
Traitements symptomatiques dans le déclin cognitif : contribution au débat

Plus de 10 ans après leur mise à disposition des cliniciens, les médicaments proposés pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer demeurent objet de controverses, de même que l'extension de leurs indications à d'autres affections à évolution démentielle ou à d'autres stades de la maladie. Parallèlement, ou en écho à ces controverses, leur emploi dans la population demeure modeste et le nombre de patients recevant cette catégorie de molécules est largement en deçà du nombre de ceux qui potentiellement pourraient en recevoir. Dans certains pays, notamment au Royaume-Uni ou au Canada, un débat vif remet en question les performances de ces médicaments ainsi que leur utilité clinique ou économique. En témoignent les polémiques qui entourent les recommandations du *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE, 2006). En France, faute de recommandations émises par la Haute Autorité en Santé, ce sont celles de l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) qui prévalent, même si certains auteurs, par exemple dans des revues de formation continue, proposent un usage plus large de ces médicaments.

L'objectif de cette contribution est d'interroger les critères de jugement employés habituellement dans les essais et la notion de seuil de pertinence clinique, puis de passer en revue la qualité des essais de chaque classe thérapeutique et leurs résultats.

Critères de jugement de l'action symptomatique dans la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer est une maladie chronique, dont l'évolution s'étale sur plus de 10 ans. Les symptômes repérables sont cognitifs et comportementaux d'une part, sociaux au sens large du terme (déclin d'autonomie, altération de la relation à autrui et de la capacité à vivre dans la communauté, consommation élevée de biens et services médico-sociaux, hospitalisations itératives, institutionnalisation...) d'autre part. La prise en charge des patients mobilise lourdement l'entourage, générant un indiscutable fardeau et une altération de la qualité de vie des aidants.

Dans les années 1980, un consensus s'est établi pour harmoniser la quantification de ces symptômes par des outils de mesure. Ces outils ont été traduits dans différentes langues mais leurs procédures de validation ont été peu publiées. Les mesures se font pour l'essentiel avec des variables continues, dont l'ampleur de l'échelle est toujours importante.

Consensuellement sont retenus :

- pour la mesure des performances cognitives : soit des batteries cognitives stricto-sensu comme l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive* (ADAS-Cog), dont le score varie de 0 à 70, le *Mini Mental State Examination* (MMSE) (0-30) et la *Severe Impairment Battery* (0-100), soit une échelle d'impression clinique basée sur un entretien avec le malade et ses aidants. Cette dernière, la CIBIC (*Clinician's Interview-Based Impression of Change*), suit une variable discrète à 7 niveaux, mesurant soit la stabilisation du patient, soit son évolution, favorable ou défavorable, par trois niveaux (modérément, significativement et de manière très importante) ;
- pour la mesure des troubles du comportement : le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI) dont le nombre d'items est variable (généralement 10 ou 12, parfois 4) et le score total potentiel égal au nombre d'items multiplié par 12.

Pour les autres variables, le consensus est moins fort et les essais utilisent diverses échelles :

- pour l'autonomie fonctionnelle : l'*ADCS-ADL (Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living)* (0-78), dont il existe une version pour les déments sévères, la *DAD (Disability Assessment for Dementia)* (exprimée en pourcentage du score total, 0-100), plus rarement les *ADL (Activities of Daily Living)* de Katz ou les *IADL (Instrumental Activities of Daily Living)* de Lawton ;
- pour la mesure du fardeau familial : le plus souvent l'échelle de Zarit (0-88) ;
- pour la mesure des coûts, des méthodologies variées et controversées ;
- pour la mesure de la qualité de vie, des échelles très variées concernant les malades ou leurs aidants.

Toutes ces échelles posent deux questions de fond. La première est relative à leurs qualités métrologiques qui n'ont fait qu'exceptionnellement objet de publications. L'incertitude sur la mesure, les facteurs de variation liés à l'examineur ou aux caractéristiques des malades (âge, niveau d'éducation, apprentissage, stades et caractéristiques cliniques de la maladie) sont insuffisamment étudiés, même si le consensus des professionnels à leur égard est très fort. L'absence de données sur l'incertitude de la mesure questionne la pertinence clinique ou statistique d'une variation de quelques points de ces scores. Cela est essentiel pour les échelles cognitives, notamment pour l'ADAS-Cog, dont les variations observées dans les essais pharmacologiques, on le verra, sont de faible amplitude. La littérature est quasi muette sur ce sujet, sauf de rares articles où l'interrogation sur le sens d'une variation de quelques points est forte (Doraiswamy et coll., 2001). Pour les échelles com-

positives, additionnant des sous-scores, l'indépendance des items qui les composent mériterait d'être authentifiée. Cela a été fait pour le score du fardeau de Zarit et l'on observe une forte corrélation entre certains sous-scores (Vernooij-Dassen et coll., 2003). Cela n'a pas été publié pour le NPI, pour lequel l'hypothèse de fortes redondances internes reste posée.

La seconde question concerne la pertinence clinique d'une variation de score d'une échelle aux *extrema* éloignés. Les variables continues employées dans les essais concernant la maladie d'Alzheimer ont toutes des amplitudes importantes et tout se passe comme si la plus petite variation de score était perçue comme ayant du sens clinique. Pourtant, un consensus d'experts de la FDA en 1989, se basant sur l'histoire naturelle de la maladie d'Alzheimer à 6 mois, a proposé une variation de 4 points de l'ADAS-Cog comme pertinente cliniquement et rendant détectable l'effet pharmacologique (PCNS *Drugs Advisory Committee*, 1989 ; Rockwood et McKnight, 2001). Curieusement, ce consensus n'est jamais rappelé lors de la publication des essais pharmacologiques et ne fait l'objet d'aucun commentaire ou remise en cause. Ainsi, l'effet d'un médicament sera jugé toujours positif sans référence à cette borne, quelle que soit l'ampleur de la variation. Ce même consensus d'experts propose pour la CIBIC une pertinence clinique dans la stabilisation ou le non-déclin, ce qui est assez logique. Les autres variables (SIB ou *Severe Impairment Battery*, Zarit, autonomie et surtout NPI) n'ont pas fait l'objet de réflexion publiée.

Qualité des essais publiés

Le nombre d'essais randomisés avec les médicaments anti-Alzheimer est élevé (plus de 250 publications référencées dans *Medline*). Ces essais ne sont pas tous de qualité égale, voire comportent un certain nombre de défauts méthodologiques qui peuvent obérer la pertinence des résultats rapportés. Une revue systématique de ces essais (Kaduszkiewicz et coll., 2005) montre que seul un petit nombre d'entre eux (22 au total) remplit partiellement les critères du *Consort Statement*, sans jamais y satisfaire totalement. La critique la plus fréquente est la multiplicité des tests sur les variables de résultats secondaires, sans correction du seuil de significativité en fonction du nombre de tests statistiques pratiqués, aboutissant à des résultats sur celles-ci à faible niveau de preuve.

Une population incluse dans un essai doit être la plus proche possible des malades rencontrés dans la vie courante. La maladie d'Alzheimer concerne avant tout des sujets très âgés et plus de la moitié des malades a plus de 85 ans (Ferri et coll., 2005). Une comparaison entre les malades en population générale et celle des malades inclus dans les études montre d'importantes différences. Cela a été magistralement démontré (Schoenmaker

et Van Gool, 2004) pour la population des Pays-Bas (figure 1). Ce biais majeur conduit à deux questions portant sur :

- une modification de l'effet en fonction de l'âge, renforcé ou diminué chez des plus âgés (un travail plutôt confidentiel, sans suite et à très faible niveau de preuve (Schneider et coll., 1998), fait état d'un effet plus important après 75 ans qu'avant) ;
- la tolérance et le rapport bénéfice/risque qui peuvent être différents chez des sujets plus âgés, plus polypathologiques ou polymédiqués.

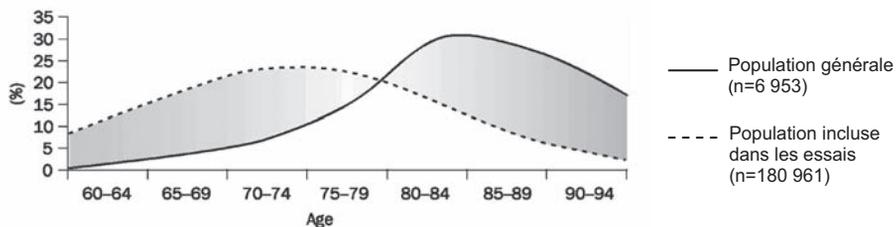


Figure 1 : Comparaison des âges entre population générale des malades atteints de maladie d'Alzheimer et population incluse dans les essais (d'après Schoenmaker et Van Gool, 2004)

Enfin, le débat demeure complexe sur la durée des essais. L'impact sur des symptômes peut valablement être évalué sur une durée assez brève (6 mois), ce délai bref participant à la faisabilité d'essais difficiles à mener dans ce type de population. Mais dans une maladie dont la durée dépasse 10 ans, il est difficile de tirer des conclusions d'une variation symptomatique observée pendant 6 mois quant à l'évolution globale de la maladie, son impact médico-social et surtout la qualité de vie des patients et de leur entourage. Peu d'études valides ont excédé cette durée de 6 mois (Nordic et AD2000) et une conclusion est difficile à apporter (Winblad et coll., 2001 ; Courtney et coll., 2004). L'étude AD2000, dont la méthodologie reste controversée, observe à long terme un très faible effet cognitif sur le MMSE sans aucune conséquence sur le comportement, l'autonomie, l'entrée en institution, les coûts, le fardeau de prise en charge... Quant aux prolongations après 6 mois en ouvert, des essais randomisés comparant les malades traités à une cohorte théorique ou à des séries historiques datant des années 1980, leur valeur méthodologique est très modeste.

Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHÉ)

600 Cette classe thérapeutique repose sur une hypothèse physiopathologique cohérente avec ce que l'on sait de la maladie d'Alzheimer où l'altération des

voies cholinergiques est corrélée à l'ampleur du déclin cognitif. Un assez grand nombre d'essais a été mené avec cette classe, concernant plus de 10 000 patients depuis le milieu des années 1980. Diverses méta-analyses ont été publiées, plus ou moins sévères dans les critères de sélection des essais à retenir. On citera ici principalement celles de la *Cochrane Database* (Birks et coll., 2000 ; Birks, 2006 ; Birks et Harvey, 2006 ; Loy et Schneider, 2006) et la plus récente publiée dans une revue à comité de lecture (Takeda et coll., 2006). Leurs résultats ne sont pas divergents sur l'essentiel.

Effets cliniques très modestes dans les formes légères à modérées, non démontrés dans les formes sévères

L'impact sur les variables usuelles des différents médicaments, évalués séparément et en méta-analyse globale aux doses les plus élevées, est présenté dans les tableaux I à III. Pour l'ADAS-Cog, la variation moyenne du score reste en deçà du seuil de pertinence clinique, en méta-analyse comme dans l'évaluation individuelle des études. Seul un essai de phase 2 avec un petit nombre de malades atteint ce seuil. Quelle que soit la variable considérée, le résultat observé, statistiquement significatif, ne représente qu'un écart modeste sur une échelle de variation potentielle importante. Ainsi pour la NPI, que peut bien signifier sur le plan clinique une variation de 2,5 points d'un score comportemental composite variant potentiellement de 0 à 120 ? De fait, il est difficile d'affirmer que les IChE soient actifs sur les composantes comportementales de la maladie d'Alzheimer.

Tableau I : Impact des IChE sur les scores de l'ADAS-Cog dans la maladie d'Alzheimer (Source : *Cochrane Database*)

	Différence moyenne IChE/placebo	IC 95 %
Donépézil	2,8	2,10-3,74
Galantamine	3,1	2,3-3,7
Rivastigmine	2,09	1,54-2,65
Ensemble	2,7	2,3-3,0

Tableau II : Impact des IChE sur l'échelle CIBIC dans la maladie d'Alzheimer (Source : *Cochrane Database*)

	Fréquence d'amélioration IChE/placebo	OR (IC 95 %)
Donépézil	30 % vs 19 %	1,82 (1,42-2,35)
Rivastigmine	26 % vs 18 %	1,54 (1,25-1,89)
Ensemble	24 % vs 17 %	1,56 (1,32-1,85)

Tableau III : Impact des IChE sur les scores du NPI dans la maladie d'Alzheimer (Source : *Cochrane Database*)

	Différence moyenne IChE/placebo	IC 95 %
Donépézil	2,62	0,43–4,88
Galantamine	2,1	0,2–4,0
Rivastigmine	ns	(une seule étude)
Ensemble	2,44	0,76–4,12

En bref, les IChE ont un effet très modeste sur la cognition à 6 mois, n'atteignant pas le seuil de pertinence clinique, et semblent sans effet réel sur le comportement, l'autonomie, le fardeau des aidants, la capacité à vivre au domicile. L'impact sur les coûts de prise en charge fait l'objet d'un débat acharné. Sans impact probable sur les coûts de prise en charge des malades, les IChE demeurent interrogeables dans leur strict apport coût/bénéfice. C'est entre autres motifs pourquoi le NICE les considère comme une « option » dans la prise en charge des malades.

Quant aux essais dans les formes sévères de la maladie d'Alzheimer, ils sont trop peu nombreux et trop décevants pour qu'on puisse proposer une extension des indications des IChE (Birks et coll., 2000 ; Birks, 2006 ; Birks et Harvey, 2006 ; Loy et Schneider, 2006).

Équivalence des différentes molécules

En dépit des efforts des firmes industrielles, aucune étude crédible ne permet d'affirmer qu'un médicament est supérieur à un autre. Si effet thérapeutique il y a, c'est un effet de classe. Les études comparatives publiées sont biaisées, toujours sponsorisées par la firme commercialisant le vainqueur de la confrontation, ce que montre bien une revue récente de ces essais (Hogan et coll., 2004). De même, aucune preuve ne vient soutenir l'idée qu'en cas d'échec d'un IChE, un autre pourrait produire un effet plus positif. Cette stratégie, appelée « *switch* », a fait l'objet de quelques communications dans les congrès, sans lendemain dans les revues à comité de lecture sélectif.

Interrogations sur la tolérance au long cours

La tolérance des IChE (tacrine exclue) semble, au terme des études de 6 mois, plutôt satisfaisante et limitée à des troubles digestifs rapidement régressifs et dose-dépendants. D'autres effets plutôt exceptionnels ont pu être mentionnés (cauchemars, crampes...) mais ils ne permettent pas de remettre en cause l'idée largement répandue de la bonne tolérance immédiate de ces drogues. Plus difficile est l'évaluation de leur tolérance au long

cours, sur laquelle trop peu de données sont disponibles. Pour le donépézil, l'étude Nordic (12 mois) et l'étude AD2000 (3 ans pour certains patients) ne montrent aucun effet sur la mortalité. Pour la galantamine, il a été observé dans une étude de 2 ans menée sur le MCI (*Mild Cognitive Impairment*), toujours non publiée, une surmortalité importante (facteur trois) par accident vasculaire cérébral, non expliquée à ce jour par des variables patients. Peut-être s'agit-il du hasard, mais ces résultats ont légitimé une recommandation officielle (Afsaps) de non prescription en France de cette molécule dans le MCI compte tenu d'un risque potentiel. S'il y a danger d'une prise au long cours pour les malades atteints de MCI (qui sur le plan nosologique reste un facteur de risque et non une maladie), que dire alors de ceux atteints de maladie d'Alzheimer qui sont bien plus âgés et fragiles ? Une certaine prudence devrait être de mise (que l'on garde en mémoire le cas des neuroleptiques atypiques).

Les questions de tolérance au long cours des médicaments chez les malades âgés sont éternelles. Les critères d'exclusion dans les essais (même si ce n'est pas le cas de toutes les études des IChE) font que les sujets porteurs des comorbidités les plus fréquemment présentes en population sont éliminés dans les essais. En outre, il existe une sous-déclaration des accidents médicamenteux chez les sujets âgés. Ce phénomène de sous-déclaration est renforcé parce que l'imputabilité est plus difficile à imaginer ou à établir chez les malades âgés. Un accident vasculaire cérébral chez un sujet âgé hypertendu, atteint de maladie d'Alzheimer et traité par IChE, évoquera a priori moins un accident médicamenteux qu'une évolution banale de sa pathologie cardiovasculaire.

Seuls des essais à très long terme, sur un grand nombre de patients, permettraient de répondre valablement. Mais l'obtention d'une AMM pour ces médicaments et un discours dominant d'efficacité rendent difficile la réalisation de ce type d'études car elles seraient qualifiées de non éthiques. Une question aussi importante que celle du risque à long terme peut ainsi rester définitivement sans réponse. À défaut, une prudence extrême semble de mise chez les patients à risque d'accident cardiovasculaire, soit un nombre très élevé de sujets âgés atteints de maladie d'Alzheimer.

Question des « bons répondeurs »

L'analyse des résultats montre, dans toutes les études, l'existence d'un groupe de patients dont l'ampleur de la réponse cognitive est au-dessus du seuil de 4 points à l'ADAS-Cog. Sur le plan méthodologique, il faut rappeler que :

- cette détermination a posteriori constitue un niveau de preuve faible ;
- le repérage est fait dans le cadre de l'étude et donc pas nécessairement généralisable à l'ensemble de la population.

On sait d'après les séries historiques et les patients des essais sous placebo que l'évolution spontanée des fonctions cognitives en 6 mois des malades les répartit en un très gros tiers de malades dont l'état s'aggrave, un tiers de malades qui demeurent stables et un petit tiers dont l'état s'améliore. Ces malades dont l'état s'améliore spontanément sont lus comme des bons répondeurs au placebo et de même on observe des bons répondeurs sous IACHÉ. Ceux-ci sont un peu plus nombreux (de 5 à 15 % selon les études) et leur état s'améliore un peu plus que celui des bons répondeurs au placebo. Aucune donnée n'a été publiée, mais des informations transmises par les firmes pharmaceutiques au NICE sur l'étude Nordic (NICE, 2005) chiffrent l'écart moyen à 1 point d'ADAS-Cog entre bons répondeurs au placebo et bons répondeurs aux IACHÉ (figure 2 et tableau IV).

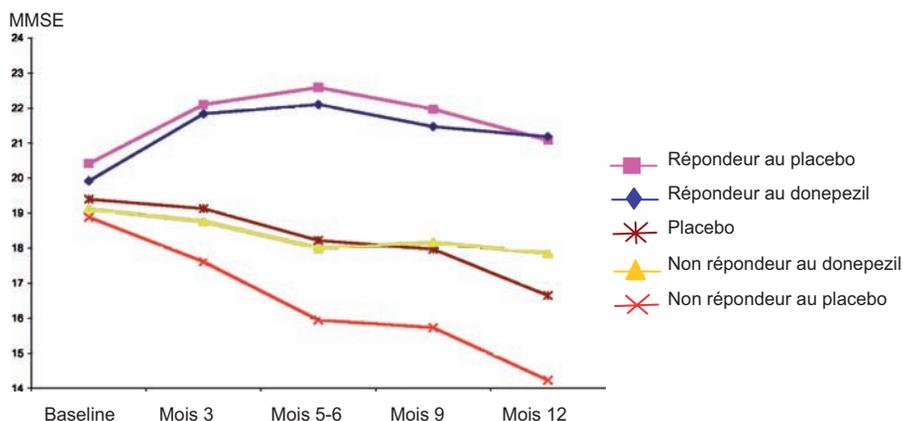


Figure 2 : Score MMSE selon la typologie de réponse (Étude Nordic, source NICE)

Donépézil : n=142 ; placebo : n=144

Tableau IV : Écart des scores ADAS-Cog donépézil/placebo selon la typologie de réponse (Étude Nordic, source NICE)

	Donépézil	Placebo
Fréquence bons répondeurs	39 % (23 – 56 %)	22 % (11 – 34 %)
ADAS-Cog bons répondeurs (score moyen)	6,26 (4,72 – 7,8)	5,27 (3,64 – 6,90)
ADAS-Cog non répondeurs (score moyen)	1,21 (0,3 – 2,11)	-0,99 (-0,04 – -1,94)

604 En dépit de multiples études, même si une grande partie des données demeure non publiée par les firmes pharmaceutiques, aucun critère de définition a priori des bons répondeurs n'a pu être mis en évidence (caractéristiques cliniques ou biologiques des patients). Cette définition est pourtant

essentielle pour établir des critères d'inclusion dans une étude prospective, seule à même de valider définitivement l'idée de meilleurs répondeurs sous traitement. Mais cette identification a priori réduirait fortement le nombre de prescriptions potentielles et l'on comprend l'enthousiasme relatif des firmes à pousser les recherches en ce domaine.

Pourtant cet écart, fût-il minime, autorise pour beaucoup l'introduction des IACHÉ, en l'absence des contre-indications usuelles. Cette attitude semblerait légitime, visant à faire bénéficier le patient d'un effet potentiel bien qu'incertain. Mais elle doit s'accompagner d'une part d'une évaluation très stricte des risques cardiovasculaires et, d'autre part, d'une réévaluation cognitive systématique des malades à 4 ou 6 mois. Si l'état des malades est amélioré, il serait licite de continuer le traitement tant qu'il demeure bien toléré et que la maladie n'atteint pas le stade sévère. Dans tous les autres cas, il devrait être interrompu. Ceci suppose une relation de confiance forte entre le patient, son entourage et l'équipe médicale. C'est ce que proposait la première recommandation du NICE et qui constitue la pratique canadienne : sans effet positif observé sur la cognition et l'autonomie, on interrompt les IACHÉ.

Qu'en est-il dans les autres formes de déclin cognitif ?

Diverses extensions d'AMM ont été proposées ou sont en cours. On retiendra un niveau de preuve dans la démence vasculaire assez voisin de celui de la maladie d'Alzheimer et une absence d'effet dans le MCI. Une étude observe un effet modeste sur les troubles cognitifs de la maladie de Parkinson. En revanche, le cas de la maladie des corps de Lewy diffus mérite plus de commentaires. Les professionnels adhèrent plutôt à l'idée d'une efficacité certaine des IACHÉ sur les symptômes cognitifs et psychiatriques de cette pathologie, voire supérieure à celle observée dans la maladie d'Alzheimer. Paradoxalement, aucune étude ne vient soutenir cette opinion. Plus encore, la seule étude publiée (McKeith et coll., 2000) n'observe ni effet cognitif, ni effet sur les hallucinations ou les délires. La méta-analyse de la *Cochrane Database* (Wild et coll., 2003) conclut à une absence de preuve d'efficacité.

Mémantine

L'emploi de cette molécule dans la maladie d'Alzheimer repose sur une hypothèse physiopathologique très incertaine, celle de la toxicité cellulaire d'un tonus glutamatergique élevé, à laquelle aucune revue sérieuse sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ne fait référence. Un nombre d'études assez modeste a été mené avec cette molécule, dans les formes sévères de la

maladie d'Alzheimer ou des démences vasculaires (McShane et coll., 2006). Le dossier scientifique a obtenu une AMM européenne sans pour autant convaincre une partie de la communauté scientifique. Ainsi, le NICE propose pour l'heure de poursuivre les essais mais ne recommande pas l'emploi de cette molécule en clinique (NICE, 2006).

Les essais montrent dans la démence sévère un effet moyen de 3 points à la SIB (amplitude 0-100), écart dont la pertinence clinique ne saute pas aux yeux. Quant à la réduction de l'agitation qui atteint le seuil de significativité, on peut s'interroger dans la mesure où il n'est pas fait de correction de ce seuil en fonction du nombre de tests effectués (les items du NPI sont nombreux !).

Existe-t-il une synergie IACHÉ-mémantine ?

Se développe en France une pratique d'association entre un IACHÉ et la mémantine, avec l'arrière pensée d'une synergie ou d'une addition d'effet. Aucune étude ne vient soutenir cette hypothèse. Un seul essai (Tariot et coll., 2004) a inclus des patients recevant un IACHÉ depuis plus d'un an et comparé l'effet d'une dose usuelle de mémantine au placebo. Les résultats sont similaires à ceux observés dans d'autres études menées avec la mémantine seule, infirmant l'idée d'une synergie.

En conclusion, dans l'état actuel de la controverse, une conclusion ne peut que refléter l'avis de l'auteur qui est loin d'être convaincu de l'efficacité de ces médicaments. Sur le strict plan scientifique, le service médical global rendu est suffisamment faible pour que ces médicaments ne constituent qu'une option au sein de la prise en charge d'un malade qui doit être globale et multidisciplinaire. Plus encore, leur tolérance au long cours chez la majorité des patients qui sont très âgés, polypathologiques et polymédiqués, reste incertaine, notamment en cas de pathologies cardiovasculaires si fréquentes après 80 ans. Devant un bénéfice très incertain mais possible pour les IACHÉ, en dépit d'une toxicité potentielle, l'attitude de tester l'appartenance du malade au « club » des bons réponders peut se légitimer. Ce qui reviendra à les prescrire sous réserve à des patients exempts de pathologies cardiovasculaires et à les interrompre au terme de 4 à 6 mois en l'absence d'amélioration, et toujours lorsque le patient atteint le stade sévère de la maladie. Cela suppose l'instauration avec le malade et son entourage d'une relation d'une qualité très élevée. Cela suppose aussi un repositionnement du rôle du médicament dans la prise en charge de ces maladies chroniques à évolution toujours fatale. Enfin, les IACHÉ ont joué un rôle symbolique fort chez les médecins prenant en charge le déclin cognitif. Ils ont accompagné un mouvement de reconnaissance de la maladie d'Alzheimer et le

déploiement de moyens dédiés aux malades. On comprend combien il est difficile aujourd'hui de dire le peu d'efficacité voire l'inefficacité de ces médicaments.

Olivier Saint-Jean

Service de gériatrie,
Hôpital Européen Georges Pompidou, Paris

BIBLIOGRAPHIE

BIRKS J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD005593. DOI: 10.1002/14651858.CD005593

BIRKS J, HARVEY RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD001190. DOI: 10.1002/14651858.CD001190.pub2

BIRKS J, GRIMLEY EVANS J, IAKOVIDOU V, TSOLAKI M. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2000, Issue 4. Art. No.: CD001191. DOI: 10.1002/14651858.CD001191

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

DORAISWAMY PM, KAISER L, BIEBER F, AND GARMAN RL. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: Evaluation of Psychometric Properties and patterns of Cognitive Decline Multicenter Clinical Trials of Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 2001, **15** : 174–183

FERRI CP, PRINCE M, BRAYNE C, BRODATY H, FRATIGLIONI L, et coll. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. *Lancet* 2005, **336** : 2112–2117

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

KADUSZKIEWICZ H, ZIMMERMANN T, BECK-BORNHOLDT HP. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of RCT. *BMJ* 2005, **331** : 321–327

LOY C, SCHNEIDER L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1 Art No: CD001747. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3

MCKEITH I, DEL SER T, SPANO PF, EMRE M, WESNES K, et coll. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 2000, **356** : 2031–2036

- MCSHANE R, AREOSA SASTRE A, MINAKARAN N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2 Art No: CD003154. DOI: 10.1002/14651858.CD003154.pub5
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Donepezil, galantamine, rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Nice guidance TA111 nov 2006. Site internet: <http://www.nice.org.uk>
- NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Addendum-Technical Report no. 2 Dec 2005. Site internet : <http://www.nice.org.uk>
- PCNS DRUGS ADVISORY COMMITTEE. PCNS Drugs Advisory Committee Meeting, July 7, Rockville, FDA, 1989
- ROCKWOOD K, MCKNIGHT C. Assessing the clinical importance of statistically significant improvement in anti-dementia drug trial. *Neuroepidemiology* 2001, **20** : 51-56
- SCHNEIDER LS, ANAND R, FARLOW MR. Systematic review of the efficacy of rivastigmine for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharm* 1998, **1** : S26-S34
- SCHOENMAKER N, VAN GOOL WA. The age gap between patients in clinical studies and in the general population: a pitfall for dementia research. *Lancet Neurol* 2004, **3** : 627-630
- TAKEDA A, LOVEMAN E, CLEGG A, KIRBY J, PICOT J, et coll. A systematic review of the clinical effectiveness of donepezil, rivastigmine and galantamine on cognition, quality of life and adverse events in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2006, **21** : 17-28
- TARIOT PN, FARLOW MR, GROSSBERG GT, GRAHAM SM, MCDONALD S, GERGEL I. Memantine study group Memantine treatment for patients with moderate to severe alzheimer disease already receiving donepezil. *Jama* 2004, **291** : 317-324
- VERNOOIJ-DASSEN M, KURZ X, SCUVEE-MOREAU, DRESSE A. The measure of sense of competence in caregivers of patients with dementia. *RESP* 2003, **51** : 227-235
- WILD R, PETTIT T, BURNS A. Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 3 Art No: CD003672. DOI: 10.1002/14651858.CD003672
- WINBLAD B, ENGEDAL K, SOININEN H, VERHEY F, WALDEMAR G, et coll. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001, **57** : 489-495