Traitements pharmacologiques des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer et la démence mixte

Revue systématique

Mars 2015

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

Rapport rédigé par
Marie-Claude Breton

Avec la collaboration de
Mélanie Turgeon, Carrie Anna McGinn et Massimo Romano

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

Auteure
Marie-Claude Breton, Ph. D.

Collaborateurs
Mélanie Turgeon, B. Pharm., M. Sc.
Carrie-Anna McGinn, M. Sc.
Massimo Romano, Pharm. D. (en cours)

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.

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 978-2-550-72770-5 (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 des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer et la démence mixte. Revue systématique rédigée par Marie-Claude Breton avec la collaboration de Mélanie Turgeon, Carrie Anna McGinn et Massimo Romano. Québec, Qc : INESSS; 32p.

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, médecin 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 conflit d'intérêts

L'auteure du rapport déclare 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 d'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; rémunération comme 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 universitaires; financement ou versement d'honoraires par Janssen 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 iv
GLOSSAIRE v
INTRODUCTION 1
1 MÉTHODOLOGIE 2
1.1 Question clé de recherche 2
1.2 Cadre d'analyse 2
1.3 Stratégie de recherche d'information 2
1.4 Critères de sélection des études 3
1.5 Sélection des études 4
1.6 Évaluation de la qualité des études 4
1.7 Extraction des données 4
1.8 Synthèse des données 4
1.9 Appréciation de la preuve 4
1.10 Validation par les pairs 4
2 RÉSULTATS 5
2.1 Description des revues systématiques repérées 5
2.2 Efficacité des IAchE et de la mémantine, en monothérapie, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer 5
2.2.1 Donépézil contre placebo 6
2.2.2 Rivastigmine contre placebo 6
2.2.3 Galantamine contre placebo 7
2.2.4 Mémantine contre placebo 7
2.3 Efficacité des IAchE et de la mémantine, en bithérapie, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer 7
2.3.1 IAchE + mémantine contre IAchE + placebo 8
2.3.2 IAchE + mémantine contre mémantine + placebo 8
2.4 Efficacité des IAchE, en monothérapie, dans le traitement de la démence mixte 8
DISCUSSION 10
CONCLUSION 13
ANNEXE A STRATÉGIE DE RECHERCHE D'INFORMATION 14
ANNEXE B SÉLECTION DES REVUES SYSTÉMATIQUES 16

ANNEXE C ÉVALUATION DE LA QUALITÉ MÉTHODOLOGIQUE 18
ANNEXE D CARACTÉRISTIQUES DES REVUES SYSTÉMATIQUES RETENUES 19
ANNEXE E AMPLEUR DES EFFETS DES IACHE ET DE LA MÉMANTINE SUR LES SYMPTÔMES COMPORTEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES DE LA DÉMENCE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER. 25
AMPLEUR DES EFFETS DE LA BITHERAPIE SUR LES SYMPTOMES COMPORTEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES DE LA DEMENCE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER. 27
AMPLEUR DES EFFETS DES IACHE SUR LES SYMPTOMES COMPORTEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES DE LA DEMENCE DANS LA DEMENCE MIXTE 29
RÉFÉRENCES 30

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Critères d'inclusion et d'exclusion des revues systématiques 3
Tableau B-1 Liste des articles exclus et raison de l'exclusion....17
Tableau C-1 Évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques à partir de la grille AMSTAR 18
Tableau D-3 Caractéristiques des revues systématiques sur l'efficacité des médicaments dans le traitement de la démence vasculaire et la démence mixte 24
Tableau E-1 Ampleur de l'effet des IAchE sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer 25
Tableau E-2 Ampleur de l'effet des IAchE sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer 26
Tableau E-3 Ampleur de l'effet des IAchE sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer 26
Tableau E-4 Ampleur de l'effet des IAchE + mémantine par rapport aux IAchE + placebo sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer selon l'échelle de mesure et la posologie 27
Tableau E-5 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport au donépézil + placebo sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles....27
Tableau E-6 Ampleur de l'effet des IAchE + mémantine par rapport aux IAchE + placebo sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure 27
Tableau E-7 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport à la mémantine + placebo sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles....28
Tableau E-8 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon l'échelle de mesure et la posologie dans la démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer, combinée avec une maladie cérébro-vasculaire....29

LISTE DES FIGURES

Figure 1 Cadre d'analyse 2
Figure B-1 Diagramme de flux 16

RÉSUMÉ

Introduction

Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD), représentent un groupe hétérogène de symptômes survenant chez certains patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) ou de démence mixte. Plusieurs options non pharmacologiques et pharmacologiques peuvent être utilisées pour prendre en charge les SCPD. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAchE) et l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine) sont parmi les mesures pharmacologiques disponibles. Afin de contribuer au bon usage des IAchE et de la mémantine, l'Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) réalisera un guide d'usage optimal (GUO) de la thérapie pharmacologique de la MA et de la démence mixte. Cette présente revue systématique, qui s'inscrit dans le cadre de ce mandat, a pour objectif de fournir des données scientifiques quant à l'efficacité des IAchE et de la mémantine sur les SCPD chez les patients atteints de la MA ou de démence mixte.

Méthodologie

Une revue systématique de la littérature a été menée afin de décrire l'efficacité des IAchE et de la mémantine dans le traitement des SCPD. 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) et Health Technology Assessment. La recherche a été limitée aux revues systématiques publiées entre 2011 et 2014. Les bibliographies des publications retenues ont été consultées. Une recherche de la littérature grise a été faite avec le moteur de recherche Google Scholar. Deux examinateurs ont sélectionné et évalué la qualité des documents retenus et extrait les données de façon indépendante. Pour l'évaluation de la qualité des revues systématiques sélectionnées, l'outil d'évaluation 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, les données sur l'efficacité du donépézil et de la rivastigmine sur les SCPD sont contradictoires. Toutefois, la galantamine a été associée à une diminution statistiquement significative des SCPD chez les patients souffrant de la MA, mais aucun effet statistiquement significatif n'a été observé pour la mémantine. En ce qui concerne la bithérapie, une diminution statistiquement significative des SCPD a été observée, mais uniquement chez les patients souffrant de la MA de modérée à sévère, et ce, peu importe que le comparateur ait été le donépézil ou la mémantine. Finalement, chez les personnes souffrant de démence mixte, un effet statistiquement significatif de la galantamine sur la diminution des SCPD a été mis en évidence dans le seul essai clinique *randomisé* (ECR) retenu dans les méta-analyses sur le sujet. Toutefois, lorsque des diminutions statistiquement significatives des SCPD ont été observées, ces dernières étaient très modestes, rendant ainsi la pertinence clinique de ces résultats sujette à caution.

Conclusions

Des conclusions fermes ne peuvent être dégagées quant à l'efficacité des IAchE et/ou de la mémantine sur les SCPD chez les personnes souffrant de la MA ou de démence mixte en raison des limites méthodologiques importantes des études primaires, du faible nombre d'études incluses dans les méta-analyses et de la pertinence clinique discutable des résultats.

SUMMARY

Pharmacological treatments for behavioural and psychological symptoms of dementia in Alzheimer's disease and mixed dementia

Introduction

Behavioural and psychological symptoms of dementia (BPSD) represent a heterogeneous group of symptoms occurring in certain patients with Alzheimer's disease (AD) or mixed dementia. Several non-pharmacological and pharmacological options can be used to manage BPSD. Acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) and the NMDA glutamate receptor antagonist memantine are among the pharmacological measures available. To ensure that AChEIs and memantine are used properly, the Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS) will develop an optimal use guide (OUG) for the pharmacological therapy of AD and mixed dementia. The purpose of the present systematic review, which forms part of this mandate, is to supply scientific data on the efficacy of AChEI and memantine for BPSD among patients with AD or mixed dementia.

Methods

A systematic review of the literature was conducted to describe the efficacy of AChEIs and memantine in the treatment of BPSD. 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) and Health Technology Assessment. Only systematic reviews published between 2011 and 2014 were included in the search. The bibliographies of the retained publications were consulted. Grey literature was searched with the Google Scholar search engine. Two examiners independently selected and evaluated the quality of the documents included and extracted the data. The AMSTAR measurement tool was used to assess the quality of the systematic reviews selected. The results were summarized in the form of an analytical narrative review.

Results

The data are contradictory when it comes to the efficacy of donepezil and rivastigmine on BPSD in patients with AD. Galantamine, however, was associated with a statistically significant decrease in BPSD among patients with AD, but no statistically significant association was observed for memantine. As for combination therapy, a statistically significant decrease in BPSD was observed, but only among patients with moderate to severe AD; this was the case whether the comparator was donepezil or memantine. Finally, the sole randomized clinical trial (RCT) included in meta-analyses on the topic did show galantamine to have a statistically significant effect on reducing BPSD in patients with mixed dementia. However, the decreases in BPSD observed were very modest, rendering these results questionable in terms of their clinical relevance.

Conclusion

It is impossible to draw firm conclusions regarding the efficacy of AChEIs and/or memantine for BPSD in patients with AD or mixed dementia given the major methodological limitations of the primary research, the small number of studies included in the meta-analyses and the questionable clinical relevance of the results.

SIGLES ET ACRONYMES

AMSTAR	*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*
DM	Différence de moyenne
DMP	Différence de moyenne pondérée
DMS	Différence de moyenne standardisée
ECR	Essai clinique *randomisé*
ETS	Évaluation des technologies de la santé
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
mg	Milligramme
NMDA	Antagoniste des récepteurs glutamatergiques
NPI	Inventaire neuropsychiatrique
NPI-ES	Inventaire neuropsychiatrique - Équipe soignante
OMS	Organisation mondiale de la Santé
P	Valeur de p
SCPD	Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

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 maladie d'Alzheimer (MA) et la démence mixte sont définies comme des maladies neurodégénératives altérant les fonctions cognitives [OMS, 2008; Tariot *et al.*, 2004]. Toutefois, des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD), représentant un groupe hétérogène de symptômes, peuvent survenir chez certains patients atteints de ces pathologies [Lawlor, 2002; Lyketsos *et al.*, 2001]. Parmi ces symptômes se trouvent, entre autres, le délire, les hallucinations, l'agitation et l'agressivité, la dépression et la dysphorie, l'anxiété, l'exaltation de l'humeur et l'euphorie, l'apathie et l'indifférence, la désinhibition, l'irritabilité et l'instabilité de l'humeur, les comportements moteurs aberrants, les problèmes de sommeil et les troubles de l'appétit. L'étiologie des SCPD n'est pas encore clairement définie, mais ces symptômes sont probablement causés par un certain nombre de facteurs dont des changements liés à la démence, des facteurs sociaux ou environnementaux et des facteurs personnels associés à l'état physique ou affectif de la personne [Cerejeira *et al.*, 2012].

Il a été estimé que plus de 90 % des patients souffrant de démence subiront des problèmes comportementaux et psychologiques à un stade ou un autre de la maladie d'Alzheimer [Ballard et Howard, 2006]. Plusieurs SCPD coexistent régulièrement chez un même patient et, bien que les SCPD puissent avoir une évolution variable, plusieurs d'entre eux augmenteront en fréquence et en gravité avec l'évolution de la maladie [Apostolova et Cummings, 2007]. Parmi les SCPD les plus fréquemment observés dans l'évolution de la MA, notons l'apathie et la dépression, des symptômes qui apparaissent généralement au stade léger de la maladie [Lyketsos *et al.*, 2011].

Le traitement des SCPD n'est pas encore standardisé. Plusieurs options non pharmacologiques et pharmacologiques peuvent être considérées dans la prise en charge de ces manifestations cliniques. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAchE) et l'antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine) sont parmi les mesures pharmacologiques disponibles. Ces médicaments sont les seules options thérapeutiques homologuées par Santé Canada pour le traitement symptomatique de la MA. Toutefois, le traitement des SCPD dans la MA n'est pas une indication de remboursement des médicaments par la Régie de l'assurance maladie du Québec.

Dans l'objectif de contribuer au bon usage des IAchE et de la mémantine, l'INESSS a produit un guide d'usage optimal (GUO) de la thérapie pharmacologique de la MA et de la démence mixte. Le traitement des SCPD variés qui peuvent survenir chez les patients atteints de la MA et de démence mixte représente un défi majeur pour les professionnels de la santé. C'est pourquoi l'INESSS a entrepris une revue systématique de la littérature sur les bénéfices de l'usage des IAchE et de la mémantine chez les patients atteints de la MA, à un stade léger, modéré ou sévère, ou de démence mixte pour contrôler les SCPD. Les résultats de cette revue serviront à compléter le GUO de la thérapie pharmacologique de la MA et de la démence mixte.

1 MÉTHODOLOGIE

La méthodologie utilisée pour mener la présente revue systématique de revues systématiques de la littérature 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 procédé à une revue systématique de revues systématiques afin de repérer les revues de bonne qualité méthodologique et de consolider leurs résultats pour mieux documenter l'efficacité et l'innocuité de ces molécules.

1.1 Question clé de recherche

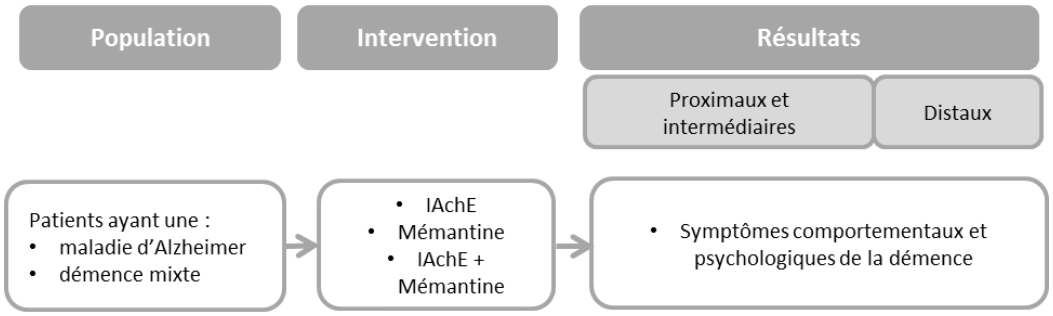
La question clé de recherche a été formulée en tenant compte des éléments du modèle PICO : la population à l'étude, l'intervention ou le mode d'intervention, les comparateurs et les résultats d'intérêt. La question de recherche est la suivante :

Quels sont les bénéfices cliniques de l'usage des IAchE (donépézil, rivastigmine et galantamine) et de l'antagoniste des récepteurs NMDA (mémantine) sur les SCPD des patients atteints de la MA, à un stade léger, modéré ou sévère, ou de démence mixte comparativement à l'absence de traitement pharmacologique?

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 la question clé 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 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 », « dementia », « drug therapy », « cholinesterase inhibitor », « anticholinesterase », « acetylcholinesterase inhibitor »,

« donepezil », « aricept », « rivastigmine », « exelon », « galantamine », « galanthamine », « reminyl », « memantine », « ebixa », « behavioral and psychological symptoms of dementia », « BPSD », « neuropsychiatric symptoms » et « behavior » ont été utilisés. La recherche a été limitée aux revues systématiques publiées entre 2011 et 2014. La recherche bibliographique a porté sur les études publiées entre 2011 et 2014, puisque les résultats des ECR les plus récents font l'objet de 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 réalisée avec le moteur de recherche Google Scholar afin d'obtenir 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 atteintes de la MA de stade léger à sévère ▪ Personnes atteintes de démence mixte
INTERVENTION	▪ IAchE (donépézil, rivastigmine et galantamine) ▪ Antagoniste des récepteurs glutamatergiques NMDA (mémantine) ▪ Bithérapie : IAchE + mémantine
COMPARATEUR	▪ Monothérapie : absence de traitement par un IAchE ou par la mémantine ▪ Bithérapie : IAchE et mémantine
RÉSULTATS	▪ Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
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 2014
Critères d'exclusion	
POPULATION	Personnes atteintes d'une démence autre que celles mentionnées dans les critères d'inclusion, par exemple : la démence à corps de Lewy, la démence associée à la maladie de Parkinson, la démence vasculaire ou de dégénérescence lobaire fronto-temporale, le syndrome corticobasal, la paralysie supranucléaire progressive, la maladie de Huntington, la maladie à prions, l'hydrocéphalie à pression normale, l'encéphalite limbique (paranéoplasique), la démence éthylique, autres démences d'origine immune ou infectieuse, etc.
TYPE DE PUBLICATION	Thèses de doctorat et mémoires de maîtrise, essais cliniques *randomisés*, études observationnelles, séries de cas, études de cas, résumés de conférences, éditoriaux
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 MCB) selon les critères de sélection des études présentés précédemment. Les divergences d'opinion ont été réglées par consensus; l'avis d'un troisième examinateur n'a pas été nécessaire. En cas de publications multiples, la version la plus récente a été retenue. Les motifs d'exclusion ont été documentés.

1.6 Évaluation de la qualité des études

Deux examinateurs ont évalué de façon indépendante la qualité des revues systématiques (CM et MCB). L'outil d'évaluation de la qualité méthodologique des revues systématiques qui a été utilisé est *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews* (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.

1.7 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 validées par un deuxième examinateur (MR).

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 variations de l'ampleur des effets ont été examinées en fonction des différences de moyennes (DM), des différences de moyennes pondérées (DMP) ou des différences de moyennes standardisées (DMS).

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 l'auteur. 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 543 études parmi lesquelles on a repéré 6 revues systématiques de la littérature [Wang *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2014; Birks et Craig, 2013; Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012] qui ont été retenues pour la période de 2011 à 2014. 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 six revues systématiques sont de bonne qualité méthodologique selon la grille AMSTAR (annexe C). Les caractéristiques des six 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 niveau de preuve de faible à modeste.

2.2 Efficacité des IAchE et de la mémantine, en monothérapie, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Trois revues systématiques de la littérature sur l'efficacité des IAchE et de la mémantine, en monothérapie, dans le traitement de la MA publiées entre 2011 et 2014 [Cooper *et al.*, 2013; Bond *et al.*, 2012] ont été repérées.

Bond et ses collaborateurs [2012] ont effectué une mise à jour d'une première revue systématique qui a été publiée en 2006 [Loveman *et al.*, 2006]. Dans l'ensemble des ECR recensés en 2006 et en 2012, l'efficacité des IAchE et de la mémantine sur les SCPD, comparativement à un placebo, a été recherchée dans quatre études sur le donépézil, quatre études sur la galantamine, quatre études sur la rivastigmine et trois études sur la mémantine. La durée de traitement variait entre 12 et 26 semaines. Les participants inclus dans les 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 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 les SCPD, à différentes doses et à différents moments dans le temps.

Tan et ses collaborateurs [2014] ont réalisé une méta-analyse sur l'efficacité des IAchE et de la mémantine chez les personnes souffrant de MA de stade léger à sévère. Parmi les ECR sélectionnés qui ont évalué l'effet de ces médicaments sur les SCPD, trois portaient sur le donépézil, deux sur la galantamine, un sur la rivastigmine et cinq sur la mémantine. Pour être inclus dans la méta-analyse, la durée du traitement devait être de 20 semaines ou plus et les données recueillies étaient celles des analyses réalisées en intention de traiter lorsqu'elles étaient disponibles. La qualité méthodologique de ces ECR a été jugée modeste pour les IAchE et faible pour la mémantine.

Wang et ses collaborateurs [2015] ont effectué une méta-analyse sur l'efficacité des IAchE et de la mémantine chez les personnes souffrant de MA de stade léger à sévère. Parmi les ECR sélectionnés, huit portaient sur le donépézil, quatre sur la galantamine et huit sur la mémantine.

La durée du traitement variait entre 12 et 114 semaines. La qualité méthodologique de ces ECR a été jugée moyenne pour les IAchE et la mémantine.

Les SCPD ont été mesurés avec l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI-10, NPI-12) ou le NPI - Équipe soignante (NPI-ES) dans tous les ECR inclus dans les trois revues systématiques recensées [Wang *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2014; Bond *et al.*, 2012]. Les NPI-12 et NPI-ES permettent de recueillir de l'information sur la présence et la gravité des symptômes dans dix domaines comportementaux et deux variables neurovégétatives tandis que le NPI-10 procure de l'information sur les dix domaines comportementaux uniquement. Le NPI-ES a été conçu pour évaluer des patients vivant en établissement. Le score total est égal au nombre de domaines présents multiplié par 12. Les scores plus élevés indiquent que les SCPD sont plus fréquents et plus sévères [Cummings, 1997; Cummings *et al.*, 1994]. Les résultats sont discutés médicament par médicament dans les sous-sections suivantes.

2.2.1 Donépézil contre placebo

Un total de quatre ECR (n = 852) ayant évalué l'efficacité du donépézil sur les SCPD par rapport au placebo ont été repérés dans la revue systématique de Loveman et ses collaborateurs en 2006. Aucun autre essai n'a été ajouté dans la mise à jour de 2012 [Bond *et al.*, 2012]. La combinaison de ces données indique que le donépézil, à une posologie de 10 mg par jour, n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les SCPD à 12 semaines [4 ECR; DMP = - 2,25 (IC à 95 % : - 5,11 à 0,61)] ni à 24 semaines [2 ECR; DMP = - 3,12 (IC à 95 % : - 8,17 à 1,93)] de traitement (annexe E, tableau E-1).

Dans la méta-analyse réalisée par Tan et ses collaborateurs [2014], une diminution statistiquement significative de l'efficacité du donépézil (10 mg/jour) sur les SCPD par rapport au placebo à 24 semaines de traitement chez 795 personnes souffrant de la MA de stade léger à sévère [3 ECR; DM = - 2,72 (IC à 95 % : - 4,92 à - 0,52)] a été rapportée (annexe E, tableau 2).

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Wang et ses collaborateurs [2015] ne suggèrent aucune diminution statistiquement significative des SCPD chez 2 212 patients ayant une MA de légère à sévère et ayant reçu du donépézil en comparaison avec un placebo [8 ECR; DMS = - 0,09 (IC à 95 % : - 0,27 à 0,08)] (annexe E, tableau E-3).

2.2.2 Rivastigmine contre placebo

Deux études sur l'effet de la rivastigmine sur les SCPD avaient été incluses dans la revue systématique de Loveman et ses collaborateurs en 2006. Deux nouvelles études ont été repérées 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. En 2004, les résultats de deux études rapportaient que la rivastigmine n'améliorait pas de façon statistiquement significative les SCPD comparativement au placebo tandis que les résultats étaient contradictoires pour les deux nouvelles études.

Selon la méta-analyse de Tan et ses collaborateurs [2014], la rivastigmine n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les SCPD en comparaison avec un placebo à une posologie de 12 mg par jour à 24 semaines de traitement chez 534 patients ayant la MA [1 ECR; DM = - 0,50 (IC à 95 % : - 2,68 à 1,68)] (annexe E, tableau E-2). Toutefois, ces résultats proviennent d'un seul ECR.

2.2.3 Galantamine contre placebo

Un total de trois ECR ayant évalué l'efficacité de la galantamine sur les SCPD par rapport au placebo ont été recensés dans la revue systématique de Loveman et ses collaborateurs en 2006, et un nouvel essai a été ajouté dans la mise à jour de 2012 [Bond *et al.*, 2012]. Les résultats de la méta-analyse suggèrent que la galantamine (toutes posologies) a un effet statistiquement significatif sur les SCPD pendant la période de 21 à 26 semaines de traitement [2 ECR; DMP = - 1,46 (IC à 95 % : - 2,59 à - 0,32)], mais pas à 13 semaines [2 ECR; DMP = - 0,75 (IC à 95 % : - 1,84 à 0,34)] de traitement (annexe E, tableau E-1).

Dans la méta-analyse de Tan et ses collaborateurs [2014], deux ECR portant sur l'effet de la galantamine chez 1 016 personnes souffrant de la MA de stade léger à modéré ont été repérés. Les résultats combinés de ces études suggèrent un effet statistiquement significatif de la galantamine sur les SCPD en comparaison avec le placebo à 24 semaines de traitement [DMP = - 1,72 (IC à 95 % : - 3,12 à - 0,33)] (annexe E, tableau 2).

Selon les résultats de la méta-analyse effectuée par Wang et ses collaborateurs [2015], la galantamine a un effet statistiquement significatif sur les SCPD comparativement au placebo chez 2 010 patients ayant une MA de légère à sévère selon l'échelle de mesure NPI [3 ECR; DMS = - 0,13, (IC à 95 % : - 0,22 à - 0,03)] (annexe E, tableau E-3).

2.2.4 Mémantine contre placebo

Dans la mise à jour de 2012, Bond et ses collaborateurs [2012] ont retenu un nouvel ECR qui a évalué l'efficacité de la mémantine sur les SCPD 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 554 participants, ne suggèrent pas d'effet statistiquement significatif en faveur de la mémantine par rapport au placebo pendant la période de 24 à 28 semaines de traitement à une dose de 20 mg par jour [2 ECR; DMS = - 1,61 (IC à 95 % : - 4,74 à 1,52)] (annexe E, tableau E-1).

Selon les résultats de la méta-analyse réalisée par Tan et ses collaborateurs [2014], la mémantine n'a pas d'effet statistiquement significatif sur les SCPD en comparaison avec le placebo à 24 semaines de traitement, à une posologie de 20 mg/jour chez 1 812 patients souffrant de la MA [5 ECR; DM = - 0,71 (IC à 95 % : - 1,98 à 0,55)] (annexe E, tableau E-2).

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Wang et ses collaborateurs [2015] ne suggèrent aucune amélioration statistiquement significative des SCPD chez 2 829 patients ayant une MA de légère à sévère et ayant reçu de la mémantine en comparaison avec les patients qui ont reçu un placebo [DMS = - 0,12 (IC à 95 % : - 0,27 à 0,03)] (annexe E, tableau E-3).

2.3 Efficacité des IAchE et de la mémantine, en bithérapie, dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Trois revues systématiques de la littérature [Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012] qui ont évalué l'efficacité clinique de la bithérapie sur les SCPD 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], formulation qui n'est pas disponible sur le marché canadien. Muayqil et Camicioli [2012] ont repéré 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]. Dans les ECR inclus dans ces trois revues systématiques, les SCPD ont été mesurés à l'aide du NPI. Les caractéristiques des trois revues systématiques sur la bithérapie sont présentées à l'annexe D (tableaux D-2).

2.3.1 IAchE + mémantine contre IAchE + placebo

Les résultats des méta-analyses comprenant les deux ECR réalisés en 2006 [Loveman *et al.*, 2006] et ceux d'un nouvel essai produit en 2012 [Bond *et al.*, 2012] ne suggèrent aucun effet statistiquement significatif de la combinaison IAchE + mémantine sur les SCPD à 12 semaines de traitement [DMP = - 0,18 (IC à 95 % : - 6,44 à 2,78)] ni pendant la période de 24 à 28 semaines [DMP = - 1,72 (IC à 95 %: - 5,73 à 2,30)] (annexe E, tableau E-4) chez les patients ayant une MA de légère à sévère.

Les résultats de la méta-analyse réalisée par Muayqil et Camicioli [2012] ne suggèrent pas de diminution statistiquement significative des SCPD chez 949 patients ayant une MA de légère à sévère qui ont reçu une thérapie combinée (donépézil + mémantine) en comparaison avec une monothérapie (donépézil + placebo) entre 24 et 52 semaines de traitement [3 ECR; DM = 3,00 (IC à 95 % : 0,22 à 5,78)] (annexe E, tableau E-5). Ces mêmes auteurs ont toutefois rapporté une diminution statistiquement significative des SCPD chez 528 patients ayant une MA de modérée à sévère qui ont reçu une bithérapie composée de donépézil et de mémantine en comparaison avec ceux qui ont reçu une monothérapie de donépézil (+ placebo) [2 ECR; DM = 4,40 (IC à 95 % : 3,01 à 5,79)] (annexe E, tableau E-5).

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 les SCPD en comparaison avec les IAchE combinés à un placebo à 24 semaines de traitement chez 1 282 patients ayant une MA de modérée à sévère [3 ECR; DMP = - 0,17 (IC à 95 % : - 0,32 à - 0,33)] (annexe E, tableau E-6).

2.3.2 IAchE + mémantine contre mémantine + placebo

Selon les résultats de la méta-analyse réalisée par Muayqil et Camicioli [2012], lorsque la combinaison donépézil + mémantine a été comparée à une monothérapie à la mémantine, aucun effet statistiquement significatif sur les SCPD chez 952 patients ayant une MA de légère à sévère n'a été observé [DM = 2,34 (IC à 95 % : - 0,35 à 5,02)]. Par contre, une diminution significative des SCPD a été rapportée chez 531 patients ayant une MA de modérée à sévère [DM = 3,71 (IC à 95 % : 1,98 à 5,43)] (annexe E, tableau E-7).

2.4 Efficacité des IAchE, en monothérapie, dans le traitement de la démence mixte

Une revue systématique de la littérature réalisée par la Collaboration Cochrane, visant à évaluer l'efficacité de la galantamine comparativement au placebo chez les personnes atteintes de démence mixte, a été retenue [Birks et Craig, 2013]. L'efficacité de la galantamine sur les SCPD a été évaluée dans un ECR de bonne qualité méthodologique. Un effet statistiquement significatif

de la galantamine sur les SCPD par rapport au placebo pendant la période de 24 à 26 semaines de traitement chez 592 personnes souffrant de démence vasculaire ou de la MA combinée avec une maladie cérébrovasculaire [DM = - 2,06 (IC à 95 % : - 4,09 à - 0,03)] a été observé (annexe E, tableau E-8).

DISCUSSION

Cette revue de littérature avait pour but de recenser des données probantes sur l'efficacité de l'usage des IAchE et/ou de la mémantine sur les SCPD chez les patients atteints de la MA ou de démence mixte, comparativement à l'absence de traitement. Les principaux constats qui se dégagent de l'ensemble des preuves rapportées sont présentés ci-dessous.

Principaux constats

Trois revues systématiques de la littérature, accompagnées d'une méta-analyse sur l'efficacité des IAchE et de la mémantine sur les SCPD dans le traitement de la MA, ont été publiées entre 2011 et 2014 [Wang *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2014; Bond *et al.*, 2012]. Toutefois, les conclusions de ces trois méta-analyses de bonne qualité méthodologique sont parfois contradictoires et les résultats rapportés sont difficilement comparables entre eux.

Plus précisément, Bond et ses collaborateurs [2012] et Wang et ses collaborateurs [2015] n'ont rapporté aucun effet statistiquement significatif du donépézil sur la diminution des SCPD chez les personnes souffrant de la MA de stade léger à modérément sévère comparativement au placebo. Toutefois, Tan et ses collaborateurs [2014] ont observé une diminution statistiquement significative du score obtenu au NPI, mais celle-ci était très modeste, soit de l'ordre de 2,72 points sur un total de 144 points. Plusieurs chercheurs ayant mené des études primaires sur l'évaluation des SCPD à l'aide du NPI ont utilisé différents scores pour conclure à la pertinence clinique des résultats qui vont d'une diminution de 3 à 9 points sur le score obtenu [Herrmann *et al.*, 2013; Kaufer *et al.*, 1998; Cummings, 1997]. Cependant, le seuil de pertinence clinique significatif d'une variation de score d'une échelle aux extrêmes aussi éloignés n'a jamais fait l'objet de publication. Il est important de noter que les ECR inclus dans la méta-analyse de Tan et ses collaborateurs [2014] ont été sélectionnés en fonction de critères particuliers, notamment la durée du traitement qui devait être supérieure à 20 semaines. De plus, les résultats extraits provenaient de l'analyse des données faite selon l'intention de traiter lorsqu'ils étaient disponibles, et les études de moins bonne qualité méthodologique ont été exclues. Notons que l'analyse selon l'intention de traiter est le meilleur moyen d'estimer l'effet d'une intervention dans un essai clinique *randomisé* lorsqu'il y a des données manquantes [Newell, 1992]. Par ailleurs, Wang et ses collaborateurs [2015] et Bond et ses collaborateurs [2012] n'ont pas sélectionné les ECR selon tous ces critères méthodologiques; Bond et ses collaborateurs ont inclus dans leur méta-analyse tous les ECR quelle que soit leur qualité méthodologique et peu importe le risque de biais.

En ce qui concerne la rivastigmine, Bond et ses collaborateurs [2012] n'ont pas effectué de méta-analyse compte tenu de l'hétérogénéité des ECR retenus. Toutefois, ils soulignent que les résultats des ECR recensés étaient contradictoires. Dans la méta-analyse réalisée par Tan et ses collaborateurs [2014], aucun effet statistiquement significatif de la rivastigmine sur les SCPD en comparaison avec le placebo n'a été rapporté tandis que Wang et ses collaborateurs [2015] n'ont pas inclus d'études sur le sujet.

Finalement, les résultats des trois méta-analyses retenues [Wang *et al.*, 2015; Tan *et al.*, 2014; Bond *et al.*, 2012] sont concordants en ce qui concerne l'effet de la galantamine et de la mémantine sur les SCPD. Il y aurait une diminution statistiquement significative minime du score obtenu au NPI chez les patients traités avec de la galantamine, de l'ordre de - 1,46 à - 1,72, mais

pas pour ceux qui ont reçu de la mémantine. Toutefois, il est important de noter que, dans l'ensemble des études portant sur la galantamine, le traitement des données manquantes a été effectué par la méthode de la dernière observation reportée ou celle des cas disponibles, ce qui a mené à une surestimation potentielle de l'efficacité de cette molécule sur les SCPD.

En ce qui concerne la bithérapie, les résultats des trois méta-analyses recensées [Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012] ne font ressortir aucun avantage concernant le traitement combiné associant un IAchE à la mémantine comparativement à un IAchE ou à la mémantine seul lorsque tous les niveaux de sévérité de la maladie sont inclus dans les méta-analyses. Cependant, chez les patients souffrant de la MA de modérée à sévère, un avantage statistiquement significatif de la thérapie combinée est observé dans les trois méta-analyses [Bond *et al.*, 2012; Farrimond *et al.*, 2012; Muayqil et Camicioli, 2012], peu importe que le comparateur soit le donépézil ou la mémantine. Ces bénéfices est supérieur à ceux observés en monothérapie avec une diminution des scores du NPI de 3,71 à 4,40 points.

Très peu de preuves sont disponibles en ce qui concerne l'efficacité des IAchE et de la mémantine sur les SCPD dans le cas de la démence mixte. En effet, une seule revue systématique de la littérature a été repérée à ce sujet, qui comprenait un ECR portant sur l'efficacité de la galantamine dans le traitement des SCPD. Selon cet ECR de bonne qualité méthodologique, un effet statistiquement significatif de la galantamine sur la diminution des SCPD par rapport au placebo a été observé à 26 semaines de traitement.

Forces et limites de la revue systématique

Cette revue systématique, réalisée selon une approche méthodologique rigoureuse, a permis de repérer, d'évaluer et de synthétiser des données probantes sur l'efficacité des IAchE et de la mémantine sur les SCPD présentées dans différentes revues systématiques et méta-analyses répertoriées dans la littérature. Des limites importantes, principalement inhérentes aux études primaires qui ont servi à réaliser les méta-analyses, sont toutefois présentes dans cette revue. L'exactitude et la précision de certains résultats indiqués dans ce rapport sont donc sujettes à caution. L'interprétation des données probantes sur les IAchE et la mémantine en monothérapie et en bithérapie dans le traitement de la MA et de la démence mixte doit être faite avec grande précaution.

Dans l'ensemble des ECR inclus dans les méta-analyses, l'efficacité clinique des IAchE et de la mémantine a été évaluée à l'aide du score total obtenu au NPI, instrument validé pour l'évaluation des SCPD [Cummings, 1997]. Toutefois, la réponse au traitement tient compte uniquement du score total qui est l'addition des scores de chacun des symptômes mesurés par cet outil. En conséquence, il est impossible de savoir sur quel symptôme en particulier l'efficacité du traitement a été démontrée. Étant donné l'hétérogénéité des SCPD, l'exploration de l'efficacité des IAchE et de la mémantine pour traiter des symptômes précis serait nécessaire. Par ailleurs, lorsqu'un effet statistiquement significatif des IAchE a été mis en évidence dans le traitement des SCPD, celui-ci était très faible et cliniquement discutable. De plus, dans les ECR, les SCPD n'étaient généralement pas le paramètre primaire de l'évaluation. La puissance statistique de l'étude n'a donc pas été calculée pour détecter une différence significative selon le NPI entre le groupe expérimental et le groupe témoin, ce qui se traduit par des ECR peut-être insuffisamment puissants pour prouver un effet significatif du traitement (si un tel effet existe). Toutefois, la combinaison de ces résultats dans une méta-analyse vient remédier à ce problème. Par ailleurs, les effets ont été établis pour des durées de traitement se limitant généralement à six mois, l'effet à long terme demeurant inconnu. De plus, des taux très importants d'abandon

du traitement, allant jusqu'à 35 %, ont été rapportés. Finalement, les résultats provenant des méta-analyses sont souvent basés sur un très petit nombre d'études, ce qui entraîne des limites méthodologiques importantes.

Il est également fondamental d'aborder la généralisation de ces résultats. Ces données proviennent d'ECR, des études qui incluent des patients qui ne sont pas représentatifs de la population générale souffrant de la MA ou de démence mixte. Les patients inclus dans les ECR sont en meilleure santé, 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 sont pas inclus dans ces essais cliniques. De plus, en situation réelle, des problèmes d'adhésion au traitement peuvent survenir, et d'autant plus dans une population souffrant de problèmes associés à la mémoire [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 être inférieurs à ceux observés dans les ECR, qui sont déjà modestes.

Par ailleurs, il est important de souligner que, bien que la recherche bibliographique ait été limitée aux études publiées entre 2011 à 2014, les résultats des ECR les plus récents font l'objet de revues systématiques qui ont été publiées en 2014, au même titre que les ECR menés il y a plus longtemps. Enfin, l'appréciation de la qualité est basée sur une évaluation secondaire de l'appréciation faite par les auteurs des revues systématiques.

CONCLUSION

Chez les personnes souffrant de la MA, les données provenant des méta-analyses ont fait ressortir un effet inconsistant du donépézil et de la rivastigmine sur les SCPD. Toutefois, l'ensemble des données sur la galantamine, la mémantine et le traitement combiné associant un IAchE à la mémantine sont cohérentes. La galantamine a été associée à une diminution statistiquement significative des SCPD chez les patients souffrant de la MA, mais aucun effet statistiquement significatif n'a été observé par rapport à la mémantine. En ce qui concerne la thérapie mixte, une diminution statistiquement significative des SCPD a été observée, mais uniquement chez les patients souffrant de la MA de modérée à sévère, et ce, peu importe que le comparateur ait été le donépézil ou la mémantine. Finalement, chez les personnes souffrant de démence mixte, un effet statistiquement significatif de la galantamine sur la diminution des SCPD a été observé dans le seul ECR recensé dans les méta-analyses sur le sujet. Par ailleurs, la pertinence clinique de ces résultats est fortement discutable.

Les données scientifiques actuellement disponibles ne permettent pas de tirer de conclusions formelles quant à l'efficacité des IAchE et de la mémantine, en monothérapie et en bithérapie, sur les SCPD chez les personnes souffrant de la MA et de démence mixte, notamment en raison de limites méthodologiques importantes et du faible nombre d'études répertoriées.

ANNEXE A

Stratégie de recherche d'information

MEDLINE (PubMed) **Date de la recherche : 10 juillet 2014** **Limites : 2000-2014; anglais et français; revues systématiques, méta-analyses, essais contrôlés randomisés**	
#1	dementia/drug therapy[major] OR alzheimer disease/drug therapy[major]
#2	(dementia[major] OR alzheimer disease[major]) AND (psychotropic drugs/therapeutic use OR cholinergic agents/therapeutic use OR nootropic agents/therapeutic use OR antipsychotic agents/therapeutic use OR cholinesterase inhibitors/therapeutic use OR galantamine/therapeutic use OR memantine/therapeutic use)
#3	dementia/psychology OR alzheimer disease/psychology OR behavioral symptoms[mh] OR behavior[Kalmijn *et al.*]
#4	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 randomized controlled trial[Verghese *et al.*] OR randomized controlled trials as topic[Kalmijn *et al.*]
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4
#6	dementia*[tiab] OR alzheimer*[tiab]
#7	treatment*[tiab] OR management[tiab] OR drug therap*[tiab] OR cholinesterase[tiab] OR anticholinesterase*[tiab] OR acetylcholinesterase*[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]
#8	behavioral and psychological symptoms of dementia[tiab] OR BPSD [tiab] OR neuropsychiatric symptoms[tiab] OR behavior*[tiab]
#9	systematic[sb] OR (systematic[tiab] AND (literature[tiab] OR review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR randomized control trial*[tiab] OR randomised control trial*[tiab]
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9
#11	#5 OR #10
Embase (OvidSP) **Date de la recherche : 10 juillet 2014** **Limites : 2000-2014; anglais et français; revues systématiques, méta-analyses, essais contrôlés randomisés**	
#1	*dementia/dt OR *alzheimer disease/dt
#2	(*dementia/ OR *alzheimer disease/) AND (drug therapy/ OR psychotropic agent/dt OR cholinergic receptor stimulating agent/dt OR nootropic agent/dt OR neuroleptic agent/dt OR cholinesterase inhibitor/dt OR galantamine/dt OR memantine/dt OR donepezil/dt OR acetylcholinesterase/dt OR rivastigmine/dt)
#3	psychopharmacology/ OR"behavioral and psychological symptoms of dementia"/ OR behavior disorder/
#4	exp systematic review/ OR meta analysis/
#5	(#1 OR #2) AND #3 AND #4
#6	(dementia* OR alzheimer*).ti,ab
#7	(treatment* OR management OR drug therap* OR cholinesterase OR anticholinesterase* OR acetylcholinesterase* OR donepezil* OR aricept OR rivastigmine OR exelon OR galantamin* OR

	galanthamine OR reminyl OR memantine OR ebixa).ti,ab
#8	((behavioral ADJ psychological symptoms ADJ dementia) OR BPSD OR neuropsychiatric ADJ symptom* OR behavior*).ti,ab
#9	((systematic ADJ3 (literature OR review* OR overview*)) OR meta-analy* OR metaanaly*OR randomized control trial* OR randomised control trial*).ti,ab
#10	#6 AND #7 AND #8 AND #9
#11	#5 OR #10
Cochrane Database of Systematic Reviews; EBM Reviews (OvidSP); Database of Abstracts of Reviews of Effects; Health Technology Assessment Date de la recherche : 10 juillet 2014 Limites : 2000-2014; anglais et français; revues systématiques, méta-analyses, essais contrôlés randomisés	
#1	(dementia* OR alzheimer*).ti,ab
#2	(drug therap* OR pharmaco* cholinesterase OR anticholinesterase* OR acetylcholinesterase* OR donepezil* OR aricept OR rivastigmine OR exelon OR galantamin* OR galanthamine OR reminyl OR memantine OR ebixa).ti,ab
#3	((behavioral ADJ psychological symptoms ADJ dementia) OR BPSD OR neuropsychiatric ADJ symptom* OR behavior*).ti,ab
#4	#1 AND #2 AND #3

ANNEXE B
Sélection des revues systématiques

Figure B-1 Diagramme de flux

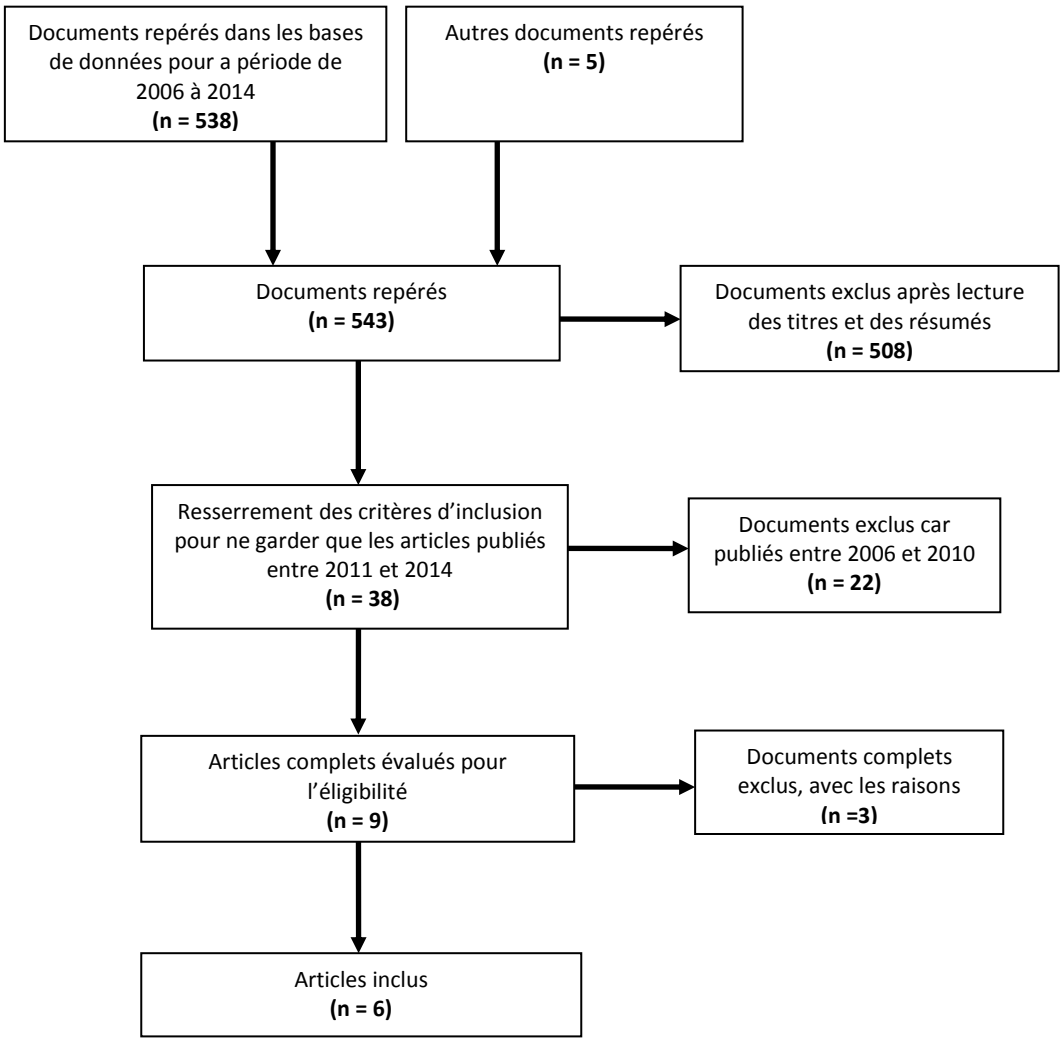


Tableau B-1 Liste des articles exclus et raison de l'exclusion

AUTEURS, ANNÉES	RAISON DE L'EXCLUSION
Di Santo *et al.*, 2013	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Lockhart *et al.*, 2011	Qualité méthodologique non suffisante selon la grille d'évaluation AMSTAR
Seitz *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)								
		Wang *et al.*, 2015	**Tan *et al.*, 2014**	**Birks *et al.*, 2013**	**Di Santo *et al.*, 2013**	**Seitz *et al.*, 2013**	**Lockhart *et al.*, 2011**	**Bond *et al.*, 2012**	**Farrimond *et al.*, 2012**	**Muayqil et Camicioli, 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 ?	oui	oui	oui	non	oui	Impossible de répondre	oui	oui	oui
3	La recherche documentaire était-elle exhaustive ?	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui
4	La nature de la publication (littérature grise, par exemple) était-elle un critère d'inclusion ?	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui
5	Une liste des études (incluses et exclues) est-elle fournie ?	non	non	oui	non	non	non	oui	oui	non
6	Les caractéristiques des études incluses sont-elles indiquées ?	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui
7	La qualité scientifique des études incluses a-t-elle été évaluée et consignée ?	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	oui
8	La qualité scientifique des études incluses dans la revue a-t-elle été utilisée adéquatement dans la formulation des conclusions ?	oui	oui	oui	oui	Impossible de répondre	Impossible de répondre	oui	oui	oui
9	Les méthodes utilisées pour combiner les résultats des études sont-elles appropriées ?	oui	oui	oui	oui	s. o.	oui	oui	oui	oui
10	La probabilité d'un biais de publication a-t-elle été évaluée ?	oui	oui	s. o.	non	Impossible de répondre	oui	oui	s. o.	s. o.
11	Les conflits d'intérêts ont-ils été déclarés ?	non	non	non	non	s. o.	non	oui	non	non

ANNEXE D

Caractéristiques des revues systématiques retenues

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

Wang *et al.*, 2015	
Objectifs	Quantifier l'efficacité et l'innocuité des traitements pharmacologiques sur les symptômes neuropsychiatriques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR, double insu, contrôlé contre placebo, groupes parallèles ou avec permutation (période de lavage de plus de 1 semaine) Population : Patients avec diagnostic probable ou possible de maladie d'Alzheimer selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders – Fourth Edition* ou les critères de la *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association*. Interventions : IAchE et mémantine, peu importe la dose, peu importe la durée de traitement. Les effets sur les symptômes neuropsychiatriques ont été mesurés avec les échelles *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) (NPI-10 ou NPI-12) ou le *Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version* (NPI-NH). Comparateurs : Placebo Langue : anglais Date de publication : jusqu'en décembre 2013
Nombre d'études incluses et plan d'étude	- 32 ECR, double insu, contrôlé contre placebo : IAchE (15), mémantine (8)
N total de participants enrôlés (étendue)	11 656 (13 à 692) IAchE/placebo : 6001 (41 à 692) Mémantine/placebo : 2829 (72 à 318)
Age moyen	IAchE/placebo : 71,4 à 85,9 ans Mémantine/placebo : 73,3 à 84,9 ans
Sexe (homme)	73,3 à 85,6 ans IAchE/placebo : 13,0 à 46,0 % Mémantine/placebo : 24,7 à 49,5 %
Durée du suivi	6 à 114 semaines IAchE/placebo : 12 à 114 semaines Mémantine/placebo : 12 à 28 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	IAchE : - Donépézil : 5 à 10 mg/jour - Galantamine : 8 à 32 mg/jour - Mémantine : 20 mg/jour
Sévérité de la maladie	IAchE : léger à sévère (MMSE 26–0) Mémantine : modéré à sévère (MMSE 20–0)
Effets indésirables	Données rapportées de manière inconstante dans les études Gastro-intestinaux (nausée, vomissement, diarrhée, anorexie), étourdissements, maux de tête, agitation, infection des voies respiratoires, asthénie, infection des voies urinaires. Mémantine : Aucune différence statistiquement significative entre les groupes
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 inhibiteurs de la cholinestérase et les antipsychotiques atypiques peuvent améliorer les symptômes neuropsychiatriques chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, mais avec des mauvais résultats au niveau de l'innocuité.

Tan *et al.*, 2014	
Objectifs	Estimer l'efficacité du donépézil, de la galantamine, de la rivastigmine et de la mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.
Critères d'inclusion des études	Type de publication : ECR avec groupes parallèles, à double insu, contrôlé contre placebo Population : Patients ayant un diagnostic probable ou possible de maladie d'Alzheimer selon le *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – Fourth Edition* (DSM-IV) et selon les critères du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association* (NINCDS-ADRDA). Interventions : Traitement d'au moins 20 semaines avec un inhibiteur de la cholinestérase ou de la mémantine et contenant au moins une mesure reflétant soit la cognition, la fonction, le comportement ou l'évaluation globale du changement. Doses et formulations de médicaments spécifiés. Comparateurs : Placebo Langue : anglais Date de publication : jusqu'en novembre 2013
Nombre d'études incluses et plan d'étude	- 23 ECR, double insu, contrôlé contre placebo : Donépézil (10 ECR), Galantamine (4 ECR), Rivastigmine (3 ECR) et Mémantine (6 ECR)
N total de participants enrôlés (étendue)	9151 (128 à 818) Donépézil/placebo : 3179 (128 à 818) Rivastigmine/placebo : 1530 (449 à 599) Galantamine/placebo : 2265 (407 à 653) Mémantine/placebo : 2177 (181 à 470)
Age moyen	Donépézil/placebo : 69,4 à 85,4 ans Rivastigmine/placebo : 71,4 à 73,9 ans Galantamine/placebo : 71,9 à 83,7 ans Mémantine/placebo : 73,3 à 78,3 ans
Sexe (homme)	Donépézil/placebo : 17,0 à 50,0 % Rivastigmine/placebo : 33,4 à 41,0 % Galantamine/placebo : 19,0 à 38,0 % Mémantine/placebo : 27,5 à 42,6 %
Durée du suivi	24 à 26 semaines Donépézil/placebo : 24 semaines Rivastigmine/placebo : 24 à 26 semaines Galantamine/placebo : 24 semaines Mémantine/placebo : 24 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	Donépézil : 5 - 10 mg/ jour Rivastigmine : 12 mg/ jour Galantamine : 24- 32 mg/ jour Mémantine : 20 mg/ jour
Sévérité de la maladie	Donépézil : léger à sévère (MMSE 26–0) Rivastigmine : léger à modérément sévère (MMSE 26–10) Galantamine : léger à sévère (MMSE 26–0) Mémantine : léger à sévère (MMSE 26–0)
Effets indésirables	Donépézil/placebo : nausée, vomissement, diarrhée, anorexie, vertige, céphalée Rivastigmine/placebo : nausée, vomissement, diarrhée, anorexie, vertige, céphalée Galantamine/ placebo : nausée, vomissement, diarrhée (32 mg seulement), anorexie, vertige, céphalée Mémantine/placebo : maux de tête, étourdissements
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 inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine peuvent stabiliser ou ralentir le déclin cognitif, le déclin des fonctions, les changements comportementaux et les changements globaux.

Bond *et al.*, 2012	
Objectifs	Réviser et mette 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 %
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 de la bithérapie des médicaments dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Farrimond *et al.*, 2012	
Objectifs	Comparer l'efficacité des IC 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
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	Les résultats suggèrent qu'il peut y avoir un petit bénéfice à 6 mois d'ajouter de la mémantine

revue systématique	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 %
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 28mg/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 des médicaments dans le traitement de la démence vasculaire et la démence mixte

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 %
Durée du suivi	26 semaines
Dose utilisée (mg par jour)	8-12 mg/bid
Sévérité de la maladie	Léger à modérément sévère (MMES 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.

ANNEXE E

Ampleur des effets des IAchE et de la mémantine sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer.

Tableau E-1 Ampleur de l'effet des IAchE sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORTAU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*	
	NPI (0-144 points*)	
Donépézil	12 semaines	24 semaines
10 mg/jour	-2,25 (-5,11 à 0,61) *p*=0,123 n=853 4 études	-3,12 (-8,17 à 1,93) *p* < 0,23 n=635 2 études
Galantamine	13 semaines	21-26 semaines
Toutes les posologies	-0,75 (-1,84 à 0,34) *p* = 0,18 n = 1127 2 études	-1,46 (-2,59 à -0,32) *p* < 0,012 n=1644 2 études
Mémantine	24-28 semaines	
20 mg/jour	-1,61 (-4,74 à 1,52) p=0,31 n=554 2 études	s. o.

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; NPI : Neuropsychiatric Inventory; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.

* Les scores plus élevés indiquent des troubles de comportement plus importants

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

Tableau E-2 Ampleur de l'effet des IAchE sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET POSOLOGIE	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*
	NPI (0-144 points*)
Donépézil	24 semaines
10 mg/jour	-2,72 (-4,92 à -0,52) p=s. o. n= 795 3 études
Galantamine	24 semaines
24 mg/jour	-1,72 (-3,12 à -0,33) p=s. o. n=1016 2 études
Rivastigmine	24 semaines
12 mg/jour	-0,50 (-2,68 à 1,68) p=s. o. n=534 n=1 étude
Mémantine	24 semaines
20 mg/jour	-0,71 (-1,98 à 0,55) p=s. o. n=1 812 n=5 études

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; NPI : Neuropsychiatric Inventory; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.

* Les scores plus élevés indiquent des troubles de comportement plus importants

D'après la revue systématique de Tan et ses collaborateurs [2014]

Tableau E-3 Ampleur de l'effet des IAchE sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon l'échelle de mesure et la posologie dans la maladie d'Alzheimer

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STADARDISÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %) ET VALEUR DE *P*
	NPI-10, NPI-12, NPI-NH
Donépézil	12 à 114 semaines
Léger à sévère	-0,09 (-0,27 à 0,08) p=s.o n=2 212 n=8 études
Galantamine	12 à 26 semaines
Léger à sévère	-0,13 (-0,22 à -0,03) p=s.o n=2 010 n=3 études
Mémantine	12 à 28 semaines
Léger à sévère	-0,12 (-0,27 à 0,03) p=s. o. n=2 829 n=8 études

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; NPI : Neuropsychiatric Inventory; NPI-NH Neuropsychiatric Inventory-Nursing home version; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.

* Les scores plus élevés indiquent des troubles de comportement plus importants

D'après la revue systématique de Wang et ses collaborateurs [2015]

Ampleur des effets de la bithérapie sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer.

Tableau E-4 Ampleur de l'effet des IAchE + mémantine par rapport aux IAchE + placebo sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer selon l'échelle de mesure et la posologie

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PONDÉRÉES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)		
	NPI (0-144 points*)		
IAchE + mémantine	12 semaines	24 semaines	24-28 semaines
Léger à sévère	-0,18 (-6,44 à 2,78) p=0,44 n=761 2 études	-1,72 (-5,73 à 2,30) p=0,40 n=803 2 études	-1,66 (-3,95 à 0,62) p=0,15 n= 1357 4 études

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; NPI : Neuropsychiatric Inventory; *p* : valeur de *p*.
* Les scores plus élevés indiquent des troubles de comportement plus importants
D'après la revue systématique de Bond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-5 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport au donépézil + placebo sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU DONÉPÉZIL + PLACEBO (IC À 95 %)
	NPI*
Donépézil + mémantine	24-52 semaines
Léger à sévère	3,00 (0,22 à 5,78) p=s. o. n=949 3 études
Modéré à sévère	4,40 (3,01 à 5,79) p=s. o. n=528 2 études

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; NPI : Neuropsychiatric Inventory; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.
* Les scores plus élevés indiquent des troubles de comportement moins importants (échelle inversée)
D'après la revue systématique de Muayqil et Camicioli [2012]

Tableau E-6 Ampleur de l'effet des IAchE + mémantine par rapport aux IAchE + placebo sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence d'après une analyse groupée des différentes échelles de mesure

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES STANDARDISÉES PAR RAPPORT AUX IAchE (IC À 95 %)
	NPI*
IAchE + mémantine	24 semaines
Modéré à sévère	-0,17 (-0,32 à - 0,33) p=s. o. n=1282 3 études

IAchE : inhibiteur de l'acétylcholinestérase; IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; NPI : Neuropsychiatric Inventory; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.
* Les scores plus élevés indiquent des troubles de comportement plus importants
D'après la revue systématique de Farrimond et ses collaborateurs [2012]

Tableau E-7 Ampleur de l'effet du donépézil + mémantine par rapport à la mémantine + placebo sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la maladie d'Alzheimer d'après une analyse groupée des différentes échelles

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU MÉMANTINE+ PLACEBO (IC À 95 %)
	NPI*
Donépézil + mémantine	24-52 semaines
Léger à sévère	2,34 (-0,35 à 5,02) p=s. o. n=952 3 études
Modéré à sévère	3,71 (1,98 à 5,43) p<0,0001 n=531 2 études

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; NPI : Neuropsychiatric Inventory; *p* : valeur de *p*; s. o. : sans objet.

* Les scores plus élevés indiquent des troubles de comportement plus importants

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

Ampleur des effets des IAchE sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence dans la démence mixte

Tableau E-8 Ampleur de l'effet des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase par rapport aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sur les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence selon l'échelle de mesure et la posologie dans la démence vasculaire ou maladie d'Alzheimer, combinée avec une maladie cérébro-vasculaire

TRAITEMENT ET SÉVÉRITÉ	DIFFÉRENCES DE MOYENNES PAR RAPPORT AU PLACEBO (IC À 95 %)
	NPI (0-144 points*)
Galantamine	24-26 semaines
24 mg/jour	-2,06 (-4,09 à -0,03) p=0,05 n=592 1 étude

IC : intervalle de confiance; mg : milligramme; NPI : Neuropsychiatric Inventory; *p* : valeur de *p*.

* Les scores plus élevés indiquent des troubles de comportement plus importants

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

RÉFÉRENCES

Apostolova LG et Cummings JL. Psychiatric manifestation in dementia. Continuum Lifelong Learning Neurol 2007;13(2):165-79.

Ballard C et Howard R. Neuroleptic drugs in dementia: Benefits and harm. Nat Rev Neurosci 2006;7(6):492-500.

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

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.

Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. Front Neurol 2012;3:73.

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.

Cummings JL. The Neuropsychiatric Inventory: assessing psychopathology in dementia patients. Neurology 1997;48(5 Suppl 6):S10-6.

Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. Neurology 1994;44(12):2308-14.

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(Suppl 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.

Herrmann N, Gauthier S, Boneva N, Lemming OM. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of memantine in a behaviorally enriched sample of patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease. Int Psychogeriatr 2013;25(6):919-27.

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.

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.

Kaufer DI, Cummings JL, Christine D, Bray T, Castellon S, Masterman D, et al. Assessing the impact of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: The Neuropsychiatric Inventory Caregiver Distress Scale. J Am Geriatr Soc 1998;46(2):210-5.

Lawlor B. Managing behavioural and psychological symptoms in dementia. Br J Psychiatry 2002;181:463-5.

Lockhart IA, Orme ME, Mitchell SA. The efficacy of licensed-indication use of donepezil and memantine monotherapies for treating behavioural and psychological symptoms of dementia in patients with Alzheimer's disease: Systematic review and meta-analysis. Dement Geriatr Cogn Dis Extra 2011;1(1):212-27.

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.

Lyketsos CG, Carrillo MC, Ryan JM, Khachaturian AS, Trzepacz P, Amatniek J, et al. Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 2011;7(5):532-9.

Lyketsos CG, Breitner JC, Rabins PV. An evidence-based proposal for the classification of neuropsychiatric disturbance in Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16(11):1037-42.

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.

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.

Newell DJ. Intention-to-treat analysis: Implications for quantitative and qualitative research. Int J Epidemiol 1992;21(5):837-41.

Organisation mondiale de la Santé (OMS). Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Dixième révision (CIM-10). Volume 1. Genève, Suisse : OMS; 2008.

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.

Seitz DP, Gill SS, Herrmann N, Brisbin S, Rapoport MJ, Rines J, et al. Pharmacological treatments for neuropsychiatric symptoms of dementia in long-term care: A systematic review. Int Psychogeriatr 2013;25(2):185-203.

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.

Tan CC, Yu JT, Wang HF, Tan MS, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis 2014;41(2):615-31.

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.

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.

Wang J, Yu JT, Wang HF, Meng XF, Wang C, Tan CC, Tan L. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86(1):101-9.