Traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Revue systématique

Mars 2015

Une production de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux

Rapport rédigé par
Marie-Claude Breton et Mélanie Turgeon

Avec la collaboration de
Cathy Gosselin

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
Québec

Le présent rapport a été présenté au Comité scientifique permanent de l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) lors de sa réunion du 23 janvier 2015.

Le contenu de cette publication a été rédigé et édité par l'INESSS.

Ce document, le guide d'usage optimal et les documents complémentaires sont accessibles en ligne dans la section *Publications* de notre site Web.

Équipe de projet

Auteures
Marie-Claude Breton, Ph. D.
Mélanie Turgeon, B. Pharm., M. Sc.

Collaboratrice
Cathy Gosselin, M. Sc.

Coordonnatrice scientifique
Mélanie Tardif, Ph. D.

Direction scientifique
Sylvie Bouchard, B. Pharm., D.P.H., M. Sc., M.B.A.

Recherche d'information scientifique
Lysane St-Amour, MBSI
Caroline Dion, MBSI, *bibl. prof.*

Soutien documentaire
Micheline Paquin, *tech. doc.*

Édition

Responsable
Renée Latulippe

Coordination
Véronique Baril

Révision linguistique
Révision Littera Plus

Traduction
Edith Skewes-Cox

Mise en pages
Lolita Haddad

Vérification bibliographique
Denis Santerre

Dépôt légal

Bibliothèque et Archives nationales du Québec, 2015
Bibliothèque et Archives Canada, 2015
ISSN 1915-3104 INESSS (PDF) ISBN 978-2-550-72756-9 (PDF)

© Gouvernement du Québec, 2015

La reproduction totale ou partielle de ce document est autorisée à condition que la source soit mentionnée.

Pour citer ce document : Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Revue systématique rédigée par Marie-Claude Breton et Mélanie Turgeon avec la collaboration de Cathy Gosselin. Québec, Qc : INESSS; 64p.

L'Institut remercie les membres de son personnel qui ont contribué à l'élaboration du présent document.

Lecteurs externes

La lecture externe est un des mécanismes utilisés par l'INESSS pour assurer la qualité de ses travaux. Les lecteurs externes valident les aspects méthodologiques de l'évaluation, de même que l'exactitude du contenu, en fonction de leur domaine d'expertise propre.

Pour ce rapport, les lecteurs externes sont :

M^{me} Marie-Claude Michel, pharmacienne, coordonnatrice du Programme de gestion thérapeutique des médicaments du CHU de Québec - CHUL

M^{me} Caroline Sirois, pharmacienne, professeure en sciences infirmières, Université du Québec à Rimouski

Comité consultatif

Le comité consultatif a pour mandat d'accompagner les travaux de l'INESSS – dans ce cas-ci sur le traitement pharmacologique spécifique de la démence – afin d'assurer la crédibilité scientifique, la pertinence clinique et celle de la pratique ainsi que l'acceptabilité professionnelle et sociale du produit livré, et ce, en fournissant de l'information, de l'expertise, des opinions ou des perspectives essentielles à la réalisation des travaux. Il offre aussi de la rétroaction à différentes étapes du projet. Les membres du comité consultatif sont :

D^{r} Michel Cauchon, médecin de famille, Unité de médecine familiale Maizerets

M. Gilles Cossette, infirmier praticien, CSSS du Nord de Lanaudière

M^{me} Monique Garant, pharmacienne, Institut universitaire en santé mentale de Québec

D^{r} Dominic Gauthier, de famille, Clinique médicale Saint-Eugène

D^{re} Catherine Girouard, gériatre, Hôtel-Dieu de Lévis

M. Simon Dumont-Laviolette, pharmacien, Pharmacie Ian Di Maulo, David Kenny et Anne-Marie Côté, Terrebonne

D^{r} Claude Patry, médecin de famille, Clinique médicale Loretteville

M^{me} Lucie Raymond, pharmacienne, CSSS de la Vieille-Capitale

D^{r} Alain Robillard, neurologue, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

D^{re} Nathalie Shamlian, géronto-psychiatre, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^{r} Louis Verret, neurologue, Hôpital de l'Enfant-Jésus - Clinique de la mémoire et d'épilepsie

Déclaration de conflits d'intérêts

Les auteures du rapport déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts. Aucun financement externe n'a été obtenu pour la réalisation de ce document.

Mme Monique Garant : rémunération pour des charges d'enseignement à l'Université Laval.

Dr Claude Patry : financement ou versement d'honoraires par Pfizer et Novartis pour la réalisation d'une communication verbale; financement par Novartis pour des activités personnelles de formation.

Dr Alain Robillard : financement ou allocation pour un voyage, par Novartis Pharma; financement ou versement d'honoraires par Novartis et Merck pharmaceuticals pour la réalisation d'une communication verbale; membre des comités consultatifs de Novartis, Merck et Pfizer; rémunération pour des charges d'enseignement à l'Université de Montréal; financement à titre de subvention de recherche par Eli-Lily, Novartis, Merck, Elan et Eisai.

Dre Nathalie Shamlian : financement de Novartis pour la clinique de la mémoire; financement ou versement d'honoraires à titre de subvention de recherche par Novartis et Astra Zeneca.

Dr Louis Verret : financement ou allocation pour un voyage, par Novartis et Pfizer; rémunération par Novartis à titre de consultant ou d'expert; rémunération par Pfizer pour des charges d'enseignement; financement ou versement d'honoraires par Jassen et Lundbeck pour des activités personnelles de formation.

Responsabilité

L'Institut assume l'entière responsabilité de la forme et du contenu définitifs du présent document. Les conclusions et recommandations ne reflètent pas forcément les opinions des lecteurs externes ou celles des autres personnes consultées aux fins du présent dossier.

COMITÉ SCIENTIFIQUE PERMANENT EN SANTÉ ET EN SERVICES SOCIAUX

Membres

M. Pierre Dostie
- Directeur des clientèles en Dépendances (CSSS et Centre de réadaptation en dépendances), Santé mentale, Enfance, jeunesse et famille, et Santé publique au CSSS de Jonquière
- Chargé de cours en travail social, Université du Québec à Chicoutimi

M. Hubert Doucet
- Consultant en bioéthique
- Professeur associé, Faculté de théologie et de sciences des religions, Université de Montréal

M. Serge Dumont
- Directeur scientifique, CSSS de la Vieille-Capitale
- Directeur du Réseau de collaboration sur les pratiques interprofessionnelles en santé
- Professeur titulaire, École de service social, Université Laval
- Chercheur, Centre de recherche en cancérologie, Hôtel-Dieu de Québec

M^me^ Isabelle Ganache
- Consultante en éthique, Commissaire à la santé et au bien-être
- Professeure adjointe de clinique, Programmes de bioéthique, Département de médecine sociale et préventive, Faculté de médecine, Université de Montréal

M. Jude Goulet
- Pharmacien, chef du Département de pharmacie, Hôpital Maisonneuve-Rosemont

M^me^ Marjolaine Landry
- Professeure, Département des sciences infirmières, Centre universitaire de Drummondville, Université du Québec à Trois-Rivières
- Chercheuse, Centre affilié universitaire, Centre de santé et de services sociaux - Institut universitaire de gériatrie de Sherbrooke

M^me^ Claudine Laurier
- Pharmacienne
- Professeure titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

M^me^ Esther Leclerc (présidente)
- Infirmière
- Ex-directrice générale adjointe, Centre hospitalier de l'Université de Montréal

D^r^ Michael Malus
- Médecin de famille,
- Chef du département de médecine familiale et responsable du Centre Réseau Intégré Universitaire (CRIU) Herzl de l'Hôpital général juif – Sir Mortimer B. Davis
- Professeur associé, Département de médecine familiale, Université McGill

D^r^ Maurice St-Laurent
- Gériatre
- Professeur agrégé de clinique, Faculté de médecine, Université Laval

M. Jean Toupin (vice-président)
- Professeur associé, Département de psychoéducation, Université de Sherbrooke
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale de Montréal

Membres citoyens

M. Marc Bélanger
- Psychoéducateur à la retraite
- Professionnel expert de l'intervention des autorités publiques et de l'organisation des services en interdisciplinarité et intersectorialité (santé et services sociaux, justice, éducation) auprès des personnes éprouvant des difficultés d'adaptation psychosociale

M^me^ Jeannine Tellier-Cormier
- Professeure en soins infirmiers à la retraite, Cégep de Trois-Rivières

Membres experts invités

M. Éric A. Latimer
- Économiste et professeur titulaire, Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université McGill
- Chercheur, Institut universitaire en santé mentale Douglas

M. Aimé Robert LeBlanc
- Ingénieur, professeur émérite, Institut de génie biomédical, Département de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal
- Directeur adjoint à la recherche et au développement, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal

D^r^ Réginald Nadeau
- Cardiologue et chercheur, Centre de recherche de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal
- Professeur émérite, Faculté de médecine, Université de Montréal

D^r^ Raghu Rajan
- Hématologie et oncologue médical, Centre universitaire de santé McGill
- Professeur associé, Université McGill
- Membre du Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO) et du programme de gestion thérapeutique des médicaments

Membre observateur MSSS (depuis le 27 février 2015)

M^me^ Natalie Rosebush
- Directrice générale adjointe aux services aux aînés, Direction générale des services sociaux, Ministère de la Santé et des Services sociaux

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ i
SUMMARY iii
SIGLES ET ACRONYMES v
GLOSSAIRE vii
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODOLOGIE 2
1.1 Questions d'évaluation 2
1.2 Cadre d'analyse 2
1.3 Stratégie de recherche d'information 3
1.4 Critères de sélection des études 3
1.5 Sélection des études 4
1.6 Extraction des données 4
1.7 Évaluation de la qualité des études 5
1.8 Synthèse des données 5
1.9 Appréciation de la preuve 5
1.10 Validation par les pairs 5
2 RÉSULTATS 6
2.1 Description des revues systématiques repérées 6
2.2 Efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine en monothérapie 6
2.2.1 Maladie d'Alzheimer 6
2.2.2 Démence vasculaire et de la démence mixte 11
2.2.3 Dégénérescence lobaire fronto-temporale 13
2.2.4 Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy 13
2.3 Efficacité de la bithérapie 17
2.3.1 Maladie d'Alzheimer 17
2.4 Efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine dans le traitement de la démence vasculaire et de la démence mixte 20
2.5 Innocuité 20
DISCUSSION 22
CONCLUSION 25
ANNEXE A STRATÉGIE DE RECHERCHE D'INFORMATION 26
ANNEXE B SÉLECTION DES REVUES SYSTÉMATIQUES 28
ANNEXE C ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE 30

ANNEXE D CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES RETENUES 33

ANNEXE E AMPLEUR DES EFFETS DES INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE ET DE LA MÉMANTINE SUR LA FONCTION COGNITIVE, LES ACTIVITÉS DE LA VIE QUOTIDIENNE, L'IMPRESSION GLOBALE CLINIQUE DE CHANGEMENT ET LA QUALITÉ DE VIE DES PATIENTS DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER.....42

AMPLEUR DES EFFETS DE LA BITHERAPIE SUR LA FONCTION COGNITIVE, LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE, L'IMPRESSION GLOBALE CLINIQUE DE CHANGEMENT DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER. 47

AMPLEUR DES EFFETS DES INHIBITEURS DE L'ACETYLCHOLINESTERASE ET DE LA MEMANTINE SUR LA FONCTION COGNITIVE, LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE, L'IMPRESSION GLOBALE CLINIQUE DE CHANGEMENT ET LA QUALITE DE VIE DES PATIENTS DANS LA DEMENCE VASCULAIRE ET LA DEMENCE VASCULAIRE MIXTE. 51

AMPLEUR DES EFFETS DES INHIBITEURS DE L'ACETYLCHOLINESTERASE ET DE LA MEMANTINE SUR LA FONCTION COGNITIVE, LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE, L'IMPRESSION GLOBALE CLINIQUE DE CHANGEMENT DANS LA DEGENERESCENCE LOMBAIRE FRONTO-TEMPORALE 54

AMPLEUR DES EFFETS DES INHIBITEURS DE L'ACETYLCHOLINESTERASE ET DE LA MEMANTINE SUR LA FONCTION COGNITIVE, LES ACTIVITES DE LA VIE QUOTIDIENNE, L'IMPRESSION GLOBALE CLINIQUE DE CHANGEMENT DANS LA MALADIE DE PARKINSON AVEC DEMENCE ET DANS LA DEMENCE A CORPS DE LEWY.....55

ANNEXE F BÉNÉFICES ASSOCIÉS À L'USAGE DES INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE ET DE LA MÉMANTINE.....60

RÉFÉRENCES.....61

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des revues systématiques 4
Tableau 2 Résumé des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement dans la démence vasculaire et la démence mixte 12
Tableau 3 Résumé des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy 16
Tableau 4 Proportions (%) d'individus souffrant de la maladie d'Alzheimer, qui ont expérimenté n'importe quel effet indésirable ou des effets indésirables qui ont mené à l'abandon du traitement, d'après les essais cliniques comparatifs avec placebo 21
Tableau B-1 Liste des articles exclus et raison de l'exclusion 29
Tableau C-1 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille AMSTAR 30
Tableau D-1 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans le traitement de la maladie d'Alzheimer 33
Tableau D-2 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité de la bithérapie des médicaments dans le traitement de la maladie d'Alzheimer 35
Tableau D-3 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans le traitement de la démence vasculaire et la démence mixte 37
Tableau D-4 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans le traitement des dégénérescences lobaires fronto-temporales 39
Tableau D-5 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans le traitement de la démence associée à la maladie de Parkinson et de la démence à corps de Lewy 39
Tableau E-1 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer 42
Tableau E-2 Effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fonction cognitive selon l'analyse groupée des différentes échelles de mesure dans la maladie d'Alzheimer 43
Tableau E-3 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer 43
Tableau E-4 Effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les activités de la vie quotidienne d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure dans la maladie d'Alzheimer 44
Tableau E-5 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'impression clinique globale de changement selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer 44
Tableau E-6 Effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'impression clinique globale de changement d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure dans la maladie d'Alzheimer 46
Tableau E-7 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + mémantine par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + placebo sur l'impression clinique globale de changement selon l'échelle de mesure et la posologie 47
Tableau E-8 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + mémantine par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + placebo sur la fonction cognitive d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure 47

Tableau E-9 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de la cholinestérase + mémantine par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + placebo sur l'impression clinique globale de changement d'après une analyse groupée des différentes études 47
Tableau E-10 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + mémantine par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + placebo sur les activités de la vie quotidienne d'après une analyse groupée des différentes études 48
Tableau E-11 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport au donépézil + placebo sur la fonction cognitive dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles 48
Tableau E-12 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport à la mémantine + placebo sur les fonctions cognitives dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles 49
Tableau E-13 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport au donépézil + placebo sur les activités de la vie quotidienne dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles.....49
Tableau E-14 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport à la mémantine + placebo sur les activités de la vie quotidienne dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles 50
Tableau E-15 Ampleur de l'effet des IAchE + mémantine par rapport à la mémantine + placebo sur l'impression globale clinique de changement dans la maladie d'Alzheimer selon l'échelle de mesure et la posologie 50
Tableau E-16 Synthèse de l'ampleur de l'effet de la galantamine sur la fonction cognitive dans la démence vasculaire et la démence vasculaire mixte selon l'échelle de mesure et la posologie 51
Tableau E-17 Ampleur de l'effet de la galantamine sur les activités de la vie quotidienne dans la démence vasculaire mixte selon l'échelle de mesure et la posologie.....51
Tableau E-18 Ampleur de l'effet de la galantamine sur l'impression globale clinique de changement dans la démence vasculaire et la démence vasculaire mixte selon l'échelle de mesure et la posologie 52
Tableau E-19 Synthèse de l'ampleur de l'effet de la rivastigmine sur la fonction cognitive dans la démence vasculaire, la démence vasculaire sous-corticale et dans la déficience cognitive légère sans démence 52
Tableau E-20 Ampleur de l'effet de la rivastigmine sur l'impression globale clinique de changement selon l'échelle de mesure et la posologie dans la démence vasculaire, la démence vasculaire sous-corticale et dans la déficience cognitive légère sans démence 53
Tableau E-21 Ampleur de l'effet de la rivastigmine sur les activités de la vie quotidienne selon l'échelle de mesure et la posologie dans la démence vasculaire, la démence vasculaire sous-corticale et dans la déficience cognitive légère sans démence.....53
Tableau E-22 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fonction cognitive dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale selon selon l'échelle de mesure et la posologie 54
Tableau E-23 Ampleur l'effet de la mémantine sur la fonction cognitive selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie à corps de Lewy et dans la maladie de Parkinson avec démence55
Tableau E-24 Ampleur l'effet de la mémantine sur la fonction cognitive selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie de Parkinson avec démence 55
Tableau E-25 Ampleur d'effet de la mémantine sur la fonction cognitive d'après une analyse groupée des différentes études.....55

Tableau E-26 Ampleur l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie à corps de Lewy et dans la maladie de Parkinson avec démence 56
Tableau E-27 Ampleur de l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie de Parkinson 56
Tableau E-28 Ampleur d'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne d'après une analyse groupée des différentes études 56
Tableau E-29 Ampleur de l'effet de la mémantine par rapport au placebo sur l'impression globale clinique de changement selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie à corps de Lewy et de la maladie de Parkinson avec démence 56
Tableau E-30 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fonction cognitive dans la maladie de Parkinson selon l'échelle de mesure et la posologie 57
Tableau E-31 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fonction cognitive dans la maladie à corps de Lewy selon l'échelle de mesure et la posologie 58
Tableau E-32 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'impression clinique globale de changement dans la maladie de Parkinson avec démence selon l'échelle de mesure et la posologie 58
Tableau E-33 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase par rapport au placebo aux sur les activités de la vie quotidienne dans la maladie de Parkinson 59
Tableau E-34 Effet des IAchE sur les activités de la vie quotidienne d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure dans la maladie de Parkinson 59
Tableau F-1 Proportion (%) d'individus qui ont eu une amélioration ou aucun changement de l'impression globale clinique de changement sur l'échelle de mesure CIBIC-PLUS selon le traitement utilisé dans la maladie d'Alzheimer 60

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Cadre d'analyse 3
Figure B-1 Diagramme de flux 28

RÉSUMÉ

Introduction

Au Québec, la maladie d'Alzheimer (MA) et les maladies apparentées toucheront de plus en plus de personnes au cours des prochaines années, notamment à cause du vieillissement de la population et de l'augmentation de l'espérance de vie. Il n'existe actuellement aucun médicament permettant de guérir ces maladies, mais des options thérapeutiques à visée non curative sont disponibles, soit les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAchE) (donépézil, galantamine, rivastigmine) et l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine). Afin de maximiser les bénéfices et de diminuer les risques pour les patients, un usage optimal des traitements pharmacologiques spécifiques à la MA et aux maladies apparentées est à privilégier, notamment dans un contexte où un nombre grandissant de personnes qui auront recours à ces traitements est anticipé.

Afin de réaliser un guide d'usage optimal de la thérapie pharmacologique de la MA et des maladies apparentées, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) a entrepris plusieurs travaux. Ce rapport, qui s'inscrit dans le cadre de ce mandat, a pour objectif de fournir des données probantes quant à l'efficacité et à l'innocuité de l'usage des IAchE et de la mémantine chez les patients atteints de la MA et des maladies apparentées.

Méthodologie

Une revue systématique de la littérature a été menée afin de décrire l'efficacité et l'innocuité des IAchE et de la mémantine. La recherche documentaire a été effectuée dans plusieurs bases de données : MEDLINE (PubMed), Embase (OvidSP), Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), EBM Reviews (OvidSP), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment, Guidelines International Network (GIN) et National Guideline Clearinghouse. La recherche a été limitée aux revues systématiques publiées entre 2011 et 2013. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées. Une recherche de la littérature grise a été réalisée avec le moteur de recherche Google Scholar. L'efficacité des IAchE ou de la mémantine devait avoir été mesurée sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement ou la qualité de vie. Lorsque les IAchE et la mémantine étaient utilisé en monothérapie (IAchE ou mémantine), le comparateur devait être un placebo tandis que, lorsque ces médicaments étaient utilisés en bithérapie (IAchE + mémantine), le comparateur devait être un IAchE ou la mémantine. Deux examinateurs ont sélectionné et évalué de façon indépendante la qualité des documents retenus et extrait les données. Pour l'évaluation de la qualité des revues systématiques sélectionnées, l'outil d'évaluation *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR) a été utilisé. Les résultats ont été résumés sous la forme d'une synthèse narrative analytique.

Résultats

Chez les personnes atteintes de la MA de stade léger à modérément sévère, les données des méta-analyses basées sur des essais cliniques *randomisés* (ECR) montrent que le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ont des effets statistiquement significatifs sur l'amélioration de la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et sur l'amélioration de l'impression clinique globale de changement comparativement au placebo. Chez les personnes atteintes de la MA à un stade de modéré à sévère, la mémantine a des effets statistiquement significatifs sur

certains paramètres seulement, notamment sur la fonction cognitive et sur l'impression clinique globale de changement. Concernant l'efficacité de la bithérapie dans le traitement de la MA, les conclusions des études primaires et des méta-analyses sont contradictoires. En ce qui concerne la démence mixte, les données de la méta-analyse ont montré que la galantamine a des effets statistiquement significatifs sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement. Chez les patients atteints de la maladie de Parkinson avec démence, la rivastigmine a montré des effets statistiquement significatifs sur tous les paramètres de résultats qui ont été étudiés (activités de la vie quotidienne et impression globale clinique de changement), mais pas le donépézil ni la mémantine. Chez les personnes atteintes de démence vasculaire, de démence vasculaire sous-corticale, de dégénérescence lobaire fronto-temporale ou de démence à corps de Lewy, les données sur l'efficacité des IAchE provenant des méta-analyses sont très limitées et contradictoires.

Les principaux effets indésirables des IAchE sont de nature gastro-intestinale et ils sont associés à la dose. Des effets indésirables tels que l'érythème et le prurit sont spécifiques à la rivastigmine transdermique. Concernant la mémantine, les principaux effets indésirables sont liés principalement au système nerveux central.

Conclusions

Les données actuellement disponibles démontrent une efficacité de faible à modeste des IAchE et de la mémantine pour le traitement des personnes atteintes de la MA de stade léger à modérément sévère et des personnes atteintes de la MA de stade modéré à sévère, respectivement. La rivastigmine semble également présenter une efficacité modeste chez les patients atteints d'une démence associée à la maladie de Parkinson. L'efficacité des IAchE et de la mémantine dans le traitement des autres maladies apparentées est beaucoup moins documentée. Quant à l'innocuité, il y a un risque d'effets indésirables, surtout de nature gastro-intestinale en ce qui concerne les IAchE, et essentiellement liés au système nerveux central pour la mémantine. Dans tous les cas, il importe de se rappeler que les données actuellement disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA et des maladies apparentées comportent des limites méthodologiques et des incertitudes importantes. Les effets bénéfiques des IAchE et de la mémantine sont au mieux modestes, ils ont été établis à court terme et leur pertinence clinique est discutable. De plus, aucune information n'est disponible sur les risques d'effets indésirables à long terme.

SUMMARY

Pharmacological treatments for Alzheimer's disease and related dementia

Introduction

In Quebec, Alzheimer's disease (AD) and related dementia will affect more and more people in the coming years, due to the aging population and increased life expectancy. While there are currently no drugs to cure these diseases, several non-curative therapeutic options are available: the acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) donepezil, galantamine and rivastigmine, and the NMDA glutamate receptor antagonist memantine. To maximize the benefits and reduce the risks for patients, clinicians must make optimal use of the pharmacological treatments specific to AD and related dementia, particularly since a growing number of people are expected to start using these drugs.

The Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) has undertaken several research projects in order to produce an optimal use guide for the pharmacological treatment of AD and related dementia. The purpose of the present report, which forms part of this mandate, is to supply evidence on the efficacy and safety of AChEI and memantine use among patients with AD and related dementia.

Methods

A systematic review of the literature was conducted to describe the efficacy and safety of AChEIs and memantine. A number of databases were searched: MEDLINE (PubMed), EMBASE (OvidSP), Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), EBM Reviews (OvidSP), Database of Abstracts of Review of Effects (DARE), Health Technology Assessment, Guidelines International Network (GIN) and National Guideline Clearinghouse. Only systematic reviews published between 2011 and 2013 were included in the search. The bibliographies of the retained publications were consulted. Grey literature was searched using the Google Scholar search engine. To be included, a study had to have measured the efficacy of AChEIs or memantine on cognitive function, activities of daily living, clinical global impression of change or quality of life. When AChEIs and memantine were used as monotherapy (that is, AChEI or memantine), the comparator had to be a placebo; when these drugs were used in combination therapy (that is, AChEI + memantine), the comparator had to be an AChEI or memantine used singly. Two examiners independently selected and evaluated the quality of the documents included and extracted the data. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR) was used to assess the quality of the systematic reviews selected. The results were summarized in the form of an analytical narrative review.

Results

Among patients with mild to moderate AD, data from meta-analyses based on randomized clinical trials (RCT) show that donepezil, rivastigmine and galantamine have a statistically significant effect compared to placebo on cognitive function improvement, activities of daily living and the clinical global impression of change. Among patients with moderate to severe AD, only memantine has a statistically significant effect on certain parameters, notably cognitive function and the clinical global impression of change. Primary research and meta-analyses exhibit contradictory conclusions when it comes to the efficacy of combination therapy in the

treatment of AD. For mixed dementia patients, data from meta-analyses showed that galantamine has a statistically significant effect on cognitive function, activities of daily living and the clinical global impression of change. In patients with dementia related to Parkinson's disease, rivastigmine shows a statistically significant effect on all the outcome parameters that were studied (that is, activities of daily living and the clinical global impression of change), but this was not true of donepezil nor memantine. For patients with vascular dementia, sub-cortical vascular dementia, frontotemporal lobar degeneration or Lewy body dementia, the AChEI efficacy data from meta-analyses are very limited and contradictory.

The primary adverse effects of AChEIs are dose-related and gastro-intestinal in nature. Side effects like erythema and itching are specific to transdermal rivastigmine. As for memantine, the most common adverse effects are mainly associated with the central nervous system.

Conclusions

According to the data currently available, AChEIs and memantine have a mild to modest efficacy in the treatment of patients with mild to modest AD and those with moderate to severe AD, respectively. Rivastigmine also appears to have a modest effect on patients with dementia related to Parkinson's disease. AChEI and memantine efficacy in the treatment of other related dementia is not as well documented. As for safety, there is a risk of adverse effects, primarily gastro-intestinal in the case of AChEIs, and mainly associated with the central nervous system, in the case of memantine. In any event, it is important to remember that the data currently available on AChEI and memantine efficacy and safety in the treatment of AD and related dementia present major methodological limitations and uncertainties. The beneficial effects of AChEIs and memantine are modest at best, have been observed in the short term and are of questionable clinical relevance. Furthermore, there is a lack of data on the risk of long-term adverse effects.

SIGLES ET ACRONYMES

AMSTAR	*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
ADAS-Cog	*Alzheimer's Disease Assessment Scale- cognition*
ADCS-ADL	*Alzheimer's Disease Cooperative Study activities of daily living inventory*
ADCS-CGIC	*Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinician's*
ADL	*Activities of daily living*
BTA	*Brief test of attention*
CDR	*Clinical Dementia Rating Scale*
CDT	*Clock drawing test*
CDR-SB	*Clinical Dementia rating scale - sum of boxes*
CGI-I	*Clinical global impressions of improvement*
CGI-S	*Clinical global impressions of severity*
CIBIC-Plus	*Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input*
CRD	*Center for Reviews and Dissemination*
DAD	*Disability Assessment for Dementia scale*
DEMQOL-proxy	*Dementia of quality of life*
D-KEFS	*Delis-Kaplan Executive Function System*
DMP	Différence de moyenne pondérée
DMS	Différence de moyenne standardisée
ECR	Essai clinique *randomisé*
FAB	*Frontal Assessment Battery test*
FAST	*Functioning Assessment Staging Tool*
GDS	*Global Deterioration Scale*
GUO	Guide d'usage optimal
IADL	*Instrumental Activities of Daily Living*
IAchE	Inhibiteur de l'acétylcholinestérase
IC à 95 %	Intervalle de confiance à 95 %
INESSS	Institut national d'excellence en santé et en services sociaux
MA	Maladie d'Alzheimer
MDRS	*Mattis Dementia Rating Scale*
MMSE	*Mini-Mental State Examination*
mg	Milligramme
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NMDA	N-methyl-D-aspartate

NR	Non rapporté
PDS	*Progressive deterioration scale*
P	Valeur de p
QOL	*Quality of life*
SIB	*Severe impairment battery*
s. o.	Sans objet
TMT	*Trail Making Test*
UPDRS	*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*
VMI	*Visual-Motor Integration*
VaDAS	*Vascular Dementia Assessment Scale*

GLOSSAIRE

Différence de moyennes standardisées (en anglais *standardised mean difference*)

Différence entre deux moyennes, divisée par une estimation de l'écart type, intragroupe. Remarque : Lorsqu'une variable continue (comme la douleur) est mesurée de différentes façons d'une étude à l'autre (à l'aide de différentes échelles), il peut s'avérer impossible de comparer ou de combiner les résultats des études dans une méta-analyse. En exprimant les effets en valeur standardisée, on peut combiner les résultats puisqu'ils ne sont plus exprimés en unités de mesure[1].

Différence de moyennes pondérées (en anglais *weighted mean difference*)

Dans une méta-analyse, lors de la combinaison de résultats d'études mesurés avec la même échelle continue, une différence de moyenne pondérée se traduit par une différence entre deux moyennes, pondérée par la précision de l'étude. Remarque : La précision de l'estimation de l'effet d'une étude peut, par exemple, correspondre à l'inverse de la variance[1].

[1]. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Glossaire en ETS [site Web]. Disponible à : http://htaglossary.net/Accueil.

INTRODUCTION

La MA et les maladies apparentées[2] touchent principalement les personnes âgées [Société Alzheimer du Canada, 2014]. Après 65 ans, le risque d'être atteint par l'une de ces maladies doublerait environ tous les cinq ans [Wimo et Prince, 2011]. Dans un contexte de vieillissement des populations et d'augmentation de l'espérance de vie, la prévalence de ces maladies devrait augmenter de façon considérable au cours des prochaines années. En effet, selon les données disponibles, environ 100 000 Québécois souffraient de la MA en 2009, et ce nombre a été estimé à environ 120 000 en 2015 [Bergman, 2009].

La MA, qui est la forme la plus fréquente des démences de type dégénératif (environ 64 % des cas), est caractérisée par l'accumulation de plaques amyloïdes, la dégénérescence neurofibrillaire et l'atrophie neuronale associée à une détérioration progressive de la cognition et de l'état fonctionnel [Ballard *et al.*, 2011a]. Les autres types de démence, appelés maladies apparentées, incluent en outre la démence mixte, la démence à corps de Lewy, la démence associée à la maladie de Parkinson, la démence vasculaire et la dégénérescence lobaire fronto-temporale. Ces maladies se caractérisent également par une détérioration des fonctions cognitives, et les manifestations cliniques qui leur sont associées sont similaires à celles de la MA. Toutefois, leur étiologie est différente.

Actuellement, aucun traitement pharmacologique ne permet de guérir la MA et les maladies apparentées. Il est toutefois possible de stabiliser ou de ralentir la détérioration des fonctions cognitives chez certains patients. Il existe deux classes de médicaments pour la thérapie de la MA et des maladies apparentées : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAchE) et l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (la mémantine). Quatre médicaments (donépézil, rivastigmine, galantamine et mémantine) sont homologués par Santé Canada pour le traitement symptomatique de la MA, dont un, la rivastigmine, détient également un avis de conformité pour la démence associée à la maladie de Parkinson. En raison de la croissance démographique du groupe des aînés, personnes les plus atteintes par la MA et les maladies apparentées, l'utilisation des traitements pharmacologiques spécifiques à ces maladies est susceptible d'augmenter au cours des prochaines années. Un usage optimal de ces médicaments doit être privilégié afin de maximiser les bienfaits et de réduire les risques pour le patient.

Dans l'objectif de contribuer au bon usage de ces médicaments, l'INESSS a entrepris la réalisation d'un guide d'usage optimal (GUO) de la thérapie pharmacologique de la MA et des maladies apparentées. L'objectif de ce rapport est de présenter la revue systématique de la littérature sur les bénéfices et les risques de l'usage des IAchE et de la mémantine chez les patients atteints de la MA de stade léger, modéré ou sévère, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale. Cette revue servira à soutenir la préparation du GUO.

[2] Les maladies apparentées incluent la démence mixte, la maladie à corps de Lewy, la démence associée à la maladie de Parkinson, la démence vasculaire, la dégénérescence lobaire fronto-temporale, le syndrome corticobasal, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie de Huntington, les maladies à prions, l'hydrocéphalie à pression normale, l'encéphalite limbique (paranéoplasique), la démence éthylique et les autres démences d'origine immune.

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour mener la présente revue systématique respecte les normes de production de l'INESSS. Puisque plusieurs revues systématiques récentes sur l'efficacité et l'innocuité des IAchE et de la mémantine ont été réalisées, nous avons établi une revue systématique de revues systématiques afin de repérer les revues de bonne qualité méthodologique et de consolider leurs résultats afin de mieux documenter l'efficacité et l'innocuité de ces molécules.

1.1 Questions d'évaluation

Les questions clés de recherche ont été formulées en tenant compte des éléments du modèle PICO : la population à l'étude, l'intervention ou le mode d'intervention, les comparateurs et les résultats d'intérêts (*outcomes*).

Question 1

Quels sont les bénéfices de l'usage des IAchE (donépézil, rivastigmine et galantamine) et de l'antagoniste des récepteurs NMDA (mémantine), en monothérapie, chez les patients atteints de la MA de stade léger, modéré ou sévère, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale, comparativement à l'absence de traitement pharmacologique, sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie?

Question 2

Quels sont les bénéfices d'associer un IAchE à la mémantine au stade modéré ou sévère de la MA sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie comparativement à leur usage en monothérapie?

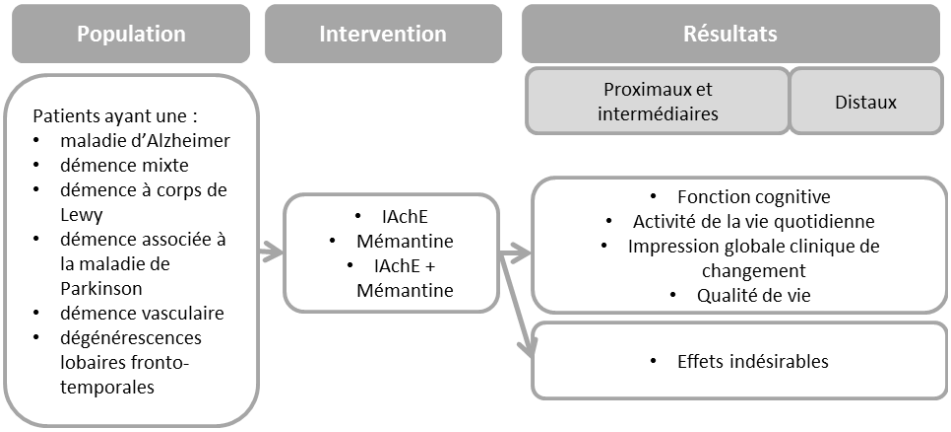
Question 3

Quels sont les effets indésirables les plus fréquents de l'utilisation des IAchE et/ou de la mémantine chez les patients atteints de la MA au stade léger, modéré ou sévère, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale?

1.2 Cadre d'analyse

Le cadre d'analyse présenté à la figure 1 illustre l'ensemble des éléments pertinents qui ont été considérés dans ce projet ainsi que les questions clés de recherche.

Figure 1 Cadre d'analyse



1.3 Stratégie de recherche d'information

La stratégie de recherche de l'information a été élaborée en collaboration avec une spécialiste en information scientifique (annexe A). Afin de diminuer les biais de divulgation, la recherche de l'information pour les questions 1 à 3 a été effectuée dans plus d'une base de données, sans restriction quant à la langue. Les bases de données qui ont été consultées sont : MEDLINE (PubMed), Embase (OvidSP), Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), EBM Reviews (OvidSP), Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment. Les mots clés « alzheimer disease », « alzheimer », « lewy body disease », « lewy body », « parkinson disease », « parkinson », « cholinesterase inhibitor », « anticholinesterase », « acetylcholinesterase inhibitor », « donepezil », « aricept », « rivastigmine », « exelon », « galantamine », « galanthamine », « reminyl », « memantine » et « ebixa » ont été utilisés. La recherche a été limitée aux revues systématiques publiées entre 2011 et 2013, puisque les résultats des ECR les plus récents font l'objet des revues systématiques qui ont été publiée récemment, au même titre que les ECR menés il y a plus longtemps. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées afin de répertorier d'autres études pertinentes. De plus, une recherche de la littérature grise a été effectuée avec le moteur de recherche Google Scholar afin de repérer de l'information provenant d'études non publiées. Les parties prenantes ont également été appelées à nous informer de toute publication qui leur semblait pertinente.

1.4 Critères de sélection des études

Les critères d'inclusion et d'exclusion de la littérature scientifique sont présentés au tableau 1.

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des revues systématiques

Critères d'inclusion	
POPULATION	Personnes adultes atteintes de MA de stade léger à sévère, de démence mixte, de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson, de démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale
INTERVENTION	▪ IAchE (donépézil, rivastigmine et galantamine) ▪ Antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine)
COMPARATEUR	▪ Monothérapie : absence de traitement par un IAchE ou par la mémantine ▪ Bithérapie : IAchE ou mémantine
RÉSULTATS	▪ Cognition ▪ Activités de la vie quotidienne ▪ Impression globale clinique de changement ▪ Qualité de vie
TYPE DE PUBLICATION	Revues systématiques d'essais cliniques *randomisés*
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Publications jugées de qualité moyenne ou de bonne qualité méthodologique à partir de la grille d'évaluation retenue
PÉRIODE DE RECHERCHE	2011 à 2013
Critères d'exclusion	
POPULATION	Personnes atteintes d'une démence autre que celles mentionnées dans les critères d'inclusion (par exemple syndrome corticobasal, paralysie supranucléaire progressive, maladie de Huntington, maladies à prions, hydrocéphalie à pression normale, encéphalite limbique (paranéoplasique), démence éthylique, autre démence d'origine immune, etc.)
RÉSULTATS	Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
TYPE DE PUBLICATION	Thèses de doctorat et mémoires de maîtrise, ECR, études observationnelles, séries de cas, études de cas, résumés de conférences
QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE	Publications jugées de faible qualité méthodologique à partir de la grille d'évaluation retenue
LANGUE	Autres que le français et l'anglais

1.5 Sélection des études

La sélection des articles répertoriés par la recherche de l'information scientifique a été faite de façon indépendante par deux examinateurs (MT et CG) selon les critères de sélection des études présentés précédemment. Les divergences d'opinions ont été réglées par consensus; l'avis d'un troisième examinateur n'a pas été nécessaire. L'information issue de la littérature grise a cependant été sélectionnée par un seul examinateur (CG). En cas de publications multiples, la version la plus récente a été retenue. Les motifs d'exclusion ont été documentés.

1.6 Extraction des données

L'extraction des données des revues systématiques a été effectuée par un examinateur (MCB) à l'aide de formulaires d'extraction préétablis et préalablement testés sur quelques études afin d'en assurer la validité. Les données ont été vérifiées par un deuxième examinateur (MT).

1.7 Évaluation de la qualité des études

Deux examinateurs ont évalué de façon indépendante la qualité des revues systématiques (MT et MCB). L'outil d'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques qui a été utilisé est AMSTAR [Shea *et al.*, 2007]. Les désaccords ont été réglés par consensus. Les revues systématiques jugées de faible qualité méthodologique ont été exclues. Pour être considérées de bonne qualité méthodologique, les revues systématiques devaient minimalement répondre positivement aux items 1, 2, 3, 6, 7, 8 et 9 de la grille AMSTAR.

1.8 Synthèse des données

La preuve scientifique extraite des revues systématiques a été résumée en une synthèse narrative analytique; les principaux résultats ont été présentés sous forme de tableaux. Les données pour la MA et les maladies apparentées ont été analysées et présentées en fonction des paramètres de résultats d'intérêts. De plus, les variations des effets ont été examinées en fonction des différences des moyennes pondérées (DMP) ou standardisées (DMS) lorsque plusieurs échelles de mesure ont été combinées.

Afin d'évaluer les bénéfices et les risques associés à l'usage des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA, les proportions d'individus qui ont eu une amélioration au chapitre de l'impression globale clinique de changement (mesurée avec l'échelle de mesure CIBIC-Plus) et ceux pour qui les effets indésirables ont mené à l'abandon du traitement ont été calculées. Le nombre de sujets à traiter pour observer une amélioration de l'état global clinique et le nombre de sujets à traiter pour voir apparaître des effets indésirables qui ont mené à l'abandon du traitement ont également été calculés. Cette information a été estimée à partir des données provenant des ECR inclus dans la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012].

1.9 Appréciation de la preuve

La qualité de l'ensemble de la preuve est basée sur une évaluation secondaire de l'appréciation de la qualité scientifique des études faite par les auteurs des revues systématiques.

1.10 Validation par les pairs

Le rapport préliminaire des résultats a été envoyé à des réviseurs scientifiques externes. Les commentaires de ces réviseurs ont été analysés par les auteures. La décision d'intégrer ou non certains commentaires a été laissée à la discrétion de l'INESSS.

2 RÉSULTATS

2.1 Description des revues systématiques repérées

La recherche de l'information scientifique a permis de répertorier 859 études parmi lesquelles on a repéré 9 revues systématiques de la littérature [Birks et Craig, 2013; Birks *et al.*, 2013; Cooper *et al.*, 2013; Matsunaga *et al.*, 2013; Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012; Rolinski *et al.*, 2012; Da Gloria Portugal *et al.*, 2011] qui ont été retenues pour la période de 2011 à 2013. L'annexe B présente le processus de sélection des études sous forme de diagramme de flux ainsi que la liste des études exclues et les raisons de leur exclusion. Ces neuf revues systématiques sont de bonne qualité méthodologique selon la grille AMSTAR (annexe C). Les caractéristiques des neuf revues systématiques retenues sont présentées à l'annexe D. Par ailleurs, l'analyse critique des données scientifiques disponibles réalisée par les auteurs des revues systématiques a révélé un faible niveau de preuve.

2.2 Efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine en monothérapie

2.2.1 Maladie d'Alzheimer

Deux revues systématiques de la littérature sur l'efficacité de la monothérapie dans le traitement de la MA ont été publiées entre 2011 et 2013 [Cooper *et al.*, 2013; Bond *et al.*, 2012]. Les caractéristiques de ces revues systématiques sont présentées à l'annexe D, tableau D-1.

Bond et ses collaborateurs [2012] ont effectué, pour le compte du National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), une revue systématique accompagnée d'une méta-analyse. Il s'agit d'une mise à jour d'une première méta-analyse publiée en 2006 [Loveman *et al.*, 2006]. Dans l'étude de Bond et ses collaborateurs [2012], un total de 17 nouveaux ECR (5 653 participants) et de 4 revues systématiques, publiés depuis 2004, ont été sélectionnés. Parmi les 17 ECR, 5 portaient sur le donépézil (234 participants), 3 sur la galantamine (1 386 participants), 3 sur la rivastigmine (1 995 participants) et 1 sur la mémantine (380 participants) en comparaison avec un placebo. La durée de traitement variait entre 4 et 26 semaines. Les participants aux ECR portant sur les IAchE étaient atteints de la MA de stade léger à modérément sévère et ceux inclus dans les ECR sur la mémantine souffraient d'un stade modéré à sévère de la MA. Dans l'ensemble, la qualité méthodologique de ces 17 ECR était de faible à modeste. Les ECR recensés par Loveman et ses collaborateurs en 2006 et par Bond et ses collaborateurs en 2012 ont été regroupés à l'aide de méta-analyses afin d'estimer l'ampleur de l'effet des IAchE et de la mémantine sur la cognition, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie, pris à différentes doses et à différents moments dans le temps. Des analyses combinant les études qui ont utilisé diverses échelles de mesure ont également été réalisées lorsque cela était possible. Les ECR sur la bithérapie seront discutés dans la section 2.3 et ceux sur les IAchE en comparaison avec un agent actif n'ont pas été inclus dans le présent rapport.

Cooper et ses collaborateurs [2013] ont révisé systématiquement l'efficacité des interventions pharmacologiques visant à améliorer la qualité de vie chez les personnes souffrant de MA. Parmi

les cinq 5 ECR sélectionnés (1 566 participants), 4 portaient sur le donépézil et 1 sur la mémantine. La population étudiée dans ces ECR était composée de patients souffrant d'une MA de stade léger à modérément sévère. La qualité méthodologique des cinq ECR a été considérée comme faible, puisque la validité et la fiabilité des instruments utilisés pour mesurer la qualité de vie n'étaient pas connues. Dans une revue systématique réalisée en 2006 par la Collaboration Cochrane [Birks et Harvey, 2006], les quatre ECR sur le donépézil ont été combinés au moyen d'une méta-analyse et les résultats ont été rapportés dans la revue systématique de Cooper et ses collaborateurs [2013]. Les résultats de la méta-analyse sur le donépézil effectuée par la Collaboration Cochrane sont donc rapportés dans le présent document.

2.2.1.1 Fonction cognitive

2.2.1.1.1 Donépézil contre placebo

Un total de 14 ECR évaluant l'effet du donépézil sur la cognition par rapport au placebo ont été recensés dans la revue systématique de Loveman et ses collaborateurs réalisée en 2006. Dans la mise à jour de 2012, quatre nouveaux ECR ont été repérés [Bond *et al.*, 2012]. Selon les résultats des méta-analyses, le donépézil avait des effets significatifs sur la cognition en comparaison avec le placebo sur les échelles de l' *Alzheimer's Disease Assessment Scale- cognition* (ADAS-Cog) et du Mini-Mental State Examination (MMSE), à différents dosages et à différents moments dans le temps, jusqu'à un maximum de 24 semaines de traitement. Toutefois, l'ampleur de l'effet était plus faible à 12 semaines qu'à 24 semaines sur les échelles ADAS-Cog (24 semaines; DMP = - 2,41; IC à 95 % : - 2,93 à -1,89) et MMSE (24 semaines; DMP = 1,21; IC à 95 % : 0,84 à 1,57) (annexe E, tableau E-1). Finalement, une analyse combinant les différentes échelles de mesure utilisées a fait ressortir un effet statistiquement significatif en faveur du donépézil par rapport au placebo de 24 à 26 semaines de traitement [9 ECR; DMS = 0,40 (IC à 95 % : 0,29 à 0,50); $p < 0,001$] (tableau E-2). Les résultats détaillés sont présentés à l'annexe E (tableaux E-1 et E-2).

2.2.1.1.2 Rivastigmine contre placebo

Les résultats des méta-analyses comprenant les trois ECR réalisés en 2006 [Loveman *et al.*, 2006] et les trois nouveaux essais faits en 2012 [Bond *et al.*, 2012] suggèrent un effet statistiquement significatif de la rivastigmine sur la cognition, et cet effet semble être dose-dépendant. Plus précisément, les doses ≥ 12 mg par jour ont un plus grand effet par rapport au placebo sur les échelles ADAS-Cog [DMP = - 2,46 (IC à 95 % : - 3,37 à - 1,56)] et MMSE [MPD = 1,02 (IC à 95 % : 0,63 à 1,41)] après 24 à 26 semaines de traitement (annexe E, tableau E-1). Les résultats de l'analyse combinant les différentes échelles de mesure utilisées permettent également de conclure à un effet significatif en faveur de la rivastigmine (toutes posologies) comparativement au placebo [4 ECR; DMS = 0,28 (IC à 95 % : 0,14 à 0,42); $p < 0,001$] (tableau E-2).

2.2.1.1.3 Galantamine contre placebo

En 2006, Loveman et ses collaborateurs ont relevé six ECR mettant en lumière un effet dose-dépendant de la galantamine sur la cognition comparativement au placebo sur l'échelle ADAS-Cog. En 2012, Bond et ses collaborateurs ont repéré trois nouveaux ECR sur le sujet. La combinaison de ces données a fait ressortir des effets statistiquement significatifs de la galantamine (toutes posologies) sur la cognition en comparaison avec le placebo de 12 à 16 semaines de traitement [DMP = -2,34 (IC à 95 % : - 2,72 à - 1,97)] et de 21 à 26 semaines de traitement [DMP = - 2,97 (IC à 95 % : - 3,40 à - 2,53)] (annexe E, tableau E-1).

2.2.1.1.4 Mémantine contre placebo

Selon les résultats des méta-analyses réalisées par Bond et ses collaborateurs [2012], qui comprenaient les deux ECR recensés en 2004 et le nouvel essai recensé en 2012, la mémantine avait des effets significatifs sur la cognition en comparaison avec le placebo selon l'échelle SIB à 12 semaines de traitement [2 ECR; DMP = 4,15 (IC à 95 % : 0,52 à 7,78)], mais pas de 24 à 28 semaines [2 ECR; DMP = 3,25 (IC à 95 % :- 2,23 à 8,74)] (annexe E, tableau E-1).

2.2.1.2 Activités de la vie quotidienne

2.2.1.2.1 Donépézil contre placebo

Un total de huit ECR évaluant l'effet du donépézil sur les activités de la vie quotidienne par rapport au placebo ont été recensés dans la revue systématique de Loveman et ses collaborateurs en 2006 et un autre essai a été répertorié dans la mise à jour de 2012 [Bond *et al.*, 2012]. Compte tenu de l'hétérogénéité des ECR retenus en 2006 et en 2012, les auteurs ont été dans l'impossibilité de réaliser une méta-analyse. Toutefois, les résultats de la méta-analyse comprenant cinq ECR recensés en 2006 suggèrent un effet statistiquement significatif en faveur du donépézil (toutes posologies) sur les activités de la vie quotidienne comparativement au placebo après 24 semaines de traitement [5 ECR; DMS = 0,30 (IC à 95 % : 0,14 à 0,45); $p < 0,001$] (annexe E, tableau E-4). L'ECR répertorié en 2012 corrobore ce résultat en rapportant un effet en faveur du donépézil à 12 semaines de traitement à des doses de 5 mg par jour [différence de moyenne : donépézil = 40,5 (± 7,6), placebo = 49,5 (± 6,3), $p < 0,01$].

2.2.1.2.2 Rivastigmine contre placebo

En 2006, deux ECR ont été recensés par Loveman et ses collaborateurs. Dans la mise à jour de 2012, trois ECR additionnels ont été répertoriés [Bond *et al.*, 2012]. Les conclusions de la méta-analyse suggèrent que la rivastigmine a un effet positif significatif sur les activités de la vie quotidienne à une posologie de 12 mg par jour entre 24 et 26 semaines de traitement selon l'échelle de mesure PDS [2 ECR; DMP = 3,10 (IC à 95 % : 1,81 à 4,40); $p = 0,001$] (annexe E, tableau E-3). Selon les résultats de l'analyse combinant les différentes échelles de mesure utilisées, un effet significatif en faveur de la rivastigmine (toutes posologies) sur les activités de la vie quotidienne par rapport au placebo, de 24 à 26 semaines de traitement, a également été observé [3 ECR, DMS = 0,21 (IC à 95 % : 0,12 à 0,29); $p < 0,001$] (annexe E, tableau E-4).

2.2.1.2.3 Galantamine contre placebo

Trois ECR ont été retenus par Bond et ses collaborateurs en 2012 en plus des deux essais déjà inclus en 2006 dans la revue de Loveman et ses collaborateurs. La combinaison de ces données indique que la galantamine, à une posologie inférieure ou égale à 24 mg par jour, a un effet positif significatif sur les activités de la vie quotidienne de 21 à 26 semaines de traitement selon les échelles ADCS-ADL [2 ECR; DMP = 2,23 (IC à 95 % : 2,23 à 3,14); $p < 0,001$] et DAD [2 ECR; DMP = 3,76 (IC à 95 % : 1,66 à 5,86); $p < 0,001$] (annexe E, tableau E-3). Selon l'analyse combinant les différentes échelles de mesure, un effet statistiquement significatif en faveur de la galantamine (toutes posologies) sur les activités de la vie quotidienne par rapport au placebo de 21 à 26 semaines de traitement a été démontré [4 ECR; DMS = 0,27 (IC à 95 % : 0,18 à 0,34); $p < 0,001$)] (annexe E, tableau E-4).

2.2.1.2.4 Mémantine contre placebo

Un total de deux ECR (dont l'un en bithérapie) évaluant l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne par rapport au placebo ont été recensés dans la revue systématique de 2006 [Loveman *et al.*, 2006]. Les résultats des méta-analyses ne suggèrent aucun effet statistiquement significatif de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne comparativement au placebo selon l'échelle ADSC-ADL_{19} à 12 semaines de traitement [2 ECR; DMP = 0,87 (IC à 95 % : - 0,09 à 1,84); p < 0,075] et un effet à peine significatif de 24 à 28 semaines de traitement (2 ECR; DMP = 1,41; IC à 95 % : 0,04 à 2,78; p < 0,044). Toutefois, la méta-analyse réalisée avec l'échelle de mesure FAST montre un effet statistiquement significatif en faveur de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne comparativement au placebo après 24 à 28 semaines de traitement [2 ECR; DMP = - 0,34 (IC à 95 % : - 0,55 à - 0,13); p = 0,002] (annexe E, tableau E-3).

2.2.1.3 Impression globale clinique de changement

2.2.1.3.1 Donépézil contre placebo

En plus des sept ECR inclus dans la revue systématique de 2006 [Loveman *et al.*, 2006], Bond et ses collaborateurs ont recensé un nouvel essai à l'occasion de leur mise à jour de 2012 [Bond *et al.*, 2012]. Toutefois, seuls les ECR recensés en 2004 ont été inclus dans les méta-analyses. Les résultats de ces méta-analyses indiquent que le donépézil (toutes posologies) a un effet statistiquement significatif sur l'amélioration de l'impression clinique globale de changement à 24 semaines de traitement selon les échelles de mesure CIBIC-Plus [3 ECR; DMP = - 0,38 (IC à 95 % : - 0,49 à - 0,28); p < 0,001] et CDR [3 ECR; DMP = - 0,57; (IC à 95 % : - 0,85 à - 0,29); p < 0,001]. L'analyse combinant les différentes échelles de mesure utilisées a indiqué un effet significatif en faveur du donépézil (toutes posologies) par rapport au placebo de 24 à 26 semaines [6 ECR; DMS = 0,38 (IC à 95 % : 0,27 à 0,48); p < 0,001]. Les résultats détaillés sont présentés à l'annexe E (tableau E-5)

2.2.1.3.2 Rivastigmine contre placebo

Un total de six ECR évaluant l'efficacité de la rivastigmine sur l'impression clinique globale de changement par rapport au placebo ont été recensés dans la revue systématique de Loveman et ses collaborateurs en 2006 et deux autres essais ont été ajoutés dans la mise à jour de 2012 [Bond *et al.*, 2012]. La combinaison de ces données indique que la rivastigmine, à une posologie de 12 mg par jour, a un effet significatif sur l'amélioration de l'impression clinique globale de changement à 26 semaines de traitement selon les échelles CIBIC-Plus [3 ECR; DMP = - 0,42 (IC à 95 % : - 0,55 à - 0,29); p < 0,001] et GDS [3 ECR; DMP = 0,20 (IC à 95 % : 0,12 à 0,27); p < 0,001] (annexe E, tableau E-5). L'analyse groupée des études corrobore ces résultats. Un effet significatif en faveur de la rivastigmine (toutes posologies) par rapport au placebo de 24 à 26 semaines de traitement a été observé [4 ECR; DMS = 0,23 (IC à 95 % : 0,16 à 0,43); *p* < 0,001] (annexe E, tableau E-6).

2.2.1.3.3 Galantamine contre placebo

En plus des six ECR inclus dans la revue systématique de 2006 [Loveman *et al.*, 2006], Bond et ses collaborateurs ont répertorié deux nouveaux ECR publiés après 2004 [Bond *et al.*, 2012]. Les résultats de la méta-analyse suggèrent un effet supérieur de la galantamine par rapport au

placebo sur l'échelle CIBIC-Plus à 26 semaines de traitement à une posologie ≥ 24 mg par jour [3 ECR; DMP = - 0,20 (IC à 95 % : - 0,30 à - 0,09); $p < 0,001$] (annexe E, tableau E-5).

2.2.1.3.4 Mémantine contre placebo

Dans la mise à jour de 2012, Bond et ses collaborateurs ont retenu un nouvel ECR évaluant l'efficacité de la mémantine sur l'impression clinique globale de changement par rapport au placebo en plus des deux essais déjà inclus dans la version de 2006 [Loveman *et al.*, 2006]. Les résultats de la méta-analyse, qui portait sur 570 participants, suggèrent un effet significatif en faveur de la mémantine par rapport au placebo de 24 à 28 semaines de traitement à une dose variant entre 5 et 20 mg par jour [2 ECR; DMS = - 0,30 (IC à 95 % : - 0,47 à - 0,13); $p < 0,001$] (annexe E, tableau E-5).

2.2.1.4 Qualité de vie

2.2.1.4.1 Donépézil contre placebo

Trois études sur l'effet du donépézil sur la qualité de vie avaient été incluses dans la revue systématique de Loveman et ses collaborateurs en 2006. Aucune nouvelle étude n'a été repérée dans la mise à jour de 2012 [Bond *et al.*, 2012]. Compte tenu de l'hétérogénéité des ECR retenus, aucune méta-analyse n'a été réalisée. Les résultats de ces trois études variaient; certaines rapportaient que le donépézil améliorait de façon statistiquement significative la qualité de vie et d'autres ne rapportaient aucune différence comparativement au placebo.

Dans la revue systématique de Cooper et ses collaborateurs [2013], dans laquelle les conclusions des méta-analyses réalisées par la Collaboration Cochrane [Birks et Harvey, 2006] ont été reprises, le donépézil n'avait pas d'effet statistiquement significatif sur la qualité de vie des patients souffrant de MA de stade léger à modérément sévère en comparaison avec le placebo selon l'échelle de mesure QOL, à 24 semaines de traitement, à une posologie de 5 mg par jour [2 ECR; DMP = 2,26 (IC à 95 % : - 3,64 à 8,16)] et de 10 mg par jour [2 ECR; DMP = - 1,17 (IC à 95 % : - 7,26 à 4,91)].

2.2.1.4.2 Mémantine contre placebo

Dans la revue systématique de Cooper et ses collaborateurs [2013], un ECR sur l'effet de la mémantine sur la qualité de vie a été recensé. Toutefois, aucune différence de moyenne n'a été calculée, puisque la taille de l'échantillon était trop petite. Dans cette étude [Bakchine et Loft, 2008], les auteurs concluent qu'il n'y a pas de preuve que la mémantine améliore la qualité de vie des patients souffrant de MA de stade léger à modérément sévère à 24 semaines de traitement.

2.2.1.5 Bénéfices associés à l'usage des IAchE et de la mémantine

Afin d'évaluer les bénéfices associés à l'usage des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA, les proportions d'individus qui ont eu une amélioration ou une stabilisation de l'impression globale clinique de changement, mesurée avec l'échelle de mesure CIBIC-Plus, ont été calculées à partir des données provenant des essais cliniques inclus dans la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012] (annexe F).

- Environ 25 % des patients qui ont utilisé des IAchE, toutes posologies, ont vu leur état clinique global s'améliorer comparativement à 17 % des individus qui ont reçu un placebo

pour une durée maximale de traitement de 6 mois. Le nombre de sujets à traiter pour observer une amélioration de l'état global clinique est d'environ 12 individus.

- Concernant la mémantine, les proportions d'individus qui ont eu une amélioration ou une stabilisation de l'impression globale clinique de changement n'ont pas été calculées puisque le nombre d'études qui pouvaient être incluses dans les calculs était trop faible, ce qui aurait engendré des résultats non représentatifs des bénéfices potentiels associés à la mémantine.

2.2.2 Démence vasculaire et de la démence mixte

Deux revues systématiques de la littérature réalisées par la Collaboration Cochrane [Birks et Craig, 2013; Birks *et al.*, 2013] visant à évaluer l'efficacité de la galantamine [Birks et Craig, 2013] et de la rivastigmine [Birks *et al.*, 2013] comparativement au placebo chez les personnes atteintes de déficience cognitive vasculaire, de démence vasculaire ou de démence vasculaire mixte ont été recensées. L'efficacité de la rivastigmine et de la galantamine (tableau 2) a été évaluée dans trois ECR (800 participants au total) et deux ECR (1 380 participants au total), respectivement. Les études primaires sur la rivastigmine et la galantamine étaient généralement de bonne qualité méthodologique, sauf une qui présentait un risque élevé de biais de sélection (*randomisation*) et de détection (en aveugle). La durée du traitement variait entre 24 et 26 semaines. Aucune méta-analyse n'a été effectuée en raison de l'hétérogénéité des études. Les caractéristiques de ces deux revues systématiques sont présentées à l'annexe D (tableau D-3).

2.2.2.1 Fonction cognitive

2.2.2.1.1 Galantamine contre placebo

Les résultats de deux études incluses dans la revue systématique de Birks et Craig [2013] suggèrent que la galantamine a des effets statistiquement significatifs sur la cognition en comparaison avec un placebo selon les échelles de mesure ADAS-Cog/11, 10, 13 et ADAS-Cog */memory* à une posologie maximale variant entre 16 et 24 mg par jour, à 26 semaines de traitement chez des patients souffrant de démence vasculaire. Des résultats similaires ont été obtenus chez des patients souffrant de démence vasculaire ou de MA combinée avec une maladie cérébrovasculaire sur l'échelle ADAS-Cog/11 (annexe E, tableau E-16).

2.2.2.1.2 Rivastigmine contre placebo

La rivastigmine a des effets non statistiquement significatifs sur la cognition en comparaison avec un placebo sur l'échelle de mesure VaDAS (MD = - 1,30, IC 95 % : - 2,62 à 0,02), mais significatifs sur l'ADAS-Cog [DM = - 1,10 (IC à 95 % : - 2,15 à - 0,05) p = 0,04] et le MMSE [DM = 0,60 (IC à 95 % : 0,11 à 1,09); p = 0,02] à une posologie variant de 3 à 12 mg par jour de 24 à 26 semaines de traitement. Toutefois, aucun effet statistiquement significatif de la rivastigmine sur la cognition, mesuré sur les échelles MMSE et FAB, par rapport au placebo, à 26 semaines de traitement et à une posologie de 6 mg par jour n'a été rapporté (annexe E, tableau E-19).

2.2.2.2 Activités de la vie quotidienne

2.2.2.2.1 Galantamine contre placebo

Un effet statistiquement significatif de la galantamine sur l'amélioration des activités de la vie quotidienne a été observé sur l'échelle de mesure DAD à 26 semaines de traitement chez

503 patients souffrant de démence vasculaire ou de la MA combinée avec une maladie cérébrovasculaire [DM = 4,10 (IC à 95 % : 1,25 à 6,95); p = 0,005] (annexe E, tableau E-17).

2.2.2.2.2 Rivastigmine contre placebo

Aucun effet statistiquement significatif de la rivastigmine sur l'amélioration des activités de la vie quotidienne, mesurée sur les échelles ADCS-ADL et le *chinese*-IADL, par rapport au placebo, à différents dosages, de 24 à 26 semaines de traitement n'a été observé (annexe E, tableau E-21).

2.2.2.3 Impression globale clinique de changement

2.2.2.3.1 Galantamine contre placebo

Un effet statistiquement significatif de la galantamine sur l'amélioration de l'impression globale clinique de changement, mesurée sur l'échelle CIBIC-Plus, par rapport au placebo, à 26 semaines de traitement chez 592 personnes souffrant de démence vasculaire ou de la MA combinée avec une maladie cérébrovasculaire [DM = 1,11 (IC à 95 % : 0,79 à 1,54)] ainsi que chez 734 personnes souffrant de démence vasculaire [DM = 1,24, (IC à 95 % : 0,88 à 1,74)] a été observé (annexe E, tableau E-18).

2.2.2.3.2 Rivastigmine contre placebo

Aucun effet statistiquement significatif de la rivastigmine sur l'amélioration de l'impression globale clinique de changement, mesurée sur les échelles ADCS-CGIC, GDS et CDR-SB, par rapport au placebo, à différents dosages, à 26 semaines de traitement n'a été rapporté (annexe E, tableau E-18).

Tableau 2 Résumé des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement dans la démence vasculaire et la démence mixte

Paramètres de résultats et type de démence	Rivastigmine	Galantamine
Fonction cognitive		
Démence vasculaire	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	Statistiquement significatif (en faveur de la galantamine)
Démence vasculaire sous-corticale	Non statistiquement significatif	s. o.
Démence vasculaire ou MA combinée avec une maladie cérébrovasculaire	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur de la galantamine)
Activités de la vie quotidienne		
Démence vasculaire	Non statistiquement significatif	s. o.
Démence vasculaire sous-corticale	Non statistiquement significatif	s. o.
Démence vasculaire ou MA combinée avec une maladie cérébrovasculaire	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur de la galantamine)
Impression globale clinique de changement		
Démence vasculaire	Résultats contradictoires	Statistiquement significatif (en faveur de la galantamine)
Démence vasculaire sous-corticale	Non statistiquement significatif	s. o.
Démence vasculaire ou MA combinée avec une maladie cérébrovasculaire	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur de la galantamine)

s. o. : sans objet; Note : Aucune donnée disponible pour le donépézil et la mémantine.

2.2.3 Dégénérescence lobaire fronto-temporale

Da Gloria Portugal et ses collaborateurs [2011] ont évalué, dans une revue systématique de la littérature, l'efficacité du donépézil, de la rivastigmine et de la galantamine par rapport à un placebo sur la fonction cognitive chez les personnes atteintes de dégénérescence lobaire fronto-temporale. Dans cette revue, deux ECR (42 participants) de bonne qualité méthodologique ont été inclus. Un de ces deux essais portait sur le donépézil et la rivastigmine (5 participants) tandis que l'autre (38 participants) portait sur la galantamine. La mémantine n'a fait l'objet d'aucune publication. L'estimation des effets n'a pas été rapportée pour les paramètres de résultats visés dans le présent rapport. Les conclusions sont basées uniquement sur la pertinence clinique et non statistique. La durée du traitement variait de 8 à 24 semaines. Les caractéristiques de cette revue sont présentées à l'annexe D (tableau D-4).

2.2.3.1 Fonction cognitive

2.2.3.1.1 Donépézil contre placebo

Les résultats de la revue systématique de Da Gloria Portugal et ses collaborateurs [2011] suggèrent que le donépézil avait des effets cliniquement significatifs sur l'amélioration de la fonction cognitive en comparaison ADAS-Cog avec le placebo selon les échelles de mesure MMSE et CDT à une posologie de 10 mg par jour, à 24 semaines de traitement (annexe E, tableau E-22).

2.2.3.1.2 Rivastigmine contre placebo

Il a également été rapporté que la rivastigmine avait des effets cliniquement significatifs sur l'amélioration de la fonction cognitive en comparaison avec un placebo selon les échelles de mesure MMSE et CDT à une posologie variant de 6 mg à 12 mg par jour, à 24 semaines de traitement (annexe E, tableau E-22) [Da Gloria Portugal *et al.*, 2011].

2.2.3.1.3 Galantamine contre placebo

Toutefois, la galantamine n'avait aucun effet significatif sur la fonction cognitive en comparaison avec un placebo selon les échelles de mesure MMSE, CGI-I et CGI-S, à une posologie de 16 mg ou de 24 mg par jour, entre 8 et 18 semaines de traitement (annexe E, tableau E-22). Il n'est pas mentionné si ce changement est cliniquement ou statistiquement non significatif [Da Gloria Portugal *et al.*, 2011].

2.2.4 Maladie de Parkinson et démence à corps de Lewy

Deux revues systématiques de la littérature accompagnées de méta-analyses [Matsunaga *et al.*, 2013; Rolinski *et al.*, 2012] et portant sur l'efficacité des IAchE et de la mémantine en comparaison avec un placebo dans des cas de maladie de Parkinson avec démence ou de démence à corps de Lewy ont été recensées. Dans l'une de ces méta-analyses, soit celle de Rolinski et ses collaborateurs [2012], six ECR (1 236 participants) ont été inclus, dont quatre portaient sur la maladie de Parkinson avec démence, un sur les troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson avec ou sans démence et un sur la démence à corps de Lewy. Le donépézil et la rivastigmine ont été évalués dans quatre et deux ECR, respectivement, tandis que la galantamine n'a fait l'objet d'aucune publication. Cette revue n'a pas couvert l'efficacité de la mémantine. La durée de du traitement variait entre 10 et 24 semaines. Les études considérées comme ayant un risque important de biais ont été exclues par les auteurs afin d'assurer une bonne qualité méthodologique des résultats de la méta-analyse. Dans la méta-analyse de Matsunaga et ses

collaborateurs [2013], sept ECR (431 participants) sur la mémantine ont été sélectionnés. Parmi ces sept études, cinq portaient sur la maladie de Parkinson avec ou sans démence et deux sur la maladie de Parkinson avec démence et la démence à corps de Lewy. La durée du traitement variait entre 8 et 24 semaines. La qualité méthodologique de ces sept ECR était bonne. Les caractéristiques de ces deux revues systématiques sont présentées à l'annexe D (tableau D-5).

2.2.4.1 Fonction cognitive

2.2.4.1.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase contre placebo

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Rolinski et ses collaborateurs [2012] suggèrent que les IAchE (donépézil et rivastigmine) ont des effets statistiquement significatifs sur la cognition en comparaison avec un placebo sur les échelles de mesure ADAS-Cog [ADAS-Cog 3 ECR; DMP = - 0,27 (IC à 95 % : - 0,61 à - 1,83); p < 0,0001] et MMSE [5 ECR; DMP = 1,09 (IC à 95 % : 0,45 à 1,73); p < 0,0001], à différents dosages et à différents moments dans le temps, jusqu'à un maximum de 24 semaines de traitement (annexe E, tableau E-30). Ces conclusions portaient sur des patients souffrant de la maladie de Parkinson avec démence.

2.2.4.1.2 Donépézil contre placebo

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Rolinski et ses collaborateurs [2012] suggèrent que le donépézil a des effets statistiquement significatifs sur la cognition en comparaison avec un placebo sur les échelles de mesure combinées ADAS-Cog et MMSE, à une posologie variant de 2,5 à 10 mg par jour, entre 10 et 24 semaines de traitement chez des patients souffrant de la maladie de Parkinson avec démence ou de déficience cognitive associée à la maladie de Parkinson [DMS = - 0,42 (IC à 95 % : - 0,58 à - 0,25); p < 0,00001] (annexe E, tableau E-30). Le nombre d'ECR et le nombre de patients qui ont servi à produire cette estimation n'ont pas été rapportés.

2.2.4.1.3 Rivastigmine contre placebo

Selon la méta-analyse de Rolinski et ses collaborateurs [2012], la rivastigmine a un effet statistiquement significatif sur la cognition en comparaison avec un placebo sur les échelles de mesure combinées ADAS-Cog et MMSE à une posologie variant de 1,5 à 12 mg par jour, administrée entre 10 et 24 semaines de traitement chez des patients ayant la maladie de Parkinson avec démence ou la démence à corps de Lewy [2 ECR; DMS = - 0,27 (IC à 95 % : - 0,44 à - 0,11); p < 0,001] (annexe E, tableau E-30). Les résultats ont également été rapportés pour l'étude portant sur les 120 patients souffrant de démence à corps de Lewy. Les conclusions ne suggèrent aucune différence statistiquement significative, sur l'échelle de mesure MMSE, entre les groupes traitement et placebo, à une posologie variant de 6 à 12 mg par jour et à 20 semaines de traitement [DMS = 1,24 (IC à 95 % : 0,28 à 2,76); p = 0,11] (annexe E, tableau E-31).

2.2.4.1.4 Mémantine contre placebo

La méta-analyse réalisée par Matsunaga et ses collaborateurs [2013] a montré que la mémantine n'a pas d'effet statistiquement significatif sur la cognition en comparaison avec un placebo sur l'échelle de mesure MMSE chez les patients souffrant de Parkinson avec démence ou de démence à corps de Lewy, à 24 semaines de traitement (1 ECR; DMS = - 0,50, IC95 % : - 1,00 à 0,00) (annexe E, tableau E-23) ni chez les patients souffrant uniquement de la maladie de Parkinson avec démence, à 16 semaines de traitement [1 ECR; DMS = 0,16 (IC à 95 % : - 0,63 à 0,95)] (annexe E, tableau E-24).

2.2.4.2 Activités de la vie quotidienne

2.2.4.2.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase contre placebo

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Rolinski et ses collaborateurs [2012] suggèrent que les IAchE (donépézil et rivastigmine) ont eu des effets statistiquement significatifs sur les activités de la vie quotidienne en comparaison avec le placebo, à différentes doses, entre 18 et 24 semaines de traitement chez 514 patients souffrant de la maladie de Parkinson avec démence [2 ECR; DMP = - 0,20 (IC à 95 % : - 0,38 à - 0,02); p < 0,0001] (annexe E, tableau E-34).

2.2.4.2.2 Donépézil contre placebo

Dans la revue systématique de Rolinski et ses collaborateurs [2012], un ECR portant sur l'effet du donépézil sur les activités de la vie quotidienne chez 16 personnes souffrant de la maladie de Parkinson avec démence a été repéré. Les résultats de cette étude ne suggèrent aucun effet statistiquement significatif du donépézil sur l'amélioration des activités de la vie quotidienne en comparaison avec le placebo sur l'échelle de mesure UPDRS, à 18 semaines de traitement [1 ECR; DMP = 0,84 (IC à 95 % : - 6,24 à 7,92); p = 0,82] (annexe E, tableau E-33).

2.2.4.2.3 Rivastigmine contre placebo

Rolinski et ses collaborateurs [2012] ont recensé un ECR portant sur les activités de la vie quotidienne chez 494 personnes souffrant de la maladie de Parkinson avec démence. Un effet statistiquement significatif de la rivastigmine sur l'amélioration des activités de la vie quotidienne en comparaison avec le placebo a été observé sur l'échelle de mesure ADCS-ADL, à 24 semaines de traitement [DMP = 2,50 (IC à 95 % : 0,43 à 4,57); p = 0,02] (annexe E, tableau E-33).

2.2.4.2.4 Mémantine contre placebo

Selon les résultats de la méta-analyse réalisée par Matsunaga et ses collaborateurs [2013], la mémantine n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les activités de la vie quotidienne en comparaison avec le placebo sur l'échelle de mesure ADL chez les patients souffrant de Parkinson avec démence ou de démence à corps de Lewy [2 ECR; DMS = - 0,12 (IC à 95 % : - 0,37 à 0,12)] ou chez les patients souffrant de la maladie de Parkinson [1 ECR; DMS = 0,34 (IC à 95 % : - 0,32 à 1,00)]. Les mêmes constats ont été faits dans l'analyse groupée de ces 3 ECR [DMS = - 0,07, IC à 95 % : - 0,30 à 0,16)] (annexe E, tableau E-33).

2.2.4.3 Impression globale clinique de changement

2.2.4.3.1 Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase contre placebo

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Rolinski et ses collaborateurs [2012] suggèrent que les IAchE (donépézil et rivastigmine) ont un effet statistiquement significatif sur l'impression globale clinique de changement en comparaison avec le placebo, à différentes doses, entre 10 et 24 semaines de traitement chez 556 patients souffrant de la maladie de Parkinson avec démence [3 ECR; DMS = - 0,38 (IC à 95 % : - 0,56 à - 0,20), p < 0,0001] (annexe E, tableau E-32).

2.2.4.3.2 Donépézil contre placebo

Un total de deux ECR ont été recensés dans la revue systématique de Rolinski et ses collaborateurs [2012], suggérant un effet positif du donépézil sur l'amélioration de l'impression globale clinique de changement par rapport au placebo, à une posologie variant de 5 mg à 10 mg

par jour, à 10 semaines de traitement ou moins, chez 62 personnes souffrant de la maladie de Parkinson avec démence [DMP = - 0,62 (IC à 95 % : - 1,13 à - 0,10); p = 0,02] (annexe E, tableau E-32).

2.2.4.3.3 Rivastigmine contre placebo

Dans la revue systématique de Rolinski et ses collaborateurs [2012], un effet positif de la rivastigmine sur l'amélioration de l'impression clinique globale de changement par rapport au placebo a également été observé à 18 semaines de traitement chez 494 personnes souffrant de la maladie de Parkinson avec démence [1 ECR; DMP = - 0,35 (IC à 95 % : - 0,54 à - 0,16] (annexe E, tableau E-32).

2.2.4.3.4 Mémantine contre placebo

Selon les résultats de la méta-analyse réalisée par Matsunaga et ses collaborateurs [2013], la mémantine a un effet statistiquement significatif sur l'amélioration de l'impression clinique globale de changement par rapport au placebo sur l'échelle de mesure ADCS-CGIC chez les patients souffrant de Parkinson avec démence ou de démence à corps de Lewy [2 ECR; DMS = - 0,26 (IC à 95 % : - 0,51 à - 0,02)] (annexe E, tableau E-29).

Tableau 3 Résumé des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement dans la maladie de Parkinson et la démence à corps de Lewy

Paramètres de résultats et type de démence	IAchE	Donépézil	Rivastigmine	Mémantine
Fonction cognitive				
Maladie de Parkinson avec démence	Statistiquement significatif (en faveur des IAchE)	Statistiquement significatif (en faveur du donépézil)	s. o.	Non statistiquement significatif
Maladie de Parkinson avec démence ou démence à corps de Lewy	s. o.	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	Non statistiquement significatif
Démence à corps de Lewy	s. o.	s. o.	Non statistiquement significatif	s. o.
Activités de la vie quotidienne				
Maladie de Parkinson avec démence	Statistiquement significatif (en faveur des IAchE)	Non statistiquement significatif	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	Non statistiquement significatif
Maladie de Parkinson avec démence ou démence à corps de Lewy	s. o.	s. o.	s. o.	Non statistiquement significatif
Démence à corps de Lewy	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Impression globale clinique de changement				
Maladie de Parkinson avec démence	Statistiquement significatif (en faveur des IAchE)	Statistiquement significatif (en faveur du donépézil)	Statistiquement significatif (en faveur de la rivastigmine)	s. o.
Maladie de Parkinson avec démence ou démence à corps de Lewy	s. o.	s. o.	s. o.	Statistiquement significatif (en faveur de la mémantine)
Démence à corps de Lewy	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

s. o. : sans objet; IAchE : inhibiteur de la cholinestérase; Note : Aucune donnée disponible pour la galantamine.

2.3 Efficacité de la bithérapie

2.3.1 Maladie d'Alzheimer

Trois revues systématiques de la littérature [Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012] portant sur l'efficacité clinique de la bithérapie dans le traitement de la MA ont été recensées. Dans la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012], deux ECR ont été inclus tandis que, dans les revues de Farrimond et ses collaborateurs [2012] et de Muayqil et Camicioli [2012], trois ECR ont été sélectionnés dans chacune des revues. Deux ECR [Porsteinsson *et al.*, 2008; Tariot *et al.*, 2004] sont communs aux trois revues. Farrimond et ses collaborateurs [2012] sont les seuls auteurs à avoir retenu un ECR non publié sur la mémantine à libération prolongée à une posologie de 28 mg par jour [Forest Laboratories Clinical Trial Registry, 2008]. Cette formulation a été approuvée par la Food and Drug Administration américaine pour le traitement de la MA de modérée à sévère. Au moment de l'étude, ce médicament n'était pas commercialisé aux États-Unis (mise en marché en juin 2010) et pas homologué en Europe. En conséquence, il n'aurait pas été admissible à la méta-analyse de Bond et ses collaborateurs [2012]. Cet agent n'est toujours pas disponible sur le marché canadien. La dose de 28 mg par jour de mémantine dans cette préparation est conçue pour être équivalente à celle de 20 mg par jour qui est actuellement commercialisée. Muayqil et Camicioli [2012] ont recensé une étude [Howard *et al.*, 2012] qui a été publiée après la date de fin de la recherche bibliographique des revues réalisées par Bond et Farrimond [Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012]. Les caractéristiques des trois revues systématiques sur la bithérapie sont présentées à l'annexe D (tableaux D-1 et D-2).

2.3.1.1 Fonction cognitive

2.3.1.1.1 IAchE + mémantine contre IAchE + placebo

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Muayqil et Camicioli [2012] ne suggèrent aucune amélioration statistiquement significative de la fonction cognitive chez 967 patients ayant une MA de légère à sévère ayant reçu une thérapie combinée (donépézil + mémantine) en comparaison avec une monothérapie (donépézil + placebo) entre 24 et 52 semaines de traitement [3 ECR; DMS = 0,25 (IC à 95 % : - 0,11 à 0,62)] (annexe E, tableau E-11). Ces résultats ont été observés en combinant les échelles de mesure MMSE, ADAS-Cog et SIB. Il est important de noter que ces résultats ont été combinés malgré l'hétérogénéité des études évaluée à 87 % selon la statistique I^2.Ces mêmes auteurs ont toutefois rapporté une amélioration statistiquement significative de la fonction cognitive chez 540 patients ayant une MA de modérée à sévère utilisant une bithérapie composée de donépézil et de mémantine en comparaison avec ceux recevant une monothérapie de donépézil (+ placebo) [2 ECR; DMS = 0,45 (IC à 95 % : 0,27 à 0,63)] (annexe E, tableau E-11).

Selon les résultats de la méta-analyse effectuée par Farrimond et ses collaborateurs [2012], les IAchE combinés à la mémantine avaient un effet statistiquement significatif sur la cognition en comparaison avec les IAchE combinés à un placebo selon les échelles de mesure SIB et ADAS-Cog, à 24 semaines de traitement chez 1309 patients ayant une MA de modérée à sévère [3 ECR; DMP = - 0,25 (IC95 % : - 0,36 à - 0,14) ADAS-Cog] (annexe E, tableau E-8).

Bien que Muayqil et Camicioli [2012] et Farrimond et ses collaborateurs [2012] aient combiné les résultats des études portant sur l'efficacité de la bithérapie sur la cognition, Bond et ses collaborateurs [2012] n'ont pas jugé pertinent de le faire compte tenu de l'hétérogénéité des

échelles de mesure. Une amélioration statistiquement significative de la fonction cognitive chez les patients ayant une MA de modérée à sévère recevant une bithérapie de donépézil et de mémantine comparativement aux patients recevant une monothérapie de donépézil (+ placebo) a été mise en évidence dans l'étude de Tariot et ses collaborateurs [2004] selon l'échelle de mesure SIB (moyennes des moindres carrés ± écart- type = - 2,5 ± 0,69 contre 0,9 ± 0,67, p = 0,001) à 24 semaines de traitement. Ce constat n'a toutefois pas été corroboré dans l'étude de Porsteinsson et ses collaborateurs [2008] chez les patients ayant une MA de légère à modérée recevant déjà un IAchE, selon les échelles de mesure MMSE (différence de moyenne des moindres carrés = 0,5 : IC à 95 % - 0,1 à 1,1; p = 0,123) et ADAS-Cog (différence de moyenne des moindres carrés = – 0,7 : IC 95 % - 1,8 à 0,4; p = 0,184) à 24 semaines de traitement.

2.3.1.1.2 Donépézil + mémantine contre mémantine + placebo

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Muayqil et Camicioli [2012] ne suggèrent aucun changement statistiquement significatif concernant l'amélioration de la fonction cognitive chez 970 patients souffrant de MA de légère à sévère recevant une bithérapie (donépézil + mémantine) en comparaison avec des patients recevant une monothérapie (mémantine + placebo), entre 24 et 52 semaines de traitement (3 ECR; DMS = 0,33, IC95 % : - 0,07 à 0,74) (annexe E, tableau E-12). Ces résultats ont été observés en combinant les échelles de mesure MMSE, ADAS-Cog et SIB. Toutefois, un changement statistiquement significatif sur la fonction cognitive chez 543 patients ayant une MA de modérée à sévère utilisant une thérapie combinée (donépézil + mémantine) en comparaison avec une monothérapie (mémantine + placebo) a été observé entre 24 et 52 semaines de traitement [3 ECR; DMS = 0,52 (IC à 95 % : 0,35 à 0,69)] (annexe E, tableau E-12). Ces résultats font suite à une analyse groupée avec les échelles de mesure MMSE et SIB.

2.3.1.2 Activités de la vie quotidienne

2.3.1.2.1 IAchE + mémantine contre IAchE + placebo

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Muayqil et Camicioli [2012] suggèrent une amélioration statistiquement significative des activités de la vie quotidienne chez les patients ayant une MA de légère à sévère recevant une thérapie combinée composée de donépézil et de mémantine en comparaison avec des patients recevant une monothérapie avec le donépézil (+ placebo) [DMS = 1,07 (IC à 95 % : 0,26 à 1,89); p = 0,001]. Les résultats chez les patients ayant une MA de modérée à sévère sont similaires, ce qui suggère qu'une thérapie combinée (donépézil + mémantine) en comparaison avec une monothérapie avec le donépézil (+ placebo) améliore significativement les activités de la vie quotidienne [DMS = 0,23 (IC à 95 % : 0,06 à 0,40)] (annexe E, tableau E-13).

Selon les résultats de la méta-analyse effectuée par Farrimond et ses collaborateurs [2012], les IAchE combinés à la mémantine n'avaient pas d'effet statistiquement significatif sur l'amélioration des activités de la vie quotidienne comparativement aux IAchE combinés à un placebo chez les patients ayant une MA de modérée à sévère, selon les échelles de mesure ACDS-ADL19 et ACDS-ADL23, à 24 semaines de traitement [3 ECR; DMP = - 0,04, (IC à 95 % : - 0,21 à 0,13)] (annexe E, tableau E-10).

Bond et ses collaborateurs [2012] n'ont pas combiné par une méta-analyse les résultats des deux études qu'ils ont recensées, puisque différentes versions de l'échelle ACDS-ADL ont été utilisées. Toutefois, les études sélectionnées par Bond et ses collaborateurs [2012] ont été combinées dans les méta-analyses réalisées par Muayqil et Camicioli [2012] ainsi que par Farrimond et ses

collaborateurs [2012]. Les conclusions des deux études primaires repérées par Bond et ses collaborateurs [2012] sont contradictoires. Une amélioration statistiquement significative des activités de la vie quotidienne chez les patients ayant une MA de modérée à sévère recevant une bithérapie de donépézil et de mémantine comparativement aux patients recevant une monothérapie de donépézil (+ placebo) a été mise en évidence dans une étude [Tariot *et al.*, 2004] avec l'échelle de mesure ACDS-ADL19 (moyennes des moindres carrés ± écart-type = -3,4 ± 0,51 contre - 2,0 ± 0,50, p = 0,03) à 24 semaines de traitement. Ce constat n'a toutefois pas été corroboré dans une étude plus récente [Porsteinsson *et al.*, 2008] chez des patients ayant une MA de légère à modérée recevant un IAchE combiné à de la mémantine avec l'échelle de mesure ACDS-ADL19 (différence de moyenne des moindres carrés = - 0,2 : IC95 % - 0,16 à 1,3; p = 0,82) à 24 semaines de traitement.

2.3.1.3 IAchE + mémantine contre mémantine + placebo

Selon les résultats de la méta-analyse réalisée par Muayqil et Camicioli [2012], lorsque la combinaison de donépézil + mémantine est comparée à une monothérapie de mémantine (+ placebo), une amélioration statistiquement significative sur les activités de la vie quotidienne chez 971 patients ayant une MA de légère à sévère et 544 patients ayant une MA de modérée à sévère a été observée [DMS = 0,30 (IC à 95 % : 0,13 à 0,47)] (annexe E, tableau E-14).

2.3.1.4 Impression globale clinique de changement

2.3.1.4.1 IAchE + mémantine contre IAchE + placebo

Selon les résultats de la méta-analyse réalisée par Bond et ses collaborateurs [2012], lorsque la combinaison d'IAchE + mémantine est comparée à une monothérapie d'IAchE (+placebo), aucune amélioration statistiquement significative sur l'impression globale clinique de changement chez les patients ayant une MA de légère à sévère n'a été observée sur l'échelle de mesure CIBIC-Plus à 24 semaines de traitement [2 ECR; DMP = - 0,14 (IC à 95 % : - 0,35 à 0,07)] (annexe E, tableau E-7).

Toutefois, les conclusions de la méta-analyse conduite par Farrimond et ses collaborateurs [2012], qui portait sur 1 315 patients ayant une MA de modérée à sévère, sont en contradiction avec celles de Bond et ses collaborateurs [2012]. En effet, Farrimond et ses collaborateurs ont rapporté que, lorsque la bithérapie (IAchE + mémantine) est comparée à une monothérapie (IAchE + placebo), une amélioration statistiquement significative sur l'impression globale de changement a été observée sur l'échelle de mesure CIBIC-Plus à 24 semaines de traitement [3 ECR; DMS = - 0,20 (IC à 95 % : - 0,32 à - 0,09)] (annexe E, tableau E-9).

2.3.1.4.2 IAchE + mémantine contre mémantine + placebo

Selon les résultats de la méta-analyse réalisée par Muayqil et Camicioli [2012], lorsque la combinaison d'IAchE + mémantine est comparée à une monothérapie de mémantine (+ placebo), aucune amélioration statistiquement significative sur l'impression globale clinique de changement chez les patients ayant une MA de légère à sévère n'a été observée [2 ECR; DMS = - 0,15 : (IC à 95 % : - 0,36 à 0,05)] (annexe E, tableau E-15).

2.3.1.5 Qualité de vie

2.3.1.5.1 IAchE + mémantine contre mémantine + placebo ou IAchE + placebo

Une seule étude recensée par Muayqil et Camicioli [2012] rapporte des données sur la qualité de vie. Dans cette étude [Howard *et al.*, 2012], aucun changement statistiquement significatif n'a été observé sur l'échelle de mesure DEMQOL-proxy chez les patients ayant une MA de légère à sévère (ampleur d'effet et IC à 95 % non rapportés).

2.4 Efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine dans le traitement de la démence vasculaire et de la démence mixte

Deux revues systématiques de la littérature réalisées par la Collaboration Cochrane [Birks et Craig, 2013; Birks *et al.*, 2013] visant à évaluer l'efficacité de la galantamine [Birks et Craig, 2013] et de la rivastigmine [Birks *et al.*, 2013] comparativement au placebo chez les personnes atteintes de déficience cognitive vasculaire, de démence vasculaire ou de démence vasculaire mixte ont été recensées. L'efficacité de la rivastigmine et de la galantamine a été évaluée dans trois ECR (800 participants) et deux ECR (1 380 participants), respectivement. Les études primaires sur la rivastigmine et la galantamine étaient généralement de bonne qualité méthodologique, sauf une qui présentait un risque élevé de biais de sélection (*randomisation*) et de détection (en aveugle). La durée du traitement variait entre 24 et 26 semaines. Aucune méta-analyse n'a été effectuée en raison de l'hétérogénéité des études. Les caractéristiques de ces deux revues systématiques sont présentées à l'annexe D (tableau D-3).

2.5 Innocuité

Un total de six revues systématiques [Birks et Craig, 2013; Birks *et al.*, 2013; Matsunaga *et al.*, 2013; Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Rolinski *et al.*, 2012] ont abordé l'innocuité des IAchE et de la mémantine. Lorsqu'ils ont été observés, les effets indésirables sont listés à l'annexe D. Les principaux effets indésirables des IAchE sont de nature gastro-intestinale : nausées, vomissements, diarrhée, anorexie et perte de poids. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont reliés à la dose et surviennent généralement au début du traitement. Parmi les autres effets indésirables principaux des IAchE, il y a les céphalées, les étourdissements, l'insomnie et les effets cardiovasculaires (bradycardie, bloc cardiaque, syncope). Des effets indésirables tels que l'érythème et le prurit sont spécifiques à la rivastigmine transdermique. Concernant la mémantine, les principaux effets indésirables sont les étourdissements, la constipation, la confusion, les céphalées et l'hypertension artérielle.

Afin d'évaluer les risques associés à l'usage des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA, les proportions d'individus qui ont ressenti des effets indésirables qui ont mené à l'abandon du traitement ont été calculées à partir des données provenant des essais cliniques inclus dans la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012] (tableau 4).

- Chez les individus qui ont reçu un IAchE, environ 13 % ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables comparativement à 6 % des individus qui ont reçu un placebo. Le nombre de sujets à traiter pour voir apparaître des effets indésirables qui ont mené à l'abandon du traitement est d'environ 15 individus.

- Chez les individus qui ont reçu de la mémantine, environ 10 % ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables dans le groupe qui a reçu le médicament comparativement à 14,0 % dans le groupe qui a reçu un placebo. Toutefois, puisque très peu d'études ont pu être incluses dans ces calculs, les résultats obtenus ne représentent pas une estimation réaliste et adéquate des proportions d'effets indésirables auxquelles on peut s'attendre.

Tableau 4 Proportions (%) d'individus souffrant de la maladie d'Alzheimer, qui ont expérimenté n'importe quel effet indésirable ou des effets indésirables qui ont mené à l'abandon du traitement, d'après les essais cliniques comparatifs avec placebo

	Donépézil	**Placebo**	**Rivastigmine**	**Placebo**	**Galantamine**	**Placebo**	**Mémantine**	**Placebo**
	Proportion (%)	Proportion (%)	Proportion (%)	Proportion (%)	Proportion (%)	Proportion (%)	Proportion (%)	Proportion (%)
Effets indésirables qui ont mené à l'abandon du traitement	212/2467 (8,6) 13 études	92/1557 (5,9) 12 études	290/2017 (14,4) 6 études **Timbre inclus** 352/2611 (13,5) 7 études	77/1149 (6,7) 6 études	429/2721 (15,8) 7 études	90/1312 (6,9) 7 études	50/506 (9,9) 3 études	70/499 (14,0) 3 études

*Calculé à partir des essais cliniques inclus dans la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012].

DISCUSSION

Dans cette présente revue systématique de la littérature, l'efficacité des IAchE chez les personnes atteintes de la MA ou d'une maladie apparentée a été évaluée selon quatre paramètres de résultats, soit la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble de ces données probantes sont présentés ci-dessous.

Principaux constats

Chez les personnes atteintes de la MA de stade léger à modérément sévère, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ont des effets statistiquement significatifs sur l'amélioration de la fonction cognitive, sur les activités de la vie quotidienne et sur l'impression globale clinique de changement comparativement au placebo. Toutefois, l'interprétation de ces résultats doit être faite avec précaution. Les effets bénéfiques des IAchE sont minimes et ils ont été établis pour des durées de traitement se limitant à six mois, alors que la MA évolue sur plusieurs années. L'effet à long terme demeure donc inconnu.

De plus, pour conclure à la pertinence clinique des résultats, un seuil d'amélioration arbitraire d'au moins 4 points sur l'ADAS-Cog et un seuil d'amélioration d'au moins 3 points sur le MMSE pour les formes de légères à modérées de la MA sont généralement utilisés [Rockwood *et al.*, 2010; Raina *et al.*, 2008; O'Keeffe *et al.*, 2005]. La pertinence clinique concernant l'amélioration de la fonction cognitive présentée dans ce rapport est donc incertaine si on se base sur ces seuils. En effet, des changements statistiquement significatifs entre 1,13 et 3,29 points ont été rapportés sur l'ADAS-Cog et entre 0,89 et 1,22 point sur le MMSE. Par contre, l'ADAS-Cog et le MMSE sont des mesures peu sensibles. En conséquence, les effets du traitement peuvent avoir été, dans certains cas, sous-estimés. Quant à l'impression globale clinique de changement, lorsqu'un changement significatif est détecté sur n'importe quelle échelle de mesure, il est considéré comme cliniquement significatif.

Il est également important de noter que les résultats de cette revue systématique proviennent d'ECR comportant des pourcentages élevés de perte au suivi (entre 20 % et 30 %), particulièrement pour la rivastigmine et la galantamine (perte potentiellement liée aux effets indésirables). De plus, les méthodes d'affectation à un groupe sont parfois inadéquates et les analyses ne sont pas toujours réalisées selon l'intention de traitement, ce qui ajoute à l'incertitude des résultats.

Dans les revues systématiques recensées, l'utilisation de la mémantine a été évaluée uniquement chez des personnes atteintes de la MA de stade modéré à sévère. Des effets statistiquement significatifs sur certains paramètres ont été observés, notamment sur la fonction cognitive à 12 semaines de traitement (mais pas à 24 semaines) et sur l'impression globale clinique de changement. Toutefois, ces effets vont de minimes à modestes et ils ont été établis à court terme, la durée des ECR étant limitée à six mois. Par ailleurs, le traitement des données manquantes (p. ex. méthode de la dernière observation reportée) dans certaines études surestime probablement l'efficacité de la mémantine.

Les preuves scientifiques concernant l'efficacité de la bithérapie dans le traitement de la MA sont très limitées et contradictoires. Les données ne permettent pas de se prononcer clairement sur

le sujet, que ce soit pour la MA d'intensité modérée à sévère ou pour toute autre maladie apparentée.

Les données probantes sur l'efficacité des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la maladie de Parkinson avec démence ou de la démence à corps de Lewy proviennent d'ECR de bonne qualité méthodologique, mais qui portent sur des échantillons de faible ampleur d'échantillon. Bien que la maladie de Parkinson avec démence et la démence à corps de Lewy aient beaucoup de points en commun (notamment à propos des caractéristiques cliniques), les preuves scientifiques sur l'effet bénéfique des IAchE sont concluantes uniquement dans le cas de la maladie de Parkinson avec démence. Plus précisément, concernant le traitement de la maladie de Parkinson avec démence, le donépézil, la rivastigmine et la mémantine sont les seuls médicaments pour lesquels des données provenant d'ECR ont été recensées dans la présente revue systématique. Le donépézil a démontré des effets statistiquement significatifs sur l'amélioration de la fonction cognitive et sur l'impression globale clinique de changement comparativement au placebo, mais pas sur les activités de la vie quotidienne. La rivastigmine a démontré des effets positifs sur tous les paramètres de résultats qui ont été étudiés (activités de la vie quotidienne et impression globale clinique de changement). Cependant, lorsque les résultats sont statistiquement significatifs, les effets sont minimes et ils ont été établis à court terme. Aucun bénéfice statistiquement significatif de la mémantine n'a été observé sur la fonction cognitive ni sur les activités de la vie quotidienne. Puisque les études sur l'efficacité des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la démence à corps de Lewy sont peu nombreuses et que leurs échantillons sont de faible ampleur, des ECR supplémentaires sont nécessaires pour déterminer leur efficacité chez ces patients.

En ce qui concerne la démence mixte, la galantamine est le seul médicament pour lequel des données provenant d'ECR ont été recensées dans la présente revue systématique. Ces données suggèrent des bénéfices statistiquement significatifs sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne et l'impression globale clinique de changement. Chez les personnes atteintes de démence vasculaire, de démence vasculaire sous-corticale ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale, les données sur l'efficacité des IAchE provenant de méta-analyses sont également très limitées et contradictoires.

Environ deux fois plus de patients qui ont reçu un IAchE ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables comparativement à ceux qui ont reçu un placebo. Les principaux effets indésirables des IAchE administrés oralement étaient de nature gastro-intestinale. Ces effets seraient associés aux propriétés cholinomimétiques des IAchE. Des effets indésirables tels que l'érythème et le prurit sont spécifiques à la rivastigmine transdermique. Concernant la mémantine, les principaux effets indésirables étaient principalement associés à l'hypoactivité du système glutamatergique dans certaines parties du système nerveux central. Il est important de noter que les ECR ne permettent probablement pas de détecter tous les effets indésirables, car ils incluent un nombre limité de patients. Par ailleurs, les effets indésirables n'ayant été évalués que pour un maximum de six mois, il est donc impossible de connaître ceux qui pourraient survenir au-delà de cette période. Les effets indésirables à long terme sont donc inconnus. De plus, les personnes qui participaient à ces ECR avaient très peu de comorbidités et ne prenaient en général pas d'autres médicaments, ce qui limite encore une fois la détection des effets indésirables. Enfin, les effets indésirables graves ne sont probablement pas rapportés dans ces ECR en raison de leur faible fréquence de ceux-ci, de la courte durée du suivi et de la faible taille des échantillons.

Forces et limites de la revue systématique

Bien que la présente revue systématique repose sur une méthodologie explicite, qui comprend une recherche de la littérature faite de façon systématique, une évaluation critique des publications pertinentes ainsi qu'une présentation et une synthèse systématique des conclusions, elle comporte quelques limites qui méritent d'être soulignées. Les preuves scientifiques sur l'efficacité des traitements pharmacologiques dans le traitement de la MA et des maladies apparentées proviennent de revues systématiques de bonne qualité méthodologique dans lesquelles l'évaluation de la qualité méthodologique des études primaires a été effectuée. Toutefois, certains auteurs ont inclus dans leur revue systématique des ECR de moins bonne qualité méthodologique, tandis que d'autres les ont rejetés. En conséquence, les résultats et les conclusions de certaines revues reposent sur des ECR pouvant comporter des limites méthodologiques importantes.

Par ailleurs, il est important de noter que les patients inclus dans les ECR ne sont pas représentatifs de la population générale souffrant de la MA ou d'une maladie apparentée. Plus précisément, les patients inclus dans les ECR ont moins de comorbidités, la qualité de leur diagnostic et de leur suivi est meilleure et la durée de leur traitement est inférieure à celle des patients qui ne font pas l'objet d'études. De plus, en situation réelle d'utilisation, lorsque le patient est âgé et, encore plus, lorsqu'il est atteint d'une maladie altérant ses capacités cognitives comme la MA ou une maladie apparentée, des problèmes d'adhésion au traitement peuvent survenir [Borah *et al.*, 2010; Massoud *et al.*, 2008]. Sachant qu'une utilisation sous-optimale des IAchE diminue leur efficacité [Fillit *et al.*, 2006], les effets du traitement en situation clinique réelle peuvent donc est inférieurs à ceux observés dans les ECR. Finalement, dans les revues systématiques sélectionnées, lorsqu'il a été possible d'estimer les biais de publication, aucun biais n'a été rapporté.

Afin de répondre à nos questions de recherche, nous avons limité l'horizon temporel à deux ans, soit de 2011 à 2013. L'horizon temporel de l'étude a été déterminé de manière à pouvoir englober les revues systématiques les plus récentes. Il est donc raisonnable de déduire que les résultats des ECR les plus récents font l'objet des revues que nous avons recensées, au même titre que ceux des ECR menés il y a plus longtemps. De plus, l'appréciation de la preuve est basée sur une évaluation secondaire de l'appréciation faite par les auteurs des revues systématiques.

CONCLUSION

Dans le présent rapport, la preuve scientifique disponible quant à l'efficacité et à l'innocuité des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA et des maladies apparentées a été évaluée dans le cadre d'une revue systématique des revues systématiques d'ECR publiées sur le sujet. Les données actuellement disponibles démontrent une efficacité de faible à modeste des IAchE et de la mémantine chez les personnes atteintes de la MA de stade léger à modérément sévère et chez les personnes atteintes de la MA de stade modéré à sévère, respectivement. La rivastigmine semble également présenter une efficacité modeste chez les patients atteints d'une forme de démence associée à la maladie de Parkinson. L'efficacité des IAchE et de la mémantine dans le traitement des autres maladies apparentées est beaucoup moins documentée.

Quant à l'innocuité, on a observé que les effets indésirables potentiels sont surtout de nature gastro-intestinale pour les IAchE et qu'ils sont principalement liés au système nerveux central pour la mémantine. Dans tous les cas, il importe de se rappeler que les données actuellement disponibles sur l'efficacité et l'innocuité des IAchE et de la mémantine dans le traitement de la MA et des maladies apparentées comportent des limites méthodologiques et des incertitudes importantes. Les effets bénéfiques des IAchE et de la mémantine sont au mieux modestes, ils ont été établis à court terme et leur pertinence clinique est contestable. De plus, aucune information n'est disponible sur les risques d'effets indésirables à long terme.

ANNEXE A

Stratégie de recherche d'information

MONOTHÉRAPIE

MEDLINE (PubMed) **Date de la recherche : 9 janvier 2014** **Limites : 2006-2014; anglais et français**	
#1	dementia[Kalmijn *et al.*] OR dementia*[tiab] OR alzheimer disease[Kalmijn *et al.*] OR alzheimer*[tiab] OR (mixed[tiab] AND dementia*[tiab]) OR lewy body disease[Kalmijn *et al.*] OR lewy body[tiab] OR lewy bodies[tiab] OR dementia, vascular[Kalmijn *et al.*] OR vascular dementia[tiab] OR frontotemporal lobar degeneration[Kalmijn *et al.*] OR frontotemporal lobar degeneration*[tiab] OR parkinson disease[Kalmijn *et al.*] OR pakinson[tiab]
#2	cholinesterase inhibitor*[tiab] OR anticholinesterase*[tiab] OR acetylcholinesterase inhibitor*[tiab] OR donepezil*[tiab] OR aricept[tiab] OR rivastigmine[tiab] OR exelon[tiab] OR galantamin*[tiab] OR galanthamine[tiab] OR reminyl[tiab] OR memantine[tiab] OR ebixa[tiab]
#3	review[Verghese *et al.*] OR review literature as topic[Kalmijn *et al.*] OR meta-analysis[Verghese *et al.*] OR meta-analysis as topic[Kalmijn *et al.*]
#4	systematic[Patel et Grossberg] OR (systematic[tiab] AND (literature[tiab] OR review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR health technology assessment*[tiab] OR hta[tiab])
#5	#1 AND #2 AND (#3 OR #4)
Embase (OvidSP) **Date de la recherche : 3 janvier 2014** **Limites : 2010-2014; anglais et français**	
#1	(alzheimer* OR parkinson OR lewy body).ti,ab.
#2	((mixed AND dementia) OR dementia* OR (vascular AND dementia) OR frontotemporal lobar degeneration*).ti,ab.
#3	(cholinesterase inhibitor* OR anticholinesterase* OR acetylcholinestase inhibitor* OR donepezil* OR aricept OR rivastigmine OR exelon OR galantamin* OR galanthamine OR reminyl OR memantine OR ebixa).ti,ab.
#4	(systematic OR meta-analys* OR metaanalys*).mp.
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4
#6	limit 5 to (yr="2010 - 2014" AND exclude medline journals AND embase AND
Cochrane Database of Systematic Reviews, Centre for Reviews and Dissemination (CRD), EBM Reviews (OvidSP), Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment **Date de la recherche : 30 décembre 2013** **Limites : 2010-2013; anglais et français**	
#1	(dementia OR alzheimer* OR parkinson OR lewy OR frontotemporal lobar degeneration).ti.
#2	(cholinesterase OR anticholinesterase OR acetylcholinestase OR donepezil OR aricept OR rivastigmine OR exelon OR galantamine OR galanthamine OR reminyl OR memantine OR ebixa).ti,ab.
#3	#1 AND #2
#4	limit 3 to (yr="2010 - 2014" AND (practice guideline OR "review") AND (english OR french))

BITHÉRAPIE

MEDLINE (PubMed) **Date de la recherche : 7 janvier 2014** **Limites : 2010-2014; anglais et français**	
#1	cholinesterase inhibitors[Kalmijn *et al.*] OR cholinesterase inhibitor*[tiab] OR anticholinesterase*[tiab] OR acetylcholinesterase inhibitor*[tiab] OR donepezil*[tiab] OR aricept[tiab] OR rivastigmine[tiab] OR exelon[tiab] OR galantamin*[tiab] OR galanthamine[tiab] OR reminyl[tiab] OR memantine[tiab] OR ebixa[tiab]
#2	drug therapy, combination[Kalmijn *et al.*] OR combination therapy[tiab] OR bitherapy[tiab]
#3	review[Verghese *et al.*] OR review literature as topic[Kalmijn *et al.*] OR meta-analysis[Verghese *et al.*] OR meta-analysis as topic[Kalmijn *et al.*] OR systematic[Patel et Grossberg] OR (systematic[tiab] AND (literature[tiab] OR review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR meta-analys*[tiab] OR metaanalys*[tiab] OR health technology assessment*[tiab] OR hta[tiab]
#4	#1 AND #2 AND #3
Embase (OvidSP) **Date de la recherche : 7 janvier 2014** **Limites : 2010-2014; anglais et français**	
#1	(cholinesterase inhibitors OR anticholinesterase* OR acetylcholinesterase inhibitor* OR donepezil* OR aricept OR rivastigmine OR exelon OR galantamin* OR galanthamine OR reminyl OR memantine OR ebixa).ti,ab.
#2	(combination therapy OR bitherapy).ti,ab.
#3	#1 AND #2
#4	limit 3 to (yr="2010 - 2014" AND exclude medline journals AND embase AND (english OR french))

ANNEXE B
Sélection des revues systématiques

Figure B-1 Diagramme de flux

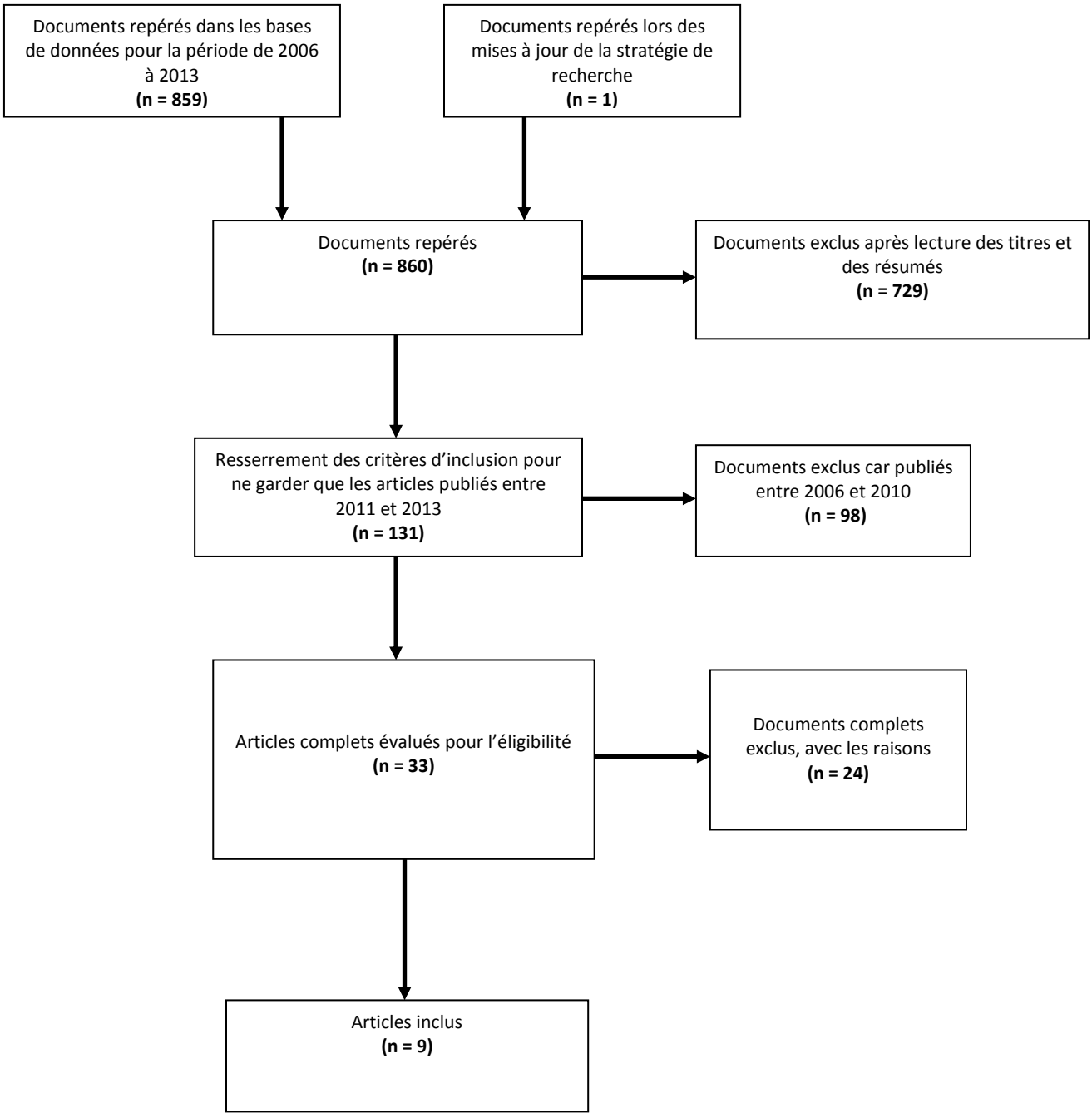


Tableau B-1 Liste des articles exclus et raison de l'exclusion

AUTEURS, ANNÉES	RAISON DE L'EXCLUSION
Atri *et al.*, 2013	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Ballard *et al.*, 2011b	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Butler et Radhakrishnan, 2012	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Di Santo *et al.*, 2013	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Gauthier et Molinuevo, 2013	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Herrmann *et al.*, 2013	Mise à jour de recommandations
Herrmann *et al.*, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Hyde *et al.*, 2013	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Kim *et al.*, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Levine et Langa, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Massoud et Léger, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Massoud *et al.*, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Molino *et al.*, 2013	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Moretti *et al.*, 2011	Revue non systématique
Nardell et Tampi, 2014	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Patel et Grossberg, 2011	Revue non systématique
Riordan *et al.*, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Rodda et Carter, 2012	Revue non systématique
Schneider *et al.*, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Schwarz *et al.*, 2012	Revue non systématique
Seppi *et al.*, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Van Laar *et al.*, 2011	Revue non systématique
Wilkinson *et al.*, 2013	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Yang *et al.*, 2013	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR

ANNEXE C
Évaluation de la qualité méthodologique

Tableau C-1 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille AMSTAR

Item	Critères	Revues systématiques (auteurs, années)								
		Atri *et al.*, 2013	**Birks et Craig, 2013**	**Birks *et al.*, 2013**	**Cooper *et al.*, 2013**	**Di Santo *et al.*, 2013**	**De Gloria Portugal *et al.*, 2013**	**Gauthier et Molinuevo, 2013**	**Hyde *et al.*, 2013**	**Matsunaga *et al.*, 2013**
1	Un plan de recherche établi a priori est-il fourni ?	non	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui
2	La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été faites par au moins deux personnes ?	impossible de répondre	oui	oui	oui	non	oui	non	oui	oui
3	La recherche documentaire était-elle exhaustive ?	non	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui
4	La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ?	non	oui	oui	non	non	non	non	oui	non
5	Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ?	non	oui	oui	non	non	non	non	non	non
6	Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?	non	oui	oui	oui	non	oui	non	non	oui
7	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?	non	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui
8	La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?	non	oui	oui	oui	oui	oui	non	non	oui
9	Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ?	oui	oui	oui	oui	oui	s. o.	s. o.	oui	oui
10	La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?	non	s. o.	s. o.	oui	non	s. o.	s. o.	non	oui
11	Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?	non	non	non	oui	non	non	non	non	non

Item	Critères	Revues systématiques (auteurs, années)								
		Molino *et al.*, 2013	**Nardell et Tampi, 2014**	**Wilkinson *et al.*, 2013**	**Yang *et al.*, 2013**	**Bond *et al.*, 2012**	**Butler et Radhakrishnan, 2012**	**Farrimond *et al.*, 2012**	**Muayqil et Camicioli, 2012**	**Rolinski *et al.*, 2012**
1	Un plan de recherche établi a priori est-il fourni ?	Oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
2	La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été faites par au moins deux personnes ?	non	impossible de répondre	impossible de répondre	non	oui	non	oui	oui	oui
3	La recherche documentaire était-elle exhaustive ?	non	non	non	non	oui	non	oui	oui	oui
4	La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ?	non	non	non	non	oui	non	oui	oui	oui
5	Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ?	non	non	non	non	oui	non	oui	non	oui
6	Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?	oui	non	non	oui	oui	non	oui	oui	oui
7	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui	oui
8	La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?	non	non	non	oui	oui	non	oui	oui	oui
9	Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ?	s. o.	s. o.	oui	s. o.	oui	s. o.	oui	oui	oui
10	La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?	non	non	non	oui	oui	non	s. o.	s. o.	s. o.
11	Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?	non	non	non	non	oui	non	non	non	non

Item	Critères	Revues systématiques (auteurs, années)								
		Ballard *et al.*, 2011	**Herrmann *et al.*, 2011**	**Kim *et al.*, 2011**	**Levine et Langa, 2011**	**Massoud et Léger, 2011**	**Massoud *et al.*, 2011**	**Riordan *et al.*, 2011**	**Schneider *et al.*, 2011**	**Seppi *et al.*, 2011**
1	Un plan de recherche établi a priori est-il fourni ?	non	oui	oui	oui	non	non	non	oui	oui
2	La sélection des études et l'extraction des données ont-elles été faites par au moins deux personnes ?	non	non	oui	non	non	non	impossible de répondre	non	impossible de répondre
3	La recherche documentaire était-elle exhaustive ?	non	oui	oui	oui	non	non	oui	non	non
4	La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ?	non	oui	oui	non	non	non	oui	oui	non
5	Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ?	non	non	oui	non	non	non	non	non	oui
6	Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?	non	oui	non	non	non	non	oui	oui	non
7	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?	non	oui	oui	oui	non	non	non	non	oui
8	La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?	non	non	non	non	non	non	non	non	oui
9	Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ?	s. o.	s. o.	oui	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	oui	s. o.
10	La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?	non	non	oui	non	s. o.	s. o.	non	non	non
11	Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?	non	non	non	non	non	non	non	non	non

ANNEXE D

Caractéristiques des revues systématiques retenues

Tableau D-1 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Cooper *et al.*, 2013	
Objectifs	Réviser systématiquement l'efficacité de toutes les interventions pharmacologiques pour améliorer la qualité de vie et le bien-être chez les personnes souffrant de démence.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR et une revue systématique Population : personnes souffrant de n'importe quel type de démence Interventions : traitement pharmacologique Comparateurs : placebo ou traitement comparateur Langue : anglais Date de publication : jusqu'en janvier 2011
Nombre d'études incluses et plan d'étude	5 ECR* : donépézil (4 ECR) et mémantine (1 ECR)
N total de participants enrôlés (étendue)	1566 (82 à 547)
Age moyen	s. o.
Sexe (homme)	s. o.
Paramètres de résultats	Qualité de vie
Durée du suivi	12 à 24 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	Donépézil : 1mg/jour à 10 mg/jour Mémantine : s. o.
Sévérité de la maladie	Donépézil : Maladie Alzheimer probable de stade léger à modérément sévère (MMSE 26–10) Mémantine : Maladie Alzheimer probable de stade léger à modérément sévère (MMSE 23–11)
Effets indésirables	s. o.
Type d'analyse des données	Synthèse narrative : revue systématique
Conflits d'intérêts	Frais de conférencier ou membre du comité consultatif de NHMRC, Australian Commonwealth Department of Health and Ageing, Pfizer, Eisai, Janssen, Novartis, Lundbeck, Lilly, Medivation, Sanofi, Prana (1 auteur); Subvention (recherche ou CME): NIMH, NIA, Associated Jewish Federation of Baltimore, Weinberg Foundation, Forest, Glaxo-Smith-Kline, Eisai, Pfizer, Astra-Zeneca, Lilly, Ortho-McNeil, Bristol-Myers, Novartis, National Football League, Elan; Consultant/conseiller : Astra-Zeneca, Glaxo-Smith Kline, Eisai, Novartis, Forest, Supernus, Adlyfe, Takeda, Wyeth, Lundbeck, Merz, Lilly, Pfizer, Genentech, NFL Players Association, NFL Benefits Office. Honorarium or travel support: Pfizer, Forest, Glaxo-Smith Kline, Health Monitor. Conférences payées et honoraires de consultations : Lilly Lundbeck et Pfizer, Eisai; Subvention : Lundbeck (1 auteur); Conférences payées, honoraires de consultations, membre du comité consultatif et/ou support pour assister à des conférences : Eisai, Eli Lilly, Janssen-Cilag, Lundbeck, Novartis, Pfizer, Prana. (1 auteur); Témoignage juridique pour Janssen Pharmaceutica; subvention NIMH, NIA (1 auteur)
Conclusion générale des auteurs de la revue systématique	Aucune preuve cohérente n'a été observée concernant l'effet des médicaments sur l'amélioration de la qualité de vie chez les personnes atteintes de démence.

Bond *et al.*, 2012	
Objectifs	Réviser et mettre à jour les recommandations pour le NICE britannique et du Pays de Galles sur l'efficacité clinique et sur le coût-efficacité du donépézil, de la galantamine, de la rivastigmine et de la mémantine avec une indication pour le traitement de la maladie d'Alzheimer.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : Revue systématique, méta-analyse d'ECR et ECR Population : Adultes souffrant de la maladie d'Alzheimer. Les participants atteints de démence mixte ont été inclus si la maladie d'Alzheimer était prédominante. Les participants devaient répondre aux critères de sévérité de la maladie d'Alzheimer spécifiés dans les *technologies' UK marketing authorisations* (MMSE 26–10 pour le donépézil, la galantamine et la rivastigmine; MMSE 20–0 pour la mémantine). Interventions : L'intervention est dépendante de la sévérité de la maladie d'Alzheimer, mesurée avec le MMSE : Légere à modérément sévère (MMSE 26–10): donépézil, galantamine et rivastigmine; Modérée à sévère (MMSE 20–0): mémantine. Comparateurs : Le comparateur est également dépendant de la sévérité de la maladie d'Alzheimer : Légère : placebo et/ou comparateur actif (traitement sans IC et sans mémantine); Modérée : donépézil, galantamine, rivastigmine, mémantine et placebo et/ou comparateur actif (traitement sans IC); Sévère : traitement sans mémantine Langue : anglais Date de publication : jusqu'en mars 2010
Nombre d'études incluses et plan d'étude	-4 Revues systématiques d'ECR -17 ECR : • 12 ECR ont un comparateur placebo : donépézil (5 ECR); galantamine (3 ECR); rivastigmine (3 ECR); mémantine (1 ECR); • 4 ECR ont un comparateur actif : donépézil vs rivastigmine (1 ECR); donépézil vs rivastigmine vs galantamine (2 ECR); donépézil vs galantamine (1 ECR); • 1 ECR bithérapie : IAchE + mémantine vs IAchE + placebo
N total de participants enrôlés (étendue)	5653 (10 à 1195) Donépézil/placebo : 234 (10 à 90) Rivastigmine/placebo : 1995 (122 à 1195) Galantamine/placebo : 1386 (130 à 971) Mémantine/placebo : 350 (s. o.) IAchE + mémantine/ IAchE + placebo : 433 (s. o.)
Age moyen	Donépézil/placebo : 64,5 à 88,0 ans Rivastigmine/placebo : 69,2 à 74,2 ans Galantamine/placebo : 75,8 à 78,0 ans Mémantine/placebo : 78,1 à 78,3 ans IAchE + mémantine/ IAchE + placebo : 74,9 à 76,0 ans
Sexe (homme)	Donépézil/ placebo : 20,0 % à 52,0 % Rivastigmine/placebo : 32,0 % à 53,3 % Galantamine /placebo : 35,7 % à 48,8 % Mémantine/placebo : 27,5 % à 29,7 % IAchE + mémantine vs IAchE + placebo : 46.1 % à 49.5 %
Paramètres de résultats	Cognition, activités de la vie quotidienne, qualité de vie, autonomie, institutionnalisation retardée, mortalité, fonction globale ou impression globale de changement
Durée du suivi	4 à 26 semaines Donépézil/placebo : 4 à 26 semaines Rivastigmine /placebo : 12 à 26 semaines Galantamine/placebo : 16 à 26 semaines Mémantine/placebo : 24 semaines IAchE + mémantine / IAchE + placebo : 24 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	Donépézil : 5 - 10 mg/ jour Rivastigmine : 2 - 12 mg/ jour; timbre transdermique : 4,75 - 17,4 mg/ jour

	Galantamine : 4- 24 mg/ jour Mémantine : 5 -20 mg/ jour
Sévérité de la maladie	Donépézil : léger à modérément sévère (MMSE 26–10) Rivastigmine : léger à modérément sévère (MMSE 26–10) Galantamine : léger à modérément sévère (MMSE 26–10) Mémantine : modéré à sévère (MMSE 20–0)
Effets indésirables :**	Donépézil/placebo : information non disponible (données non rapportées dans les ECR) Rivastigmine/placebo : tout effet indésirable, anorexie, nausée, diarrhée, vomissement, douleur abdominale, agitation, anxiété, vertige, maux de tête, flatulence, hémorroïdes, perte de poids, diminution de l'appétit, asthénie. Timbre transdermique rivastigmine/placebo : tout effet indésirable, nausée, diarrhée, vomissement, vertige, perte de poids, diminution de l'appétit. Galantamine vs placebo : tout effet indésirable, tout effet indésirable gastro-intestinal, tout effet indésirable au niveau du système nerveux central/périphérique, anorexie, nausée, vomissement, vertiges, perte de poids Mémantine/placebo : maux de tête, hypertension IAchE + mémantine / IAchE + placebo : aucune différence statistiquement significative
Type d'analyse des données	Analyse quantitative : méta-analyse
Conflits d'intérêts	Aucun conflit d'intérêts
Conclusion générale des auteurs de la revue systématique	Les preuves supplémentaires d'efficacité clinique continuent de suggérer un bénéfice clinique des IAchE chez les participants souffrant de la maladie d'Alzheimer, bien qu'il y ait un débat sur la magnitude de l'effet. Malgré le fait qu'il y a de nouvelles preuves sur l'efficacité de la mémantine, elles soutiennent moins l'utilisation de ce médicament que les preuves pour les IAchE.

ECR : essai clinique randomisé; IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; s. o. : sans objet

*Un total de 15 études ont été incluses dans la revue systématique, mais quatre portaient sur le donépézil et une sur la mémantine.

** $p \leq 0,05$

Tableau D-2 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité de la bithérapie des médicaments dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Farrimond *et al.*, 2012	
Objectifs	Comparer l'efficacité des IAchE en monothérapie avec une thérapie de combinaison incluant la mémantine et un IAchE chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère. Examiner l'impact sur les résultats d'inclure des données non publiées.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR Population : Patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade modéré à sévère qui prennent des IAchE Interventions : Mémantine + IAchE Comparateurs : Placebo + IAchE Langue : s. o. Date de publication : jusqu'en mai 2011
Nombre d'études incluses et plan d'étude	3 ECR
N total de participants enrôlés (étendue)	1317 (302 à 697)
Age moyen	Mémantine + IAchE : 74,9 à 75,5 ** Placebo + IAchE : 75,5 à 76,0 **
Sexe (homme)	Non disponible sans retourner aux études primaires
Paramètres de résultats	Cognition, impression clinique globale, activités de la vie quotidienne
Durée du suivi	24 semaines

Dose utilisée (mg par jour)	Mémantine : 20 mg/ jour IC : doses stables
Sévérité de la maladie	Modéré à sévère (MMSE 22–3)
Effets indésirables	s. o.
Type d'analyse des données	Analyse quantitative : méta-analyse
Conflits d'intérêts	Aucun conflit déclaré
Conclusion générale des auteurs de la revue systématique	Les résultats suggèrent qu'il peut y avoir un petit bénéfice à 6 mois d'ajouter de la mémantine aux IC sur la cognition. Cependant, l'impact sur l'impression globale dépend de quelles études sont incluses et il n'y pas de bénéfice sur la sur les activités de la vie quotidienne, donc la pertinence clinique n'est pas démontrée de façon robuste. Actuellement, selon les informations provenant d'ECR, il n'y a aucun bénéfice d'une thérapie de combinaison comparativement à une monothérapie à un an.
Muayqil et Camicioli, 2012	
Objectifs	Déterminer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation de la combinaison de la mémantine et d'un IC pour traiter la démence en comparaison à la monothérapie avec la mémantine ou un IC.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR, EC quasi-expérimental, études observationnelles (cohorte et cas-témoin) Population : Adultes > 18 ans avec un diagnostic de démence vasculaire ou dégénérative. Interventions : Combinaison de la mémantine et d'un IAchE Comparateurs : Monothérapie soit avec la mémantine, soit avec un IAchE Langue : Anglais Date de publication : jusqu'en mars 2012
Nombre d'études incluses et plan d'étude	13 études : 3 ECR en insu; 2 EC ouvert; 4 étude quasi-expérimentale (ouverte et non-randomisée); 4 études de cohortes. (Seuls les 3 ECR ont été discutés)
N total de participants enrôlés (étendue)	971 (3 ECR)
Age moyen	Traitement : 75,2 ± 8,73 à 77,2 ± 7,5 Placebo : 74,9 ± 7,64 à 77,5 ± 9,0
Sexe (homme)	Traitement : 33 % à 46,1 % Placebo : 30 % à 49,5 %
Paramètres de résultats	Cognition, activités de la vie quotidienne, qualité de vie, institutionnalisation, mortalité, impression globale de changement
Durée du suivi	24 à 52 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	Donépézil : 5 - 10 mg/ jour Rivastigmine : 6 - 12 mg/ jour Galantamine : 16 -24 mg/ jour Mémantine : 20 mg/ jour ou 28 mg/jour en libération prolongée
Sévérité de la maladie	Léger à sévère (MMSE = 22-5)
Effets indésirables	Aucune différence statistiquement significative entre les groupes
Type d'analyse des données	Analyse quantitative : méta-analyse
Conflits d'intérêts	Aucun conflit déclaré
Conclusion générale des auteurs de la revue systématique	Bien qu'il y avait des changements statistiquement significatifs en faveur de la thérapie de combinaison dans la maladie d'Alzheimer modérée à sévère, les échelles de mesure et les caractéristiques des patients sont hétérogènes. Cependant, il n'est pas clair si des résultats cliniquement significatifs peuvent être obtenus en utilisant la thérapie de combinaison. D'autres études sont requises avant qu'une recommandation en faveur de la thérapie de combinaison puisse être effectuée.

ECR : essai clinique randomisé; IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; s. o. : sans objet

Tableau D-3 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans le traitement de la démence vasculaire et la démence mixte

Birks *et al.*, 2013	
Objectifs	Évaluer l'efficacité de la rivastigmine par rapport au placebo chez les personnes atteintes de déficience cognitive vasculaire, de démence vasculaire ou de démence mixte.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR Population : Participants ayant reçu un diagnostic de déficience cognitive vasculaire, de démence vasculaire ou de démence mixte basé sur les critères diagnostic tels que l'ADDTC (California State Alzheimer's disease Diagnostic and Treatment Center) (Chui, 1992), le NINDS / AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) (Roman, 1993), et de la CIM-10 (Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la Santé) (WHO 1992). Le diagnostic de déficience cognitive vasculaire sans démence était basé sur les valeurs d'échelles cognitives. Interventions : Rivastigmine Comparateurs : Placebo Langue : s. o. Date de publication : jusqu'en février 2013
Nombre d'études incluses et plan d'étude	3 ECR
N total de participants enrôlés (étendue)	800 (40 à 710)
Age moyen (± écart-type) (étendue)	68,7 (± 8,5) à 74,9 (± 6,0) ans (40 à 90 ans)
Sexe	s. o.
Paramètres de résultats	Cognition, fonction globale, activité de la vie quotidienne, mortalité
Durée du suivi	24 à 26 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	3 - 12 mg/jour
Sévérité de la maladie	s. o.
Effets indésirables	Vomissement, nausée, diarrhée, anorexie
Type d'analyse des données	Synthèse narrative : revue systématique
Conflits d'intérêts	Aucun conflit déclaré
Conclusion générale des auteurs de la revue systématique	Il existe certaines évidences concernant les bénéfices de la rivastigmine dans le traitement de la déficience cognitive vasculaire à partir des données de trois études. Toutefois, cette conclusion est basée sur une large étude. La prise de rivastigmine peut engendrer des effets secondaires qui aboutissent à un arrêt du médicament chez une proportion importante de participants.
Birks et Craig, 2013	
Objectifs	Évaluer l'efficacité de la galantamine chez les personnes atteintes de déficience cognitive vasculaire, de démence vasculaire ou de démence mixte.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR Population : Participants ayant reçu un diagnostic de déficience cognitive vasculaire, de démence ou de démence mixte basé sur les critères diagnostic tels que l'ADDTC (California State Alzheimer's disease Diagnostic and Treatment Center), le NINDS /AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and the Association International pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences), et de la CIM-10 (Classification internationale des maladies de l'Organisation mondiale de la Santé). Le diagnostic de déficience cognitive vasculaire sans démence était basé sur les valeurs d'échelles cognitives. Interventions : Galantamine Comparateurs : Placebo

	Langue : s. o. Date de publication : jusqu'en janvier 2013
Nombre d'études incluses et plan d'étude	2 ECR
N total de participants enrôlés (étendue)	1380 (788 à 592)
Age moyen (±écart-type) (étendue)	72,3 (±8,9) à 75,1 (±7,1) (40 à 90 ans)
Sexe (homme)	53 % à 64 %
Paramètres de résultats	Cognition, impression globale, qualité de vie, mortalité
Durée du suivi	26 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	8-12 mg/bid
Sévérité de la maladie	Léger à modérément sévère (MMSE 10 à 26)
Effets indésirables	Gastro-intestinaux
Type d'analyse des données	Synthèse narrative : revue systématique
Conflits d'intérêts	Aucun conflit déclaré
Conclusion générale des auteurs de la revue systématique	Les données disponibles sont limitées concernant l'impact de la galantamine sur la déficience cognitive vasculaire et la démence vasculaire. Les données suggèrent un certain bénéfice de la galantamine comparativement au placebo sur la cognition et l'état clinique global. Dans les deux ECR inclus, la galantamine engendrait un taux plus élevé d'effets indésirables gastro-intestinaux. D'autres études sont nécessaires avant que des conclusions définitives puissent être tirées.

ECR : essai clinique randomisé; IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; s. o. : sans objet

Tableau D-4 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans le traitement des dégénérescences lobaires fronto-temporales

Da Gloria Portugal *et al.*, 2011	
Objectifs	Identifier les options thérapeutiques disponibles pour le traitement des symptômes cognitifs et comportementaux dans la dégénérescence fronto-temporale.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR* Population : s. o. Interventions : pharmacothérapie Comparateurs : n'importe lequel Langue : s. o. Date de publication : janvier 1990 à décembre 2009
Nombre d'études incluses et plan d'étude	2 ECR de bonne qualité
N total de participants enrôlés (étendue)	48 (9 à 39)
Age moyen	s. o.
Sexe (homme)	s. o.
Paramètres de résultats	Cognition
Durée du suivi	8 à 24 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	Donépézil : 10 mg/jour Rivastigmine : 6-12 mg/jour Galantamine : 16 ou 24 mg/jour
Sévérité de la maladie	s. o.
Effets indésirables	s. o.
Type d'analyse des données	Synthèse narrative : revue systématique
Conflits d'intérêts	Directeur médical chez GlaxoSmithKline (1 auteur); Consultant pour Apsen, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen-Cilag, Novartis et Wyeth-Whitehall (1 auteur)
Conclusion générale des auteurs de la revue systématique	Il y a encore peu d'évidences disponibles et elles sont faibles concernant le traitement de la dégénérescence lobaire fronto-temporale. Des études avec une meilleure qualité méthodologique sont nécessaires.

ECR : essai clinique randomisé; s. o. : sans objet

*D'autres types d'étude ont été inclus, mais leur qualité méthodologique était médiocre.

Tableau D-5 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité et l'innocuité des médicaments dans le traitement de la démence associée à la maladie de Parkinson et de la démence à corps de Lewy

Matsunaga *et al.*, 2013	
Objectifs	Préciser le profil d'efficacité et d'innocuité de la mémantine sur plusieurs paramètres de résultats comparativement à un placebo chez les patients atteints de démence à corps de Lewy.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR Population : Patients atteints de démence à corps de Lewy Interventions : mémantine Comparateurs : placebo Langue : s. o. Date de publication : s. o.
Nombre d'études incluses et plan d'étude	7 ECR
N total de participants enrôlés (étendue)	431 (12 à 199)
Age moyen (écart-type)	Total des participants : 71,2 ans

(étendue)*	Mémantine : 66,0 (5,0) à 76,9 (6,1) ans Placebo : 64,0 (s. o.) à 76,2 (5,8) ans
Sexe (homme)*	Mémantine : 36,4 % - 79,4 % Placebo : 51,9 % - 71,1 %
Paramètres de résultats	Cognition, activités de la vie quotidienne, impression clinique globale
Durée du suivi	2 à 24 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	20-30 mg/jour (une seule étude à 30 mg)
Sévérité de la maladie	s. o.
Effets indésirables (nombre total)	Pas de différence statistiquement significative entre les groupe pour : somnolence, fatigue, accident vasculaire cérébral, vertige, confusion
Type d'analyse des données	Analyse quantitative : méta-analyse
Conflits d'intérêts	Frais de conférencier reçus de Abbott, Astellas, Daiichi Sankyo, Dainippon Sumitomo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Yoshitomi, Otsuka, Meiji, Shionogi, Janssen, Novartis, Tanabe-Mitsubishi et Pfizer (1 auteur); frais de conférencier reçus de Astellas, Dainippon Sumitomo, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Janssen, Yoshitomi, Otsuka, Meiji, Shionogi, Novartis, et Pfizer (1 auteur); frais de conférencier reçus de Eisai, Janssen, Novartis, Daiichi Sankyo, Ono, Takeda et Otsuka (1 auteur)
Conclusion générale des auteurs de la revue systématique (voir page 8 également)	Les résultats suggèrent que l'utilisation de la mémantine dans le traitement de la démence à corps de Lewy n'a pas de bénéfice sur la cognition et sur les activités de la vie quotidienne. Cependant, la mémantine peut être supérieure au placebo sur l'impression clinique globale. La mémantine est bien tolérée.
Rolinski *et al.*, 2012	
Objectifs	Évaluer l'efficacité, l'innocuité et la tolérance des IAchE chez les participants atteints de démence à corps de Lewy, de la maladie de Parkinson avec démence et de troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson (considérés comme des phénomènes distincts et également regroupés sous la désignation de maladie à corps de Lewy).
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR à double insu Population : participants atteints de démence à corps de Lewy, de démence associée à la maladie de Parkinson ou de troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson. Être atteint d'une maladie d'Alzheimer coexistante n'est pas un critère d'exclusion. Interventions : donépézil, rivastigmine et galantamine (et tacrine) Comparateurs : placebo Langue : s. o. Date de publication : jusqu'en août 2011
Nombre d'études incluses et plan d'étude	Total = 6 ECR : maladie de Parkinson avec démence (4 ECR); troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson avec ou sans démence (1 ECR); démence à corps de Lewy (1 ECR)
N total de participants enrôlés (étendue)	1 236 (14 à 550)
Age	s. o.
Sexe	s. o.
Paramètres de résultats	Cognition, activité de la vie quotidienne, évaluation globale
Durée du suivi	10 à 24 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	Donépézil : 2,5 -10 mg /jour Rivastigmine : 3-12 mg/jour
Sévérité de la maladie	s. o.
Effets indésirables : nombre participants ayant des effets indésirables/ total des participants	Donépézil : 311/421, Placebo : 145/212; RC= 1,24, IC 95 % 0,86 à 1,80, p = 0,25 Rivastigmine : 357/421, Placebo : 173/240; RC=2,28, IC 95 % 1,53 à 3,38, p < 0,0001
Type d'analyse des données	Analyse quantitative : méta-analyse
Conflits d'intérêts	Frais de conférencier de Eisai, Shire et Novartis (tous commerçants des IAchE). Financement de Novartis pour une étude sur la rivastigmine dans la maladie de Parkinson (1 auteur).

Conclusion générale des auteurs de la revue systématique	Les preuves actuellement disponibles supportent l'usage des IAchE chez les participants atteints de démence associée à la maladie de Parkinson, avec un impact positif sur les échelles de mesure concernant l'évaluation globale, la fonction cognitive, la perturbation du comportement et les activités de la vie quotidienne. L'effet dans les cas de démence à corps de Lewy demeure incertain. Il n'existe actuellement pas de preuves corroborant leur utilisation pour les cas de troubles cognitifs dans la maladie de Parkinson sans démence.

ECR : essai clinique randomisé; IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; s. o. : sans objet

*L'âge et le sexe par groupe n'est pas rapporté dans 2 études

ANNEXE E

Ampleur des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie des patients dans la maladie d'Alzheimer

Tableau E-1 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)					
	ADAS-cog (0-70 points*)		MMSE (0-30 points†)		SIB (0-100 points†)	
Donépézil	12 semaines	24 semaines	12 semaines	24 semaines		
10 mg/jour	-1,97 (-3,38 à -0,56) *p*=0,006 n=1044 3 études	-2,90 (-3,61 à -2,18) *p* < 0,001 n= 850 2 études	1,17 (0,88 à 1,45) *p* < 0,001 n=2016 8 études	s. o.	s. o.	s. o.
5 mg/jour	-2,17 (1,56 à 2,78) *p* < 0,001 n=1090 3 études	-2,15 (-2,85 à -1,45) *p* < 0,001 n=1089 3 études	s. o.	1,22 (0,43 à 2,00) *p* = 0,002 n=358 2 études	s. o.	s. o.
Toutes les posologies	-1,99 (-2,87 à -1,11) *p* < 0,001 n=1710 4 études	-2,41 (-2,93 à -1,89) *p* < 0,001 n=1512 3 études	1,14 (0,86 à 1,41) *p* < 0,001 n=2172 8 études	1,21 (0,84 à 1,57) *p* < 0,001 n=1733 7 études	s. o.	s. o.
Rivastigmine	12-16 semaines	24-26 semaines	12-13 semaines	24-26 semaines		
≥ 12 mg/jour	s. o.	-2,46 (-3,37 à -1,56) *p* < 0,001 n=2416 4 études	s. o.	1,02 (0,63 à 1,41) *p* < 0,001 n = 1473 2 études	s. o.	s. o.
≤ 10 mg/jour	-1,60 (-2,87 à -0,33) *p*=0,014 n=1471 2 études	-1,13 (-2,20 à -0,07) *p*=0,038 n=1476 3 études	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Toutes les posologies	-1,57 (-2,88 à -0,26) *p*=0,019 n=1719 2 études	-1,96 (-2,77 à -1,15) *p* < 0,001 n=3139 4 études	0,89 (-0,54 à 2,31) *p*=0,223 n=397 2 études	1,06 (0,69 à 1,42) *p* < 0,001 n=1723 2 études	s. o.	s. o.
Galantamine	12-16 semaines	21-26 semaines				
> 24 mg/jour	-2,44 (-3,13 à -1,76) *p* < 0,001 n=1089 4 études	-3,29 (-4,14 à -2,45) *p* < 0,001 n=836 2 études	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
≤ 24 mg/jour	-2,39 (-2,80 à -1,97) *p* < 0,001 n=2820	-2,96 (-3,41 à -2,51) *p* < 0,001 n=2844	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)					
	ADAS-cog (0-70 points*)		MMSE (0-30 points†)		SIB (0-100 points†)	
	7 études	5 études				
Toutes les posologies	-2,34 (-2,72 à -1,97) $p < 0,001$ n=3499 8 études	-2,97 (-3,40 à -2,53) $p < 0,001$ n=3258 5 études	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Mémantine					12 semaines	24-28 semaines
5-20 mg/jour					4,15 (0,52 à 7,78) p=0,025 n=509 2 études	3,25 (-2,23 à 8,74) p=0,245 n=582 2 études

ADAS-cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; MMSE : Mini-Mental State Examination; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.

* Les scores plus élevés indiquent une plus grande atteinte cognitive.

† Les scores plus élevés indiquent une plus faible atteinte cognitive.

D'après la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-2 Effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fonction cognitive selon l'analyse groupée des différentes échelles de mesure dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
Donépézil	24-26 semaines
Toutes les posologies	0,40 (0,29 à 0,50) $p < 0,001$ n= NR 9 études
Rivastigmine	24-26 semaines
Toutes les posologies	0,28 (0,14 à 0,42) $p < 0,001$ n= NR 4 études

IC : intervalle de confiance; NR : non rapporté; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.

D'après la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-3 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)				
	ADCS-ADL (0-78 points*)		DAD (0-100 %*)	PDS (0-100 points*)	FAST (stade 1 à 7**)
Rivastigmine				24-26 semaines	
12 mg/jour	s. o.	s. o.	s. o.	3,10 (1,81 à 4,40) $p < 0,001$ n = 1138 2 études	s. o.
Toutes les posologies	s. o.	s o.	s. o.	2,13 (0,85 à 3,41) p=0,001 n=1371 2 études	s. o.

Galantamine	12-13 semaines	21-26 semaines	21-26 semaines		
< 24 mg/jour	1,39 (0,59 à 2,20) *p* < 0,001 n=1601 2 études	2,23 (1,33 à 3,14) *p* < 0,001 n=1644 2 études	3,76 (1,66 à 5,86) *p* < 0,001 n=921 2 études	s. o.	s. o.
Mémantine	12 semaines	24-28 semaines			24-28 semaines
5-20 mg/jour	0,87 (-0,09 à 1,84) p=0,075 n=510 2 études	1,41 (0,04 à 2,78) p=0,044 n=583 2 études	s. o.	s. o.	-0,34 (-0,55 à -0,13) p=0,002 n=531 2 études

ADCS-ADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Index; DAD : Disability Assessment for Dementia scale; PDS : progressive deterioration scale; IC : intervalle de confiance; FAST : Functioning Assessment Staging Tool;mg : milligramme; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

*Les scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement

**Les scores plus élevés indiquent une plus grande détérioration des capacités

D'après la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-4 Effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les activités de la vie quotidienne d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
Donépézil	24 semaines
Toutes les posologies	0,30 (0,14 à 0,45) *p* < 0,001 n= NR 5 études
Rivastigmine	24-26 semaines
Toutes les posologies	0,21 (0,12 à 0,29) *p* < 0,001 n= NR 3 études
Galantamine	21-26 semaines
Toutes les posologies	0,27 (0,18 à 0,35) *p*< 0,001 n= NR 4 études

IC : intervalle de confiance; NR : non rapporté; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

D'après la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-5 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'impression clinique globale de changement selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*				
	CIBIC-Plus (1-7 points**)		CDR (0-3 points†)		GDS (1-7 points†)
Donépézil	12 semaines	24-26 semaines	12 semaines	24 semaines	
10 mg/jour	-0,38 (-0,49 à -0,26) *p* < 0,001 n =1034 3 études	-0,43 (-0,55 à -0,31) *p* < 0,001 n =1051 3 études	s. o.	s. o.	s. o.
5 mg/jour	-0,24 (-0,37 à -0,11) *p* < 0,001 n=848 2 études	-0,31 (-0,45 à -0,18) *p* < 0,001 n =846 2 études	-0,23 (-0,46 à -0,00) *p* = 0,046 n =1079 3 études	-0,56 (-0,89 à -0,23) *p* < 0,001 n =1080 3 études	s. o.

Toutes les posologies	-0,33 (-0,43 à -0,22) *p* < 0,001 n =1458 3 études	-0,38 (-0,49 à -0,28) *p* < 0,001 n =1471 3 études	-0,26 (-0,44 à -0,09) *p* = 0,003 n = 1506 3 études	-0,57 (-0,85 à -0,29) *p* < 0,001 n =1504 3 études	s. o.
Rivastigmine		24-26 semaines			26 semaines
12 mg/jour	s. o.	-0,42 (-0,55 à -0,29) *p* < 0,001 n =1574 3 études	s. o.	s. o.	0,20 (0,12 à 0,27) *p* < 0,001 n =1623 3 études
4 mg/jour	s. o.	-0,21 (-0,39 à -0,04) *p* = 0,017 n =930 2 études	s. o.	s. o.	s. o.
Toutes les posologies	s. o.	-0,36 (-0,50 à -0,22) *p* < 0,001 n =2040 3 études	s. o.	s. o.	0,17 (0,10 à 0,25) *p* < 0,001 n =2098 3 études
Galantamine	13-16 semaines	26 semaines			
>24 mg/jour	s. o.	-0,30 (-0,45 à -0,14) *p* < 0,001 n =799 2 études	s. o.	s. o.	s. o.
≥ 24 mg/jour*	s. o.	-0,20 (-0,30 à -0,09) *p* < 0,001 n =1711 3 études	s. o.	s. o.	s. o.
Toutes les posologies	-0,36 (-0,53 à -0,20) *p* < 0,001 n =489 2 études	-0,22 (-0,32 à -0,13) *p* < 0,001 n=2099 3 études	s. o.	s. o.	s. o.
Mémantine		24-28 semaines			
mg/jour		-0,30 (-0,47 à -0,13) p<0,001 n=570 2 études			

CDR : Clinical Dementia Rating Scale; CIBIC-Plus : Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input; GDS : Global Deterioration Scale; IC : intervalle

de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

* once daily prolonged-release formulation and twice daily standard formulation pooled

** Les scores plus élevés indiquent une plus grande amélioration

†Les scores plus élevés indiquent une atteinte globale plus sévère

D'après la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-6 Effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'impression clinique globale de changement d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
Donépézil	24-26 semaines
Toutes les posologies	0,38 (0,27 à 0,48) p<0,001 n= NR 6 études
Rivastigmine	24-26 semaines
Toutes les posologies	0,23 (0,16 à 0,31) p <0,001 n= NR 4 études
Galantamine	24-26 semaines
Toutes les posologies	s. o.

IC : intervalle de confiance; NR : non rapporté; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

D'après la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

Ampleur des effets de la bithérapie sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement dans la maladie d'Alzheimer.

Tableau E-7 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + mémantine par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + placebo sur l'impression clinique globale de changement selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	CIBIC-Plus (1-7 points*)
IAchE + mémantine	24 semaines
Légère à modérée	-0,14 (-0,35 à 0,07) p=0,182 n=821 2 études

CIBIC-Plus : Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p.

* Les scores plus élevés indiquent une plus grande amélioration

D'après la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-8 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + mémantine par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + placebo sur la fonction cognitive d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AUX IAchE (IC À 95 %)
	ADAS-COG ET SIB COMBINÉS
IAchE + mémantine	24 semaines
Mémantine : 20 mg /jour IAchE : doses stables	-0,25 (-0,36 à - 0,14) n=1309 3 études

ADAS-cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognition; SIB : severe impairment battery; IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme.

D'après la revue systématique de Farrimond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-9 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de la cholinestérase + mémantine par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + placebo sur l'impression clinique globale de changement d'après une analyse groupée des différentes études

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AUX IAchE + PLACEBO (IC À 95 %)
	CIBIC-PLUS (1-7 points*)
IAchE + mémantine	24 semaines
Mémantine : 20 mg /jour IAchE : doses stables	-0,20 (-0,32 à -0,09) n=1315 3 études

CIBIC-Plus : Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input; IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme.

* Les scores plus élevés indiquent une plus grande amélioration

D'après la revue systématique de Farrimond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-10 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + mémantine par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase + placebo sur les activités de la vie quotidienne d'après une analyse groupée des différentes études

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AUX IAchE +PLACEBO (IC À 95 %)
	ACDS-ADL$_{19}$ ET ACDS-ADL$_{23}$ COMBINÉS
IAchE + mémantine	24 semaines
Mémantine : 20 mg /jour IAchE : doses stables	-0,04 (-0,21 à 0,13) n=1315 3 études

ACDS-ADL : Alzheimer's Disease Co-operative Study - Activities of Daily Living Inventory; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme.

D'après la revue systématique de Farrimond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-11 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport au donépézil + placebo sur la fonction cognitive dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU DONÉPÉZIL + PLACEBO (IC À 95 %)
Donépézil + mémantine	24-52 semaines
Léger à sévère	0,27 (-0,05 à 0,60)* p=s. o. n=928 3 études
	0,25 (-0,11 à 0,62)** p=s. o. n=967 3 études
Modéré à sévère	0,45 (0,27 à 0,63) p=s. o. n=540 2 études

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p.

* Le MMSE et le SIB ont été combinés.

** L'ADAS-Cog, le MMSE et le SIB ont été combinés.

D'après la revue systématique de Muayqil et Camicioli [2012]

Tableau E-12 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport à la mémantine + placebo sur les fonctions cognitives dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT À LA MÉMANTINE + PLACEBO (IC À 95 %)
Donépézil + mémantine	24-52 semaines
Léger à sévère	0,35 (-0,01 à 0,72)* p=s. o. n=951 3 études
	0,33 (-0,07 à 0,74)** p=s. o. n=970 3 études
Modéré à sévère	0,52 (0,35 à 0,69) p=s. o. n=543 2 études

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

* Le MMSE et le SIB ont été utilisés comme échelle pour mesurer la fonction cognitive.

** L'ADAS-Cog, le MMSE et le SIB ont été utilisés comme échelle pour mesurer la fonction cognitive.

D'après la revue systématique de Muayqil et Camicioli [2012]

Tableau E-13 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport au donépézil + placebo sur les activités de la vie quotidienne dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU DONÉPÉZIL + PLACEBO (IC À 95 %)
	ADCS-ADL19, ADCS-ADL23 + BADLS
Donépézil + mémantine	24-52 semaines
Léger à sévère	1,07 (0,26 à 1,89) p=s. o. n=968 3 études
Modéré à sévère	0,23 (0,06 à 0,40) p=s. o. n=541 2 études

ADCS-ADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Index; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

D'après la revue systématique de Muayqil et Camicioli [2012]

Tableau E-14 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport à la mémantine + placebo sur les activités de la vie quotidienne dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT À LA MÉMANTINE + PLACEBO (IC À 95 %)
	ADCS-ADL19, ADCS-ADL23 + BADLS
Donépézil + mémantine	24-52 semaines
Léger à sévère	0,19 (-0,04 à 0,42) p=s. o. n=971 3 études
Modéré à sévère	0,30 (0,13 à 0,47) p=s. o. n=544 2 études

ADCS-ADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Index; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

D'après la revue systématique de Muayqil et Camicioli [2012]

Tableau E-15 Ampleur de l'effet des IAchE + mémantine par rapport à la mémantine + placebo sur l'impression globale clinique de changement dans la maladie d'Alzheimer selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU MÉMANTINE + PLACEBO (IC À 95 %)
	CIBIC-Plus (1 à 7 points*)
IAchE + mémantine	24-52 semaines
Léger à sévère	-0,15 (-0,36 à 0,05) p=s. o. n=821 2 études

CIBIC-Plus; IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

* Les scores plus élevés indiquent une plus grande amélioration

D'après la revue systématique de Muayqil et Camicioli [2012]

Ampleur des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement et la qualité de vie des patients dans la démence vasculaire et la démence vasculaire mixte.

Tableau E-16 Synthèse de l'ampleur de l'effet de la galantamine sur la fonction cognitive dans la démence vasculaire et la démence vasculaire mixte selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*			
	ADAS-cog/11 (0-70 points¥)	**ADAS-cog/10¥** (0-65 points¥)	**ADAS-cog/13¥** (0-85 points¥)	**ADAS-cog/memory¥** (0-35 points¥)
Galantamine	26 semaines	26 semaines	26 semaines	26 semaines
8-12 mg b.i.d.*	-1,50 (-2,39 à -0,61) p = 0,0009 n=736 1 étude	-0,80 (-1,44 à -0,16) p = 0,01 n=736 1 étude	-1,90 (-2,93 à -0,87) P = 0,0003 n=736 1 étude	-0,90 (-1.54 à -0.26) p= 0,006 n=735 1 étude
24 mg/jour**	-2,29 (-3,46 à -1,12) p= 0,0001 n=543 1 étude	s. o.	s. o.	s. o.

ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale- cognition; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p; s. o. :. sans objet.

* Patients souffrant probablement de démence vasculaire

** Démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer, combinée avec une maladie cérébro-vasculaire

¥Les scores plus élevés indiquent une plus grande atteinte cognitive

D'après la revue systématique de Birks et Craig [2013]

Tableau E-17 Ampleur de l'effet de la galantamine sur les activités de la vie quotidienne dans la démence vasculaire mixte selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	DAD (0-100 %*)
Galantamine	26 semaines
24 mg/jour**	4,10 (1,25 à 6,95) p= 0,005 n=503 1 étude

DAD : disability assessment in dementia; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p.

*Les scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement

** Démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer, combinée avec une maladie cérébro-vasculaire

D'après la revue systématique de Birks et Craig [2013]

Tableau E-18 Ampleur de l'effet de la galantamine sur l'impression globale clinique de changement dans la démence vasculaire et la démence vasculaire mixte selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	RAPPORT DE COTE PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	CIBIC-Plus (1-7 points†)
Galantamine	26 semaines
8-12 mg b.i.d.*	1,11 (0,79 à 1,54) p=s. o. n=734 1 étude
24 mg/jour**	1,24 (0,88 à 1,74) p=s. o. n=592 1 étude

CIBIC-Plus : Clinician's Interview-based Impression of Change – plus Caregiver Input; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.

* Patients souffrant probablement de démence vasculaire

** Démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer, combinée avec une maladie cérébro-vasculaire

†Les scores plus élevés indiquent une plus grande amélioration

D'après la revue systématique de Birks et Craig [2013]

Tableau E-19 Synthèse de l'ampleur de l'effet de la rivastigmine sur la fonction cognitive dans la démence vasculaire, la démence vasculaire sous-corticale et dans la déficience cognitive légère sans démence

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*			
	ADAS-cog (0-70 points§)	**MMSE** (0-30 points†)	**VaDAS (0-110 points§)**	**FAB (0-18 points†)**
Rivastigmine	24 semaines	24-26 semaines	24 semaines	26 semaines
6 mg/jour* (moyenne)	s. o.	0,70 (-1,78 à 3,18) p=0,58 n=40 1 étude	s. o.	-0,40 (-1,52 à 0,72) 0=0,48 n=40 1 étude
3 à 12 mg/jour**	-1,10 (-2,15 à -0,05) p=0,04 n=710 1 étude	0,60 (0,11 à 1,09) p=0,02 n=710 1 étude	-1,30 (-2,62 à 0,02) p=0,05 n=710 1 étude	s. o.

ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale- cognition; CDT : clock drawing test FAB : Frontal Assessment Battery test(s); IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; MMSE : Mini-Mental State Examination; VaDAS : Vascular Dementia Assessment Scale; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

* Patients souffrant de démence vasculaire sous-corticale

** Patients souffrant probablement de démence vasculaire

§ Les scores plus élevés indiquent une plus grande atteinte cognitive

† Les scores plus élevés indiquent une plus faible atteinte cognitive

D'après la revue systématique de Birks et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-20 Ampleur de l'effet de la rivastigmine sur l'impression globale clinique de changement selon l'échelle de mesure et la posologie dans la démence vasculaire, la démence vasculaire sous-corticale et dans la déficience cognitive légère sans démence

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*		
	ADCS-CGIC (1-7 points†)	**GDS (1-7 points†)**	**CDR-SB (1-18 points†)**
Rivastigmine	24 semaines	24 semaines	26 semaines
6 mg/jour* (moyenne)	s. o.	s. o.	0,30 (-3,11 à 3,71) p=0,86 n=40 1 étude
3 à 12 mg/jour**	-0,10 (-3,68 à 3,48) p= 0,96 n=710 1 étude	-0,1 (-0,21 à 0,01) p= 0,08 n=710 1 étude	s. o.

ADCS-CGIC : Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change scale; CDR : Clinical Dementia Rating scale; GDS : Global Deterioration Scale; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.

* Patients souffrant de démence vasculaire sous-corticale

** Patients souffrant probablement de démence vasculaire

† Les scores plus élevés indiquent une atteinte globale plus sévère

D'après la revue systématique de Birks et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-21 Ampleur de l'effet de la rivastigmine sur les activités de la vie quotidienne selon l'échelle de mesure et la posologie dans la démence vasculaire, la démence vasculaire sous-corticale et dans la déficience cognitive légère sans démence

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*	
	ADCS-ADL (0-78 points†)	**Chinese-IADL (0-27 points †)**
Rivastigmine	24 semaines	26 semaines
6 mg/jour* (moyenne)	s. o.	0,10 (-0,12 à 0,32) p= 0,37 n=40 1 étude
3 à 12 mg/jour**	0,60 (-1,05 à 2,25) p=0,48 n=710 1 étude	s. o.

ADCS-ADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study Activities of Daily Living scale; IADL : Instrumental Activities of Daily Living scale; IC : intervalle de confiance;

mg : milligramme; p : valeur de p; s. o. : sans objet.

* Patients souffrant de démence vasculaire sous-corticale

** Patients souffrant probablement de démence vasculaire

† Les scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement

D'après la revue systématique de Birks et ses collaborateurs [2013]

Ampleur des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement dans la dégénérescence lombaire fronto-temporale

Tableau E-22 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fonction cognitive dans la dégénérescence lobaire fronto-temporale selon selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*			
	MMSE	**CDT**	**CGI-I**	**CGI-S**
Donépézil	24 semaines	24 semaines		
10 mg/jour	Amélioration cliniquement significative n=5 1 étude	Amélioration cliniquement significative n=5 1 étude	s. o.	s. o.
Rivastigmine				
6 à 12 mg/jour	Amélioration cliniquement significative n=5 1 étude	Amélioration cliniquement significative n=5 1 étude	s. o.	s. o.
Galantamine	8-18 semaines		8-18 semaines	8-18 semaines
16 ou 24 mg/jour	Pas de changement significatif n=39 1 étude	s. o.	Pas de changement significatif n=39 1 étude	Tendance non-significative en faveur de la galantamine n=39 1 étude

CDT : clock drawing test; CGI-S : clinical global impressions of severity; IC : intervalle de confiance; MMSE : Mini-Mental State Examination; mg : milligramme; s. o. : sans objet.

D'après la revue systématique de Da Gloria Portugal et ses collaborateurs [2011].

Ampleur des effets des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine sur la fonction cognitive, les activités de la vie quotidienne, l'impression globale clinique de changement dans la maladie de Parkinson avec démence et dans la démence à corps de Lewy

Tableau E-23 Ampleur l'effet de la mémantine sur la fonction cognitive selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie à corps de Lewy et dans la maladie de Parkinson avec démence

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	MMSE (0-30 points*)
Mémantine	24 semaines
20 mg/jour	-0,50 (-1,00 à 0,00) n=s. o. 1 étude

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; MMSE : Mini-Mental State Examination; s. o. : sans objet.

* Les scores plus élevés indiquent une plus faible atteinte cognitive.

D'après la revue systématique de Matsunaga et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-24 Ampleur l'effet de la mémantine sur la fonction cognitive selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie de Parkinson avec démence

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	MMSE (0-30 points*)
Mémantine	16 semaines
20 mg/jour	0,16 (-0,63 à 0,95) n=s. o. 1 étude

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; MMSE : Mini-Mental State Examination; s. o. : sans objet.

* Les scores plus élevés indiquent une plus faible atteinte cognitive.

D'après la revue systématique de Matsunaga et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-25 Ampleur d'effet de la mémantine sur la fonction cognitive d'après une analyse groupée des différentes études

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	MMSE (0-30 points*)
Mémantine	16-24 semaines
20 mg/jour	-0,31 (-0,73 à 0,11) n=88 2 études

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; MMSE : Mini-Mental State Examination.

*Les scores plus élevés indiquent une plus faible atteinte cognitive.

D'après la revue systématique de Matsunaga et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-26 Ampleur l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie à corps de Lewy et dans la maladie de Parkinson avec démence

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	ADL*
Mémantine	24 semaines
20 mg/jour	-0,12 (-0,37 à 0,12) n=s. o. 2 études

ADL : activity of daily living; C : intervalle de confiance; mg : milligramme; s. o. : sans objet.

*Les scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement

D'après la revue systématique de Matsunaga et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-27 Ampleur de l'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie de Parkinson

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	ADL*
Mémantine	8 semaines
20 mg/jour	0,34 (-0,32 à 1,00) n=s. o. 1 étude

ADL : activity of daily living; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; s. o. : sans objet.

*Les scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement

D'après la revue systématique de Matsunaga et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-28 Ampleur d'effet de la mémantine sur les activités de la vie quotidienne d'après une analyse groupée des différentes études

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	ADL*
Mémantine	8-24 semaines
20 mg/jour	-0,07 (-0,30 à 0,16) n=294 3 études

ADL : activity of daily living; C : intervalle de confiance; mg : milligramme.

*Les scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement

D'après la revue systématique de Matsunaga et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-29 Ampleur de l'effet de la mémantine par rapport au placebo sur l'impression globale clinique de changement selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie à corps de Lewy et de la maladie de Parkinson avec démence

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	ADCS-CGIG*
Mémantine	24 semaines
20 mg/jour	-0,26 (-0,51 à -0,02) n=s. o. 2 études

ADCS-CGIC : Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinical Global Impression of Change scale; ADL : activity of daily living; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; s. o. : sans objet.

*Les scores plus élevés indiquent une atteinte globale plus sévère

D'après la revue systématique de Matsunaga et ses collaborateurs [2013]

Tableau E-30 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fonction cognitive dans la maladie de Parkinson selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*												
	ADAS-cog (0-70 points*)	**MMSE (0-30 points†)**	**ADAS-cog ou MMSE§**	**D-KEFS (nombre de mots†)**	**TMT A (nombre de secondes*)**	**MDRS (0-144 points†)**	**CDR Computerized Assessment system power of attention scale (pas étendue*)**	**Ten Point CDT (0-10 points†)**	**BTA (0-20 points†)**	**TMT B (secondes*)**	**Verbal Fluency Test (nombre de mots†)**	**Hopkins Verbal Learning Test (0-12 points†)**	**VMI (0-24 points†)**
Inhibiteur de la cholinestérase	**10-24 semaines**	**10-24 semaines**	**10-24 semaines**			**10-24 semaines**							
Toutes les posologies	-2,72 (-3.61 à -1.83) *p* < 0,0001 n=1078 3 études	1,09 (0,45 à 1,73) p=0,0008 n=556 3 études	s. o.	s. o.	s. o.	3,39 (-4,06 à 10,84) p=0,37 n= NR 2 études	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.
Donépézil			**10-24 semaines**		**18 semaines**				**18 semaines**	**18 semaines**	**18 semaines**	**18 semaines**	**18 semaines**
2,5 à 10 mg/jour	s. o.	s. o.	- 0,42 (-0,58 à -0,25) p < 0,00001 n=NR NR**	s. o.	-71,68 (-108,44 à -34,92) *p*= 0,0001 n=16 1 étude	s. o.	s. o.	s. o.	1,65 (-0.82 à 4.12) p = 0,19 n=16 1 étude	-87,24, (-202.89 à 28.41) p = 0,14 n=16 1 étude	6,63 (-2.33 à 15.59) p =0,15 n=16 1 étude	1,72 (-2.93 à 6,37) P=0,47 n=16 1 étude	0,03 (-3.28 à 3.34) P=0,99 n=16 1 étude
Rivastigmine			**10-24 semaines**	**24 semaines**			**24 semaines**	**24 semaines**					
1,5 à 12 mg/jour	s. o.	s. o.	-0,27 (-0,44 à -0,11) p< 0,001 n=NR€ 2 études	2,80 (1,47 à 4,13) p=s. o. n=402 1 étude	s. o.	s. o.	-173,70 (-471,23 à 123,83) p=0,25 n=486 1 étude	1,10 (-0,01 à 2,21) p = 0,05 n=79 1 étude	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.	s. o.

ADAS-Cog : Alzheimer's Disease Assessment Scale- cognition; BTA : Brief test of attention; CDT : clock drawing test; CDR : Cognitive Drug Research; D-KEFS : Delis-Kaplan Executive Function System; MDRS : Mattis Dementia Rating Scale; NR : non rapporté; MMSE : Mini-Mental State Examination; TMT : Trail Making Tes; VMI : Visual-Motor Integration; s. o. : sans objet.

*Les scores plus élevés indiquent une plus grande atteinte cognitive

† Les scores plus élevés indiquent une plus faible atteinte cognitive

§ Différence de moyenne standardisée€ Patients souffrant de la maladie de Parkinson avec démence ou de déficience cognitive dans la maladie de Parkinson

**Patients ayant le parkinson avec démence ou de la maladie à corps de Lewy

D'après la revue systématique de Rolinski et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-31 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur la fonction cognitive dans la maladie à corps de Lewy selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*
	MMSE (0-30 points*)
Rivastigmine	20 semaines
3 à 12 mg jour	1,24 (0,28 à 2,76) p=0,11 n=120 1 étude

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; MMSE : Mini-Mental State Examination; *p* : valeur de *p*.

* Les scores plus élevés indiquent une plus faible atteinte cognitive.

D'après la revue systématique de Rolinski et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-32 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur l'impression clinique globale de changement dans la maladie de Parkinson avec démence selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNE STANDARDISÉE PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*
	ADCS-CGIC (1-7 points*)
IAchE	10-24 semaines
Toutes les posologies	-0,38 (-0,56 à -0,20) p<0,0001 n=556 3 études
TRAITEMENT ET POSOLOGIE	**DIFFÉRENCES DE MOYENNE PONDÉRÉE PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P***
	ADCS-CGIC (1-7 points*)
Donépézil	≤ 10 semaines
5 à 10 mg/jour	-0,62 (-1,13 à -0,10) p=0,02 n=62 2 études
Rivastigmine	≥ 18 semaines et plus
1,5 bid à 12 mg/jour	-0,35 (-0,54 à -0,16) p=0,0003 n=494 1 étude

ADCS-CGIC : Alzheimer's Disease Cooperative Study Clinician's Global Impression of Change; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p.

* Les scores plus élevés indiquent une atteinte globale plus sévère

D'après la revue systématique de Rolinski et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-33 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase par rapport au placebo aux sur les activités de la vie quotidienne dans la maladie de Parkinson

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)	
	ADCS-ADL (0-78 points*)	**UPDRS (0-108 points**)**
Donépézil		18 semaines
2,5 à 10 mg/jour	s. o.	0,84 (-6,24 à 7,92) p= 0,82 n=16 1 étude
Rivastigmine	24 semaines	
1,5 bid à 12 mg/jour	2,50 (0,43 à 4,57) p = 0,02 n=494 1 étude	s. o.

ADCS-ADL : Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living Index; UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; p : valeur de p.

*Les scores plus élevés indiquent un meilleur fonctionnement

**Les scores plus élevés indiquent une plus grande détérioration des capacités

D'après la revue systématique de Rolinski et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-34 Effet des IAchE sur les activités de la vie quotidienne d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure dans la maladie de Parkinson

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNE STANDARDISÉE PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
IAchE	18 à 24 semaines
Toutes les posologies	-0,20 (-0,38 à -0,02) p = 0,03 n=514 2 études

IC : intervalle de confiance; p : valeur de p.

D'après la revue systématique de Rolinski et ses collaborateurs [2012]

ANNEXE F

Bénéfices associés à l'usage des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et de la mémantine

Tableau F-1 Proportion (%) d'individus qui ont eu une amélioration ou aucun changement de l'impression globale clinique de changement sur l'échelle de mesure CIBIC-PLUS selon le traitement utilisé dans la maladie d'Alzheimer

Traitement et posologie	Proportion (%) de participants qui ont eu une amélioration ou aucun changement de l'impression globale clinique de changement sur l'échelle de mesure CIBIC-PLUS	
Donépézil	**Amélioration* (score ≤ 3)**	**Aucun changement* (score = 4)**
5 mg/jour	145/573 (25,3 %) 3 études	N/R
10 mg/jour	163/574 (28,4 %) 3 études	N/R
Toutes les posologies	308/1147 (26,9 %) 3 études	N/R
Placebo	82/576 (14,2 %) 3 études	N/R
Rivastigmine		
2-12 mg/jour BID	68/215 (31,6 %) 1 étude	N/R
2-12 mg/jour TID	49/220 (22,3 %) 1 étude	N/R
Toutes les fréquences d'administration	117/435 (26,9 %) 1 étude	N/R
Placebo	40/213 (18,8 %) 1 étude	N/R
Galantamine		
≤24 mg/jour	203/985 (20,6 %) 3 études	431/985 (43,8 %) 3 études
>24 mg/jour	200/870 (23,0 %) 4 études	438/870 (50,3 %) 4 études
Toutes les posologies	403/1855 (21,7 %) 5 études	869/1855 (46,8 %) 5 études
Placebo	170/948 (17,9 %) 5 études	370/948 (39,0 %) 5 études
Mémantine		
20 mg/jour	26/198 (13,1 %) 1 étude	81/198 (40,9 %) 1 étude
Placebo	24/196 (12,2 %) 1 étude	65/196 (33,2 %) 1 étude

*Calculé à partir des essais cliniques inclus dans la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

RÉFÉRENCES

Atri A, Molinuevo JL, Lemming O, Wirth Y, Pulte I, Wilkinson D. Memantine in patients with Alzheimer's disease receiving donepezil: New analyses of efficacy and safety for combination therapy. Alzheimers Res Ther 2013;5(1):6.

Bakchine S et Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: Results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6-month study. J Alzheimers Dis 2008;13(1):97-107.

Ballard C, Gauthier S, Corbett A, Brayne C, Aarsland D, Jones E. Alzheimer's disease. Lancet 2011a;377(9770):1019-31.

Ballard C, Kahn Z, Corbett A. Treatment of dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia. Drugs Aging 2011b;28(10):769-77.

Bergman H. Relever le défi de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées : une vision centrée sur la personne, l'humanisme et l'excellence. Rapport du comité d'experts en vue de l'élaboration d'un plan d'action pour la maladie d'Alzheimer ; présidé par Howard Bergman. Québec, Qc : Ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS); 2009. Disponible à : http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2009/09-829-01W.pdf.

Birks J et Craig D. Galantamine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2013;4:CD004746.

Birks J et Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev 2006;(1):CD001190.

Birks J, McGuinness B, Craig D. Rivastigmine for vascular cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2013;5:CD004744.

Bond M, Rogers G, Peters J, Anderson R, Hoyle M, Miners A, et al. The effectiveness and cost-effectiveness of donepezil, galantamine, rivastigmine and memantine for the treatment of Alzheimer's disease (review of Technology Appraisal No. 111): A systematic review and economic model. Health Technol Assess 2012;16(21):1-470.

Borah B, Sacco P, Zarotsky V. Predictors of adherence among Alzheimer's disease patients receiving oral therapy. Curr Med Res Opin 2010;26(8):1957-65.

Butler R et Radhakrishnan R. Dementia. BMJ Clin Evid 2012;2012:1001.

Cooper C, Mukadam N, Katona C, Lyketsos C, Blazer D, Ames D, et al. Systematic review of the effectiveness of pharmacologic interventions to improve quality of life and well-being in people with dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2013;21(2):173-83.

Da Gloria Portugal M, Marinho V, Laks J. Pharmacological treatment of frontotemporal lobar degeneration: Systematic review. Rev Bras Psiquiatr 2011;33(1):81-90.

Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2013;35(2):349-61.

Farrimond LE, Roberts E, McShane R. Memantine and cholinesterase inhibitor combination therapy for Alzheimer's disease: A systematic review. BMJ Open 2012;2(3):e000917.

Fillit HM, Doody RS, Binaso K, Crooks GM, Ferris SH, Farlow MR, et al. Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care. Am J Geriatr Pharmacother 2006;4(Supp A):S9-S24.

Forest Laboratories Clinical Trial Registry. Study No. MEM-MD-50: A randomized, double-blind, placebo-controlled evaluation of the safety and efficacy of memantine in patients with moderate-to-severe dementia of the Alzheimer's type. New York, NY : Forest Laboratories; 2008. Disponible à : http://www.forestclinicaltrials.com/CTRpdf.aspx?pdfId=MEM-MD-50.

Gauthier S et Molinuevo JL. Benefits of combined cholinesterase inhibitor and memantine treatment in moderate-severe Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2013;9(3):326-31.

Herrmann N, Lanctôt KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: The Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. Alzheimers Res Ther 2013;5(Suppl 1):S5.

Herrmann N, Chau SA, Kircanski I, Lanctot KL. Current and emerging drug treatment options for Alzheimer's disease: A systematic review. Drugs 2011;71(15):2031-65.

Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. N Engl J Med 2012;366(10):893-903.

Hyde C, Peters J, Bond M, Rogers G, Hoyle M, Anderson R, et al. Evolution of the evidence on the effectiveness and cost-effectiveness of acetylcholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: Systematic review and economic model. Age Ageing 2013;42(1):14-20.

Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, Kromhout D. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. Am J Epidemiol 1997;145(1):33-41.

Kim DH, Brown RT, Ding EL, Kiel DP, Berry SD. Dementia medications and risk of falls, syncope, and related adverse events: Meta-analysis of randomized controlled trials. J Am Geriatr Soc 2011;59(6):1019-31.

Levine DA et Langa KM. Vascular cognitive impairment: Disease mechanisms and therapeutic implications. Neurotherapeutics 2011;8(3):361-73.

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. Health Technol Assess 2006;10(1):iii-iv, ix-xi, 1-160.

Massoud F et Léger GC. Pharmacological treatment of Alzheimer disease. Can J Psychiatry 2011;56(10):579-88.

Massoud F, Desmarais JE, Gauthier S. Switching cholinesterase inhibitors in older adults with dementia. Int Psychogeriatr 2011;23(3):372-8.

Massoud F, Dorais M, Charbonneau C, Lescrauwaet B, Boucher JM, LeLorier J. Drug utilization review of cholinesterase inhibitors in Quebec. Can J Neurol Sci 2008;35(4):508-9.

Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Memantine for Lewy body disorders: Systematic review and meta-analysis. Am J Geriatr Psychiatry 2013 [Epub ahead of print].

Molino I, Colucci L, Fasanaro AM, Traini E, Amenta F. Efficacy of memantine, donepezil, or their association in moderate-severe Alzheimer's disease: A review of clinical trials. ScientificWorldJournal 2013;2013:925702.

Moretti A, Gorini A, Villa RF. Pharmacotherapy and prevention of vascular dementia. CNS Neurol Disord Drug Targets 2011;10(3):370-90.

Muayqil T et Camicioli R. Systematic review and meta-analysis of combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine in Alzheimer's disease and other dementias. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2012;2(1):546-72.

Nardell M et Tampi RR. Pharmacological treatments for frontotemporal dementias: A systematic review of randomized controlled trials. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2014;29(2):123-32.

O'Keeffe ST, Mulkerrin EC, Nayeem K, Varughese M, Pillay I. Use of serial Mini-Mental State Examinations to diagnose and monitor delirium in elderly hospital patients. J Am Geriatr Soc 2005;53(5):867-70.

Patel L et Grossberg GT. Combination therapy for Alzheimer's disease. Drugs Aging 2011;28(7):539-46.

Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Curr Alzheimer Res 2008;5(1):83-9.

Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: Evidence review for a clinical practice guideline. Ann Intern Med 2008;148(5):379-97.

Riordan KC, Hoffman Snyder CR, Wellik KE, Caselli RJ, Wingerchuk DM, Demaerschalk BM. Effectiveness of adding memantine to an Alzheimer dementia treatment regimen which already includes stable donepezil therapy: A critically appraised topic. Neurologist 2011;17(2):121-3.

Rockwood K, Fay S, Gorman M. The ADAS-cog and clinically meaningful change in the VISTA clinical trial of galantamine for Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2010;25(2):191-201.

Rodda J et Carter J. Cholinesterase inhibitors and memantine for symptomatic treatment of dementia. BMJ 2012;344:e2986.

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 Syst Rev 2012;3:CD006504.

Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R. Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. Arch Neurol 2011;68(8):991-8.

Schwarz S, Froelich L, Burns A. Pharmacological treatment of dementia. Curr Opin Psychiatry 2012;25(6):542-50.

Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord 2011;26(Suppl 3):S42-80.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, et al. Development of AMSTAR: A measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol 2007;7:10.

Société Alzheimer du Canada. L'Alzheimer et les maladies apparentées au Canada [site Web]. Toronto, ON : Société Alzheimer du Canada; 2014. Disponible à : http://www.alzheimer.ca/fr/Get-involved/Raise-your-voice/Dementia-in-canada (consulté le 10 juin 2014).

Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, Graham SM, McDonald S, Gergel I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. JAMA 2004;291(3):317-24.

Van Laar T, De Deyn PP, Aarsland D, Barone P, Galvin JE. Effects of cholinesterase inhibitors in Parkinson's disease dementia: A review of clinical data. CNS Neurosci Ther 2011;17(5):428-41.

Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. Neurology 2003;61(12):1667-72.

Wilkinson D, Wirth Y, Goebel C. Memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: Meta-analyses using realistic definitions of response. Dement Geriatr Cogn Disord 2013;37(1-2):71-85.

Wimo A et Prince M. World Alzheimer report 2010: The global economic impact of dementia. Londres, Angleterre : Alzheimer's Disease International (ADI); 2011. Disponible à : http://www.alz.co.uk/research/files/WorldAlzheimerReport2010.pdf.

Yang Z, Zhou X, Zhang Q. Effectiveness and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease. J Alzheimers Dis 2013;36(3):445-58.