toutefois, une étude observationnelle plus

récente portant sur une cohorte et en appariant les sujets traités et non traités a montré que les patients traités au long cours par un IACHÉ et suivis pendant 2 ans, avaient un risque moindre d'entrer en institution (RR=0,095 ; IC 95 % [0,03-0,30]) (Lopez et coll., 2005). L'observation jusqu'à 8 ans des patients inclus dans 3 essais de phase II et III randomisés contre placebo testant le donépézil, à qui l'on a proposé ensuite d'être traités en ouvert, a montré que les patients jamais traités entraient en institution en moyenne 17,5 mois plus tôt que ceux ayant reçu au minimum 5 mg de donépézil pendant au moins 36-48 semaines, avec un effet dose et durée de traitement (Geldmacher et coll., 2003). L'entrée en institution pourrait être différée au moins de façon temporaire par les IACHÉ puisque la différence entre patients traités et non traités était significative jusqu'à 24 mois mais plus après 36 mois (Becker et coll., 2006).

Impact des IACHÉ sur la survie

Une étude rétrospective (1992-1996) portant sur 1 449 patients traités par tacrine et 6 119 patients non traités, vivant en institution dans 5 états des États-Unis, avait montré que la mortalité était plus faible chez les patients traités (OR=0,85 ; IC 95 % [0,77-0,93] après prise en compte des facteurs de confusion potentiels) (Ott et Lapane, 2002). Cela représentait environ 6 mois de survie supplémentaire pour 3 ans de traitement. À l'entrée dans l'étude, les patients sous tacrine avaient un niveau d'autonomie supérieur aux patients non traités, alors que le niveau des fonctions cognitives était comparable.

Mémantine

Deux études multicentriques randomisées en double aveugle contre placebo ont permis l'autorisation de mise sur le marché de la mémantine. La première (Winblad et Poritis, 1999), conduite en Suède chez 166 patients institutionnalisés dont le MMSE était inférieur à 10 et la démence soit de type Alzheimer soit de type vasculaire ou mixte, a montré que l'impression clinique du médecin et les scores aux échelles comportementales et fonctionnelles (remplies par l'infirmière) s'amélioraient significativement chez les patients traités par rapport à ceux sous placebo. La seconde étude (Reisberg et coll., 2003) menée aux États-Unis et portant sur 252 patients ambulatoires ayant un MMSE<15, pendant 28 semaines avec une prolongation en ouvert de 24 semaines, a montré une amélioration de l'impression clinique, une moindre dégradation à l'échelle fonctionnelle et un moindre temps d'aide nécessaire dans le groupe traité que dans le groupe placebo. La différence n'était pas significative pour les critères secondaires cognitifs et comportementaux, mais moins de patients traités sont entrés en institution (1 versus 5 ; p=0,05). Le nombre de patients à traiter pour observer au moins une stabilisation de la CIBIC-plus à 6 mois était de 6 (IC 95 % [3-15]).

En reprenant les 2 études, le nombre de patients à traiter est de 7 pour le critère cognitif, et de 4 et 8 pour les activités de vie quotidienne (Livingston et Katona, 2004).

L'analyse *Cochrane* (McShane et coll., 2006) a repris les études publiées et non publiées et a montré qu'aux stades modérés à sévères, la mémantine apportait un bénéfice de 2,97 points (IC 95 % [1,68-4,26] $p < 0,00001$) à la *Severe Impairment Battery* (SIB), une échelle en 60 points destinée à évaluer la cognition des patients à un stade sévère (Schmitt et coll., 1997). À ce stade, la mémantine apporte aussi un bénéfice fonctionnel de 1,27 points (IC 95 % [0,44-2,09] $p = 0,003$) à l'échelle *ADCS-severe* en 54 points, un bénéfice comportemental de 2,76 points (IC 95 % [0,88-4,63] $p = 0,004$) à la NPI sur 144 points, et un avantage sur l'impression globale de changement de 0,28 point sur 7 (IC 95 % [0,15-0,41] $p < 0,0001$). Les patients traités par mémantine ont un risque un peu plus faible de développer une agitation (OR=0,78 ; IC 95 % [0,61-0,99] $p = 0,04$). Aux stades légers à modérés, les effets n'étaient pas concluants.

Une étude plus récente a cependant montré un bénéfice de la mémantine sur la cognition, le fonctionnement global et le comportement chez des patients aux stades légers à modérés de la maladie (Peskind et coll., 2006).

Intérêt et inconvénients des différentes pharmacothérapies

Le donépézil et la galantamine sont métabolisés au niveau hépatique par le cytochrome P450 (enzymes CYP3A4 et 2D6). De ce fait, les traitements comme la fluoxétine, la paroxétine, la fluvoxamine (utilisés pour traiter les symptômes comportementaux de la maladie d'Alzheimer), ou l'érythromycine (un antibiotique) inhibent ce métabolisme, alors que les inducteurs enzymatiques le favorisent et diminuent la concentration des médicaments. Il n'y a pas d'interaction médicamenteuse avec la rivastigmine qui n'est pas métabolisée dans le foie.

La prise du traitement en même temps que la prise alimentaire est recommandée pour la galantamine et la rivastigmine.

Les effets indésirables ont été plus fréquemment documentés dans les groupes traités par IChE que dans les groupes sous placebo, notamment diarrhée, étourdissements, céphalées, nausées, vomissements, pertes de poids et anorexie. L'anorexie n'est pas confirmée dans les études en ouvert (étude REAL-FR) (Gillette-Guyonnet et coll., 2005). Seule l'utilisation de galantamine et de rivastigmine (avant les nouvelles galéniques) était associée à un nombre plus élevé de sorties d'essais. La différence entre les produits n'est significative que pour la rivastigmine par rapport au donépézil, avec un

nombre plus important de nausées et de vomissements. En revanche, il n'a pas été signalé d'agitation ni de perte de poids pour la rivastigmine. Il n'y a pas de différence entre les 3 IACHÉ pour le nombre d'effets indésirables graves et aucune différence des taux de décès associés à l'un ou l'autre des médicaments. Il n'y a pas de réactions croisées entre les médicaments et l'un peut remplacer l'autre si des effets indésirables surviennent, avec une chance de meilleure tolérance le cas échéant. Des études en ouvert ont montré l'intérêt du remplacement d'un IACHÉ considéré comme peu ou pas efficace par un autre, notamment d'un IACHÉ pur contre la rivastigmine qui a un effet anti-butrylcholinestérase (Auriacombe et coll., 2002 ; Bartorelli et coll., 2005 ; Gauthier et coll., 2006).

Les précautions d'emploi sont liées à un effet vagotonique attendu, et comportent les affections gastro-intestinales, le bronchospasme et la rétention urinaire. Les traitements bradycardisants sont à utiliser avec prudence. Il n'y a pas de contre-indications (en dehors de l'allaitement et la sensibilité à un des constituants) mais des précautions d'emploi.

Le coût du traitement journalier est autour de 3 €. Une analyse médico-économique a montré que si l'impact du donépézil dépassait 2 ans, le modèle prédisait que dans la maladie d'Alzheimer au stade « léger », le coût du traitement serait amorti (Neumann et coll., 1999). Toutefois, les études coût-efficacité en pratique clinique n'apparaissent pas concluantes.

Pour la mémantine, les effets indésirables ne sont pas significativement plus fréquents que ceux du placebo. En revanche, des effets indésirables ont été relevés dans d'autres indications que la maladie d'Alzheimer comme l'exacerbation des hallucinations et de l'agitation dans la démence à corps de Lewy (Menendez-Gonzalez et coll., 2005 ; Ridha et coll., 2005). Le coût du traitement journalier est d'environ 3,5 €.

Ces traitements, outre leur effet symptomatique, ont modifié l'image de la maladie qui n'est plus une fatalité contre laquelle on ne peut rien faire. Grâce aux médicaments, le diagnostic, encore trop tardif, est posé plus souvent et plus tôt qu'autrefois. Ils concourent à l'investissement des médecins dans la connaissance de la maladie et la prise en charge des patients. Ils sont le support d'une prise en charge globale et d'une organisation des soins. Ils préparent le terrain pour l'arrivée des traitements futurs, indispensables à la résolution du problème de santé publique qu'est devenue la maladie d'Alzheimer.

Critères de choix des traitements

En France, il est actuellement recommandé d'utiliser un IACHÉ en cas de maladie d'Alzheimer probable aux stades légers à modérés (MMSE compris entre 10 et 26). Au stade modéré, dès que le MMSE atteint un score de 19,

la mémantine peut être utilisée, en association à un IACHe, ou seule en cas d'intolérance aux IACHe.

Les études plaident en faveur d'un traitement précoce (Farlow et coll., 2000 ; Raskind et coll., 2000 ; Doody et coll., 2001a).

Concernant la bithérapie, il n'est pas recommandé d'arrêter l'IACHe avant de prescrire la mémantine (sauf en cas d'intolérance de la classe), et il existe une zone de chevauchement des indications pour un score au MMSE inférieur à 20. La tolérance de l'association est bonne (Hartmann et Mobius, 2003). L'effet potentialisateur de la mémantine sur un IACHe a été montré avec le donépézil en double aveugle contre placebo (6 mois) (Tariot et coll., 2004) et la rivastigmine en ouvert sur 3 mois (Riepe et coll., 2007) ou 6 mois (Dantoine et coll., 2005). La mémantine chez des patients traités par donépézil aurait un effet favorable sur les symptômes comportementaux (Cummings et coll., 2006).

Deux IACHe ont une indication élargie : le résumé des caractéristiques du produit précise que l'effet symptomatique de la galantamine est maintenu dans la maladie d'Alzheimer associée à une maladie cardiovasculaire et la rivastigmine est indiquée pour les démences associées à la maladie de Parkinson.

Il n'y a pas de limitation pour l'âge. La plupart des études n'ont pas restreint sur l'âge les inclusions des patients mais parfois sur les pathologies pouvant interférer. Une étude a analysé l'efficacité et la tolérance du donépézil chez 208 personnes âgées en moyenne de plus de 85 ans (64-102 ans), avec un MMSE initial à 14, vivant en maison de retraite (27 centres) et présentant de nombreuses comorbidités et traitements concomitants. Cette étude a confirmé l'efficacité du donépézil sur des critères comme la CDR et le MMSE dont les scores se maintenaient même chez les patients les plus âgés (Tariot et coll., 2001). De même, l'impact des traitements sur la charge de l'aidant plaide en faveur de son utilisation en établissements pour personnes âgées (Brangman, 2003).

Le *National Institute for Clinical Excellence* (NICE) du Royaume-Uni a recommandé en janvier 2001 l'utilisation des IACHe pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer aux stades légers à modérés et leur maintien tant qu'il y a un bénéfice clinique. En 2006, les recommandations ont été restreintes à un stade modéré. Le NICE a remis en cause le bénéfice médico-économique des IACHe en se fondant sur l'étude AD2000 (Courtney et coll., 2004) qui visait à comparer en double aveugle contre placebo l'efficacité du donépézil sur la dépendance (échelle BADLS, *Bristol ADL*), les troubles psycho-comportementaux (échelle NPI), le bien-être psychologique de l'aidant (échelle GHQ-30, en 30 points) et le délai d'entrée en institution sur 4 ans. Le coût d'un an de traitement serait équivalent au coût de 4 semaines d'institutionnalisation. Cette étude AD2000 n'a pas montré de bénéfice médico-économique mais, en dépit de ses nombreux problèmes

méthodologiques (biais de sélection, taille de l'échantillon très largement insuffisante, période de *wash-out* non justifiée...), a confirmé l'efficacité du médicament sur la cognition.

The Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology recommande les IChE comme le traitement symptomatique de première ligne de la maladie d'Alzheimer (Doody et coll., 2001b).

Indications de l'arrêt de traitement

Dans les mentions légales des IChE, il est indiqué que le traitement doit être maintenu tant qu'il existe un bénéfice clinique, ce qui suppose d'évaluer régulièrement les patients. C'est ce qui est recommandé par le consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère, qui stipule que l'entrée en institution ne justifie pas l'arrêt du traitement (Vellas et coll., 2005). Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt du traitement mais une réduction progressive de l'efficacité qui est documentée pour le donépézil (figure 12.3) : l'impact du *wash-out* à la fin d'un essai thérapeutique randomisé de 6 mois, en double aveugle, a montré que l'efficacité symptomatique disparaissait après 6 semaines d'arrêt de traitement (Rogers et coll., 1998).

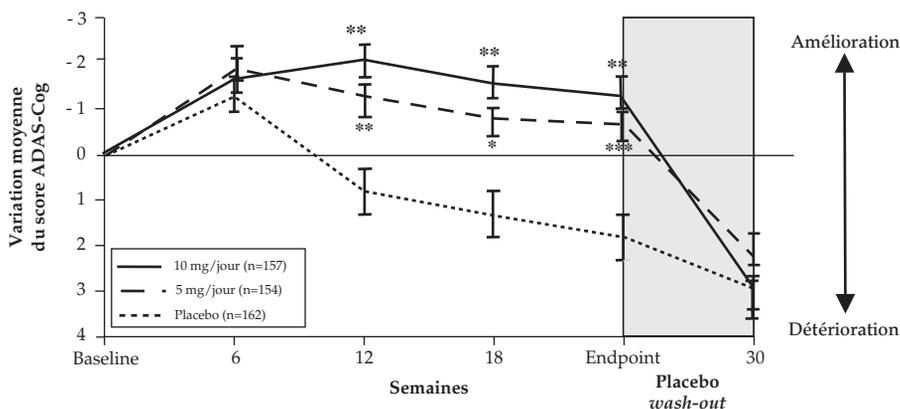


Figure 12.3 : Effets de l'arrêt du donépézil sur la cognition dans les stades légers à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer (d'après Rogers et coll., 1998)

* $p < 0,0012$; ** $p < 0,0007$; *** $p < 0,0001$ vs placebo

304 L'arrêt brutal d'un IChE (donépézil, rivastigmine ou galantamine) chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer s'accompagne d'un déclin cognitif,

dans les 6-7 semaines suivantes, significativement plus sévère qu'après l'arrêt de tout autre psychotrope (3,41 points d'ADAS-Cog *versus* 1,17 points, $p=0,0007$; -1,14 points de MMSE *versus* -0,06 point, $p=0,032$) (Rainer et coll., 2001). Dans cette étude, la perte pouvait aller jusqu'à 8 points d'ADAS-Cog après l'arrêt de l'IChE, et ne dépassait jamais 4 points après l'arrêt de tout autre psychotrope. Cet effet était indépendant du genre, de l'atrophie cérébrale et du génotype de l'APOE.

Il est recommandé d'arrêter ces traitements quand l'état du patient, en raison de sa maladie, devient très sévère (MMSE<3) (Vellas et coll., 2005).

Le NICE recommande de ne continuer le traitement que si le MMSE augmente ou ne diminue pas 2 à 4 mois après avoir atteint la dose efficace. La définition du manque d'efficacité d'un traitement est délicate, puisque la maladie est évolutive et la progression variable d'un patient à l'autre (Blennow et coll., 2006). L'absence d'amélioration ne signifie pas que le traitement n'est pas efficace (figure 12.4).

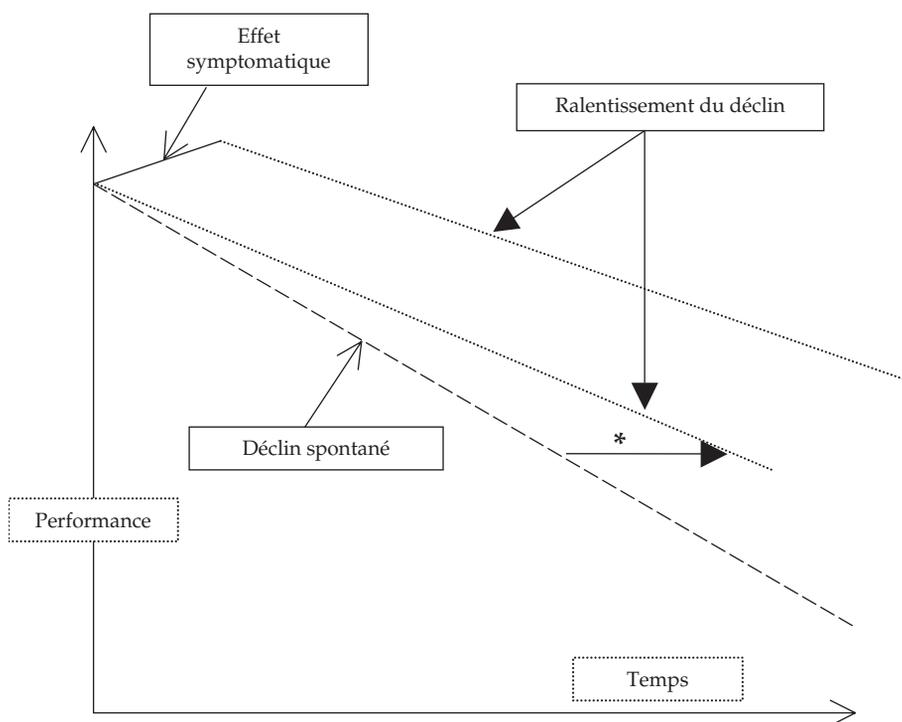


Figure 12.4 : Objectif des thérapeutiques

* La flèche horizontale représente le gain sur le temps pour atteindre un seuil de démence donné

Autres traitements

D'autres traitements pharmacologiques ont été proposés et certains d'entre eux sont en cours d'évaluation.

Autres cholinergiques

D'autres approches thérapeutiques visant à augmenter le niveau cholinergique cérébral comprenant précurseurs de l'acétylcholine, agonistes muscariniques et nicotiniques ont été tentées sans succès. Certains médicaments sont toutefois en développement, comme d'autres IChE ayant potentiellement une plus grande et plus longue efficacité et présentant moins d'effets indésirables.

Antioxydants

Contrairement à d'autres pays (notamment d'Europe : Allemagne, Autriche, Belgique, Estonie, Hongrie, République Tchèque, Roumanie...), l'extrait de *Ginkgo Biloba* (EGb761) n'est pas indiqué dans la maladie d'Alzheimer en France. Ce produit a des propriétés intéressantes à la fois neuroprotectrices, vasculaires, sur la synthèse des neurotransmetteurs et la plasticité neuronale. Il a montré un effet comparable aux IChE sur l'ADAS-Cog (Le Bars et coll., 1997). La revue *Cochrane* 2005 montre que c'est un traitement sans effet indésirable notable avec un effet prometteur sur la cognition, le fonctionnement et l'humeur, mais les conclusions sont tempérées par le fait que beaucoup d'études sont anciennes et n'ont pas le standard méthodologique requis. Un essai thérapeutique récent a comparé l'efficacité de l'EGb761 (160 mg), le donépézil (5 mg) et le placebo, pendant 24 semaines, sur le *Syndrom Kurz test* et le MMSE. Il n'y avait pas de différence significative entre donépézil et EGb761, qui tous deux montraient une efficacité supérieure au placebo (Mazza et coll., 2006). L'efficacité de l'EGb761 semble meilleure aux stades les plus légers de la pathologie (Le Bars et coll., 2002).

Ce produit est en cours d'évaluation dans la prévention de la maladie d'Alzheimer chez les patients ayant une plainte mnésique : étude GEM aux États-Unis (DeKosky et coll., 2006) et GuidAGE en France (Vellas et coll., 2006).

Un inhibiteur de la mono amine oxydase (MAO-B), antioxydant, la sélégiline (L-deprenyl), a montré un ralentissement de la progression de la maladie d'Alzheimer, tout comme l'alpha-tocophérol, un isoforme de la vitamine E (Sano et coll., 1997). La revue *Cochrane* 2003 conclut que la sélégiline (Birks et Flicker, 2003), bien que sans effet indésirable notable, n'a pas

apporté les espoirs escomptés, quels que soient le domaine étudié, la durée de traitement (allant jusqu'à 69 semaines), et même le stade d'évolution puisque aucun effet n'a été montré dans le MCI (Petersen et coll., 2005). Des doses élevées de vitamine E (>400 UI/j) pourraient être associées à une augmentation de mortalité, toutes causes confondues, d'après une méta-analyse de plus de 135 000 patients (Miller et coll., 2005). D'autres IMAO-B ont été expérimentés, mais le développement du lazabémide, le plus avancé, a été interrompu.

Neuroprotecteurs et agents neurotrophiques

Les développements de la propentofylline et de l'idébénone ont été interrompus, malgré des résultats prometteurs (Marcusson et coll., 1997 ; Gutzmann et Hadler, 1998). D'autres agents de cette classe sont en cours d'évaluation.

Anti-inflammatoires

Ces traitements ont été évalués en raison du processus inflammatoire cérébral observé dans la maladie d'Alzheimer et des études épidémiologiques suggérant un effet protecteur des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) (Stewart et coll., 1997). Les essais thérapeutiques (y compris avec les anti-COX-2) n'ont pas montré de bénéfices mais des effets indésirables importants.

En conclusion, les traitements disponibles actuellement sont relativement récents (la plupart ont moins de 10 ans d'utilisation), sont bien tolérés, et leurs effets indésirables sont connus compte tenu de l'effet cholinergique. Leur efficacité est modeste mais réelle et statistiquement significative comme l'ont montré de façon récurrente et concordante les essais randomisés et contrôlés en double aveugle contre placebo. Les IACHÉ ont un effet « classe » et sont d'efficacité globalement comparable entre eux. Cette efficacité est perceptible par les prescripteurs ayant l'habitude de suivre des patients déments, et souvent par les patients et leurs familles à condition qu'ils n'attendent pas de guérison et soient prévenus que l'objectif est de stabiliser les troubles, si possible de les améliorer un peu, et surtout de différer la perte d'autonomie. Toutefois, le fossé entre la pratique et les résultats des essais randomisés, constaté dès les premières années de mise sur le marché des traitements, n'est pas comblé (Frisoni, 2001). Une plus grande efficacité est bien sûr attendue des traitements actuellement en cours d'expérimentation et des futurs médicaments issus de la recherche.

BIBLIOGRAPHIE

AGUGLIA E, ONOR ML, SAINA M, MASO E. An open-label, comparative study of rivastigmine, donepezil and galantamine in a real-word setting. *Curr Med Res Opin* 2004, **20** : 1747-1752

AKAIKE A. Preclinical evidence of neuroprotection by cholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : S8-S11

AUPPERLE PM, KOUMARAS B, CHEN M, RABINOWICZ A, MIRSKI D. Long-term effects of rivastigmine treatment on neuropsychiatric and behavioral disturbances in nursing home residents with moderate to severe Alzheimer's disease: results of a 52-week open-label study. *Curr Med Res Opin* 2004, **20** : 1605-1612

AURIACOMBE S, PERE J-J, LORIA-KANZA Y, VELLAS B. Efficacy and safety of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease who failed to benefit from treatment with donepezil. *Curr Med Res Opin* 2002, **18** : 129-138

BALLARD C, GRACE JB, MCKEITH I, HOLMES C. Neuroleptic sensitivity in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Lancet* 1998, **351** : 1032-1033

BARTORELLI L, GIRALDI C, SACCARDO M, CAMMARATA S, BOTTINI G, et coll. Effects of switching from an AChE inhibitor to a dual AChE-BuChE inhibitor in patients with Alzheimer's disease. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 1809-1818

BECKER M, ANDEL R, ROHRER L, BANKS SM. The effect of cholinesterase inhibitors on risk of nursing home placement among medicaid beneficiaries with dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2006, **20** : 147-152

BEHL P, LANCTOT KL, STREINER DL, GUIMONT I, BLACK SE. Cholinesterase inhibitors slow decline in executive functions, rather than memory, in Alzheimer's disease: a 1-year observational study in the Sunnybrook Dementia Cohort. *Current Alzheimer Research* 2006, **3** : 147-156

BIRKS J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **1** : CD005593

BIRKS J, FLICKER L. Selegiline for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, **1** : CD000442

BLENNOW K, DE LEON MJ, ZETTERBERG H. Alzheimer's disease. *Lancet* 2006, **368** : 387-403

BLESA R. Noncognitive symptoms and long-term treatment expectations for Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, **18** : S9-S16

BOWEN DM, SMITH CB, WHITE P, DAVISON AN. Neurotransmitter-related enzymes and indices of hypoxia in senile dementia and other abiotrophies. *Brain* 1976, **99** : 459-496

BRANGMAN SA. Long-term cholinesterase inhibitor therapy for Alzheimer's disease: implications for long-term care. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2003, **18** : 79-84

BRODATY H, WOODWARD M, KARYN B, BARNES N, ALLEN G, et coll. A naturalistic study of galantamine for Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006, **20** : 935-943

BULLOCK R, DENGIZ A. Cognitive performance in patients with Alzheimer's disease receiving cholinesterase inhibitors for up to 5 years. *Int J Clin Pract* 2005, **59** : 817-822

BULLOCK R, TOUCHON J, BERGMAN H, GAMBINA G, YUNSHENG H, et coll. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 1317-1327

BURNS A, GAUTHIER S, PERDOMO C. Efficacy and safety of donepezil over 3 years: an open-label, multicentre study in patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007. Epub ahead of print

CLARK CM, SHEPPARD L, FILLENBAUM GG, GALASKO D, MORRIS JC, et coll. Variability in annual Mini-Mental State Examination score in patients with probable Alzheimer disease. *Arch Neurol* 1999, **56** : 857-862

COURTNEY C, FARRELL D, GRAY R, HILLS R, LYNCH L, et coll. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004, **363** : 2105-2115

CUMMINGS JL, DONOHUE JA, BROOKS RL. The relationship between donepezil and behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2000, **8** : 134-140

CUMMINGS JL, SCHNEIDER E, TARIOT PN, GRAHAM SM, MEMANTINE MEM-MD-02 STUDY GROUP. Behavioral effects of memantine in Alzheimer disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006, **67** : 57-63

DANTOINE T, AURIACOMBE S, SARAZIN M, BECKER H, PERE J-J, et coll. Rivastigmine monotherapy and combination therapy with memantine in patients with moderately severe Alzheimer's disease who failed to benefit from previous cholinesterase inhibitor treatment. *Int J Clin Pract* 2005, **60** : 110-118

DAVIES P, MALONEY AJ. Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease. *Lancet* 1976, **2** : 1403

DAVIS KL, THAL LJ, GAMZU ER, DAVIS CS, WOOLSON RF, et coll. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. The Tacrine Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1992, **327** : 1253-1259

DEKOSKY ST, FITZPATRICK A, IVES DG, SAXTON J, WILLIAMSON J, et coll. The Ginkgo Evaluation of Memory (GEM) study: design and baseline data of a randomized trial of Ginkgo biloba extract in prevention of dementia. *Contemp Clin Trials* 2006, **27** : 238-253

DOODY RS, GELDMACHER DS, GORDON B, PERDOMO CA, PRATT RD, et coll. Open-label, multicenter, phase 3 extension study of the safety and efficacy of donepezil in patients with Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001a, **58** : 427-433

DOODY RS, STEVENS JC, BECK C, DUBINSKY RM, KAYE JA, et coll. Practice parameter: management of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001b, **56** : 1154-1166

ERKINJUNTTI T, KURZ A, SMALL GW, BULLOCK R, LILJENFELD S, et coll. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia. *Clin Ther* 2003, **25** : 1765-1782

FARLOW M, GRACON SI, HERSHEY LA, LEWIS KW, SADOWSKY CH, et coll. A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *J Am Med Assoc* 1992, **268** : 2523-2529

FARLOW M, ANAND R, MESSINA JJ, HARTMAN R, VEACH J. A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 2000, **44** : 236-241

FARLOW MR, SMALL GW, QUARG P, ANDREAS K. Efficacy of rivastigmine in Alzheimer's disease patients with rapid disease progression: results of a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, **20** : 192-197

FELDMAN H, SAUTER A, DONALD A, GÉLINAS I, GAUTHIER S, et coll. The disability assessment for dementia scale: a 12-month study of functional ability in mild to moderate severity Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001a, **15** : 89-95

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, SUBBIAH P, et coll. A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology* 2001b, **57** : 613-620

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, EMIR B, et coll. Efficacy of donepezil on maintenance of activities of daily living in patients with moderate to severe Alzheimer's disease and the effect of caregiver burden. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 737-744

FELDMAN H, GAUTHIER S, HECKER J, VELLAS B, XU Y, et coll. Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: a subgroup analysis from a randomized placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005, **20** : 559-569

FRISONI GB. Treatment of Alzheimer's disease with acetylcholinesterase inhibitors: bridging the gap between evidence and practice. *J Neurol* 2001, **248** : 551-557

GALLEZ C. La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS), 2005 : 256p

GAUTHIER S. Do we have treatment for Alzheimer disease? Yes. *Arch Neurol* 1999, **56** : 738-739

GAUTHIER S, JUBY A, MORELLI L, REHEL B, SCHECTER R, et coll. A large, naturalistic, community-based study of rivastigmine in mild-to-moderate AD: the EXTEND Study. *Curr Med Res Opin* 2006, **22** : 2251-2265

GELDMACHER DS, PROVENZANO G, MCRAE T, MASTEY V, IENI JR. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003, **51** : 937-944

GILLETTE-GUYONNET S, CORTES F, CANTET C, VELLAS B, REAL.FR GROUP. Long-term cholinergic treatment is not associated with greater risk of weight loss during Alzheimer's disease: data from the French REAL.FR cohort. *J Nutr Health Aging* 2005, **9** : 69-73

GILLETTE-GUYONNET S, ANDRIEU S, CORTES F, NOURHASHEMI F, CANTET C, et coll. Outcome of Alzheimer's disease: potential impact of cholinesterase inhibitors.

GREEN CR, MOHS RC, SCHMEIDLER J, ARYAN M, DAVIS KL. Functional decline in Alzheimer's disease: a longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 1993, **41** : 654-661

GRUNDMAN M, THAL LJ. Trial designs. In : Pharmacotherapy of Alzheimer's disease. GAUTHIER S (ed). Martin Dunitz, London, 1998 : 43-56

GUTZMANN H, HADLER D. Sustained efficacy and safety of idebenone in the treatment of Alzheimer's disease: update on a 2-year double-blind multicentre study. *J Neural Transm Suppl* 1998, **54** : 301-310

HARTMANN S, MOBIUS HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2003, **18** : 81-85

HELMER C, ANDRIEU S, PERES K, ORGOGOZO J-M, VELLAS B, et coll. Predictive value of 6-month decline in ADAS-Cog for survival without severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007, **23** : 168-174

HELMES E, MERSKEY H, FOX H, FRY RN, BOWLER JV, et coll. Pattern of deterioration in senile dementia of the Alzheimer type. *Arch Neurol* 1995, **52** : 306-310

HOGAN DB, GOLDLIST B, NAGLIE G, PATTERSON C. Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 622-626

JOHANNSEN P, SALMON E, HAMPEL H, XU Y, RICHARDSON S, et coll. Assessing therapeutic efficacy in progressive disease: a study of donepezil in Alzheimer's disease. *CNS Drugs* 2006, **20** : 311-325

JONES RW, SOININEN H, HAGER K, AARSLAND D, PASSMORE P, et coll. A multinational, randomised, 12-week study comparing the effects of donepezil and galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 56-67

KAPAKI E, PARASKEVAS GP. The cognitive effects of cholinestrase inhibitor treatment in every-day practice. *Curr Med Res Opin* 2005, **21** : 871-875

KATZ IR, JESTE DV, MINTZER JE, CLYDE C, NAPOLITANO J, et coll. Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group. *J Clin Psychiat* 1999, **60** : 107-115

KNOPMAN D, SCHNEIDER L, DAVIS KL, TALWALKER S, SMITH F, et coll. Long-term tacrine (Cognex) treatment: effects on nursing home placement and mortality, Tacine Study Group. *Neurology* 1996, **47** : 166-177

LANCTOT KL, HERRMANN N, YAU KK, KHAN LR, LIU BA, et coll. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *Can Med Assoc J* 2003, **169** : 557-564

LE BARS PL, KATZ MM, BERMAN N, ITIL TM, FREEDMAN AM, et coll. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGb Study Group. *J Am Med Assoc* 1997, **278** : 1327-1332

LE BARS PL, VELASCO FM, FERGUSON JM, DESSAIN EC, KIESER M. Influence of the severity of cognitive impairment on the effect of the Ginkgo biloba extract EGb761 in Alzheimer's disease. *Pharmacopsychiatry* 2002, **45** : 19-26

LINGLER JH, MARTIRE LM, SCHULZ R. Caregiver-specific outcomes in antideementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 983-990

LIVINGSTON G, KATONA C. How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000, **15** : 2003-2207

LIVINGSTON G, KATONA C. The place of memantine in the treatment of Alzheimer's disease: a number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004, **19** : 919-925

LOPEZ OL, BECKER JT, WISNIEWSKI S, SAXTON J, KAUFER DI, et coll. Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002, **72** : 310-314

LOPEZ OL, BECKER JT, SAXTON J, SWEET RA, KLUNK W, et coll. Alteration of a clinically meaningful outcome in the natural history of Alzheimer's disease by cholinesterase inhibition. *J Am Geriatr Soc* 2005, **53** : 83-87

LOPEZ-POUSA S, TURON-ESTRADA A, GARRE-OLMO J, PERICOT-NIERGA I, LOZANO-GALLEGO M, et coll. Differential efficacy of treatment with acetylcholinesterase inhibitors in patients with mild and moderate Alzheimer's disease over a 6-month period. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005, **19** : 189-195

LU CJ, TUNE LE. Chronic exposure to anticholinergic medications adversely affects the course of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003, **11** : 458-461

MARCUSON J, ROTHER M, KITTNER B, ROSSNER M, SMITH RJ, et coll. A 12-month, randomized, placebo-controlled trial of propentofylline (HWA 285) in patients with dementia according to DSM III-R. The European Propentofylline Study Group. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997, **8** : 320-328

MAZZA M, CAPUANO A, BRIA P, MAZZA S. Ginkgo biloba and donepezil: a comparison in the treatment of Alzheimer's dementia in a randomized placebo-controlled double-blind study. *Eur Neurol* 2006, **13** : 981-985

MCSHANE R, AREOSA SASTRE A, MINAKARAN N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, **2** : CD003154

MENENDEZ-GONZALEZ M, CALATAYUD MT, BLAZQUEZ-MENES B. Exacerbation of Lewy bodies dementia due to memantine. *J Alzheimers Dis* 2005, **8** : 289-291

MICHEL BF, ESTADIEU M-C, GERIOT C, BERTHEZÈNE P, ALLAIN H, et coll. Traitement de la maladie d'Alzheimer au long cours: à propos d'une cohorte de 255 patients traités quatre ans par tacrine. *Rev Neurol (Paris)* 2001, **157** : 1365-1375

MILLER ERR, PASTOR-BARRIUSO R, DALAL D, RIEMERSMA RA, APPEL LJ, et coll. Meta-analysis high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Annals of Internal Medicine* 2005, **142** : 37-46

MOHS RC, DOODY RS, MORRIS JC, IENI JR, ROGERS SL, et coll. A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001, **57** : 481-488

NEUMANN PJ, HERMANN RC, KUNTZ KM, ARAKI SS, DUFF SM, et coll. Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 1999, **52** : 1138-1145

OTT BR, LAPANE KL. Tacrine therapy is associated with reduced mortality in nursing home residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50** : 35-40

PERRAS C, SHUKLA VK, LESSARD C, SKIDMORE B, BERGMAN H, et coll. Inhibiteurs de la cholinesterase pour la maladie d'Alzheimer: examen systématique des essais cliniques contrôlés et randomisés. Ottawa: Office canadien de coordination de l'évaluation des technologies de la santé. Rapport technologique n°58, septembre 2005 : 139p

PERRY EK, GIBSON PH, BLESSED G, PERRY RH, TOMLINSON BE. Neurotransmitter enzyme abnormalities in senile dementia. Choline acetyltransferase and glutamic acid decarboxylase activities in necropsy brain tissue. *J Neurol Sci* 1977, **34** : 247-265

PERRY E, KILFORD L, LEES AJ, BURN DJ, PERRY RH. Increased Alzheimer pathology in Parkinson's disease related to antimuscarinic drugs. *Ann Neurol* 2003, **54** : 235-238

PESKIND ER, POTKIN SG, POMARA N, OTT BR, GRAHAM SM, et coll. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006, **14** : 704-715

PETERSEN RC, THOMAS RG, GRUNDMAN M, BENNETT D, DOODY R, et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005, **352** : 2379-2388

PIJNENBURG YA, SAMPSON EL, HARVEY RJ, FOX NC, ROSSOR MN. Vulnerability to neuroleptic side effects in frontotemporal lobar degeneration. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003, **18** : 67-72

PORSTEINSSON AP, TARIOT PN, ERB R, COX C, SMITH EE, et coll. Placebo-controlled study of divalproex sodium for agitation in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001, **9** : 58-66

PRYSE-PHILLIPS W. Do we have drugs for dementia? No. *Arch Neurol* 1999, **56** : 735-737

QIZILBASH N, WHITEHEAD A, HIGGINS J, WILCOCK G, SCHNEIDER L, et coll. Cholinesterase inhibition for Alzheimer disease: a meta-analysis of the tacrine trials. Dementia Trialists' Collaboration. *J Am Med Assoc* 1998, **280** : 1777-1782

RAINER M, MUCKE HAM, KRUGER-RAINER C, KRAXBERGER E, HAUSHOFER M, et coll. Cognitive relapse after discontinuation of drug therapy in Alzheimer's disease: cholinesterase inhibitors versus nootropics. *J Neural Transm* 2001, **108** : 1327-1333

RASKIND MA, PESKIND ER, WESSEL T, YUAN W. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. The Galantamine USA-1 Study Group. *Neurology* 2000, **54** : 2261-2268

RASKIND MA, PESKIND ER, TRUYEN L, KERSHAW P, DAMARAJU CV. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months. *Arch Neurol* 2004, **61** : 252-256

REISBERG B, DOODY R, STÖFFLER A, SCHMITT F, FERRIS S, et coll. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003, **348** : 1333-1341

RIDHA BH, JOSEPHS KA, ROSSOR MN. Delusions and hallucinations in dementia with Lewy bodies: worsening with memantine. *Neurology* 2005, **65** : 481-482

RIEPE MW, ADLER G, IBACH B, WEINKAUF B, TRACIK F, et coll. Domain-specific improvement of cognition on memantine in patients with Alzheimer's disease treated with rivastigmine. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007, **23** : 301-306

ROCKWOOD K, MACKNIGHT C. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trials. *Neuroepidemiology* 2001, **20** : 51-56

ROE CM, ANDERSON MJ, SPIVACK B. Use of anticholinergic medications by older adults with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2002, **50** : 836-842

ROGERS SL, FARLOW MR, DOODY RS, MOHS R, FRIEDHOFF LT. A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 1998, **50** : 136-145

ROGERS SL, DOODY RS, PRATT RD, IENI JR. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000, **10** : 195-203

ROSEN WG, MOHS RC, DAVIS KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1984, **141** : 1356-1364

ROSLER M, RETZ W, RETZ-JUNGINGER P, DENNLER HJ. Effects of two-year treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998, **11** : 211-216

SALMON DP, THAL LJ, BUTTERS N, HEINDEL WC. Longitudinal evaluation of dementia of the Alzheimer type: a comparison of 3 standardized mental status examinations. *Neurology* 1990, **40** : 1225-1230

SANO M, ERNESTO C, THOMAS RG, KLAUBER MR, SCHAFER K, et coll. A controlled-trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997, **337** : 1216-1222

SCHMITT FA, ASHFORD JW, ERNESTO C, SAXTON J, SCHNEIDER LS, et coll. The severe impairment battery: concurrent validity and the assessment of longitudinal change in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997, **11** (Suppl 2) : S51-S56

SCHNEIDER LS, OLIN JT. Clinical global impressions in Alzheimer's clinical trials. *Int Psychogeriatr* 1996, **8** : 277-290

SELTZER B, ZOLNOUNI P, NUNEZ M, GOLDMAN R, KUMAR D, et coll. Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled trial. *Arch Neurol* 2004, **61** : 1852-1856

SMALL GW, KAUFER D, MENDIONDO MS, QUARG P, SPIEGEL R. Cognitive performance in Alzheimer's disease patients receiving rivastigmine for up to 5 years. *Int J Clin Pract* 2005, **59** : 473-477

STERN RG, MOHS RC, DAVIDSON M, SCHMEIDLER J, SILVERMAN J, et coll. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 390-396

STEWART WF, KAWAS C, CORRADA M, METTER EJ. Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use. *Neurology* 1997, **48** : 626-632

SUH G-H, JU YS, YEON BK, SHAH A. A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline. *Int J Geriatr Psychiatr* 2004, **19** : 817-824

SUMMERS WK, MAJOVSKI LV, MARSH GM, TACHIKI K, KLING A. Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type. *N Engl J Med* 1986, **315** : 1241-1245

TARIOT PN, SOLOMON PR, MORRIS JC, KERSHAW P, LILIENFELD S, et coll. A 5-month, randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000, **54** : 2269-2276

TARIOT PN, CUMMINGS JL, KATZ IR, MINTZER J, PERDOMO CA, et coll. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001, **49** : 1590-1599

TARIOT PN, FARLOW MAR, GROSSBERG GT, GRAHAM SM, MCDONALD S, et coll. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *J Am Med Assoc* 2004, **291** : 317-324

TRINH NH, HOBLYN J, MOHANTY S, YAFFE K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2003, **289** : 210-216

VELLAS B, GAUTHIER S, ALLAIN H, ANDRIEU S, AQUINO J-P, et coll. Consensus sur la démence de type Alzheimer au stade sévère. *Rev Neurol (Paris)* 2005, **161** : 868-877

VELLAS B, ANDRIEU S, OUSSET P-J, OUZID M, MATHIEX-FORTUNET H. The GuidAge study. Methodological issues. A 5-year double-blind randomized trial of the efficacy of EGb 761 for prevention of Alzheimer disease in patients over 70 with a memory complaint. *Neurology* 2006, **67** (Suppl 3) : S6-S11

WALLIN AK, GUSTAFSON L, SJOGREN M, WATTMO C, MINTHON L. Five-year outcome of cholinergic treatment of Alzheimer's disease: early response predicts prolonged time until nursing home placement, but does not alter life expectancy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004, **18** : 197-206

WILCOCK G, HOWE I, COLES H, LILIENFELD S, TRUYEN L, et coll. A long-term comparison of galantamine and donepezil in the treatment of Alzheimer's disease. GAL-GBR-2 Study Group. *Drug Aging* 2003, **20** : 777-789

WILKINSON DG, PASSMORE AP, BULLOCK R, HOPKER SW, SMITH R, et coll. 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** : 441-445

WINBLAD B, JELIC V. Long-term treatment of Alzheimer disease: efficacy and safety of acetylcholinesterase inhibitors. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004, **18** Suppl 1 : S2-S8

WINBLAD B, PORITIS N. Memantine in severe dementia : results of the 9M-Best Study (Benefit and Efficacy in Severely demented patients during Treatment with Memantine). *Int J Geriatr Psychiatr* 1999, **14** : 135-146

WINBLAD B, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, WALDEMAR G, et coll. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001, **57** : 489-495

WINBLAD B, KILANDER L, ERIKSSON S, MINTHON L, BATSMAN S, et coll. Donepezil in patients with severe Alzheimer's disease: double-blind, parallel-group, placebo-controlled study. *Lancet* 2006a, **367** : 1057-1065

WINBLAD B, WIMO A, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, et coll. 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006b, **21** : 353-363

YESAVAGE JA, TINKLENBERG JR, HOLLISTER LE, BERGER PA. Vasodilators un senile dementia: a review of the litterature. *Arch Gen Psychiatry* 1979, **36** : 220-223

ZARIT SH, ZARIT JM. The memory and behavior problems checklist and the Burden Interview. University Park PA, Pennsylvania State University, 1987