

Université de Montréal

Les aspects cliniques et économiques du traitement de la démence de type Alzheimer

par

Chantale Lessard

Faculté de pharmacie

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de
Maître ès sciences (M.Sc.)
en sciences pharmaceutiques
option évaluation et pharmacéconomie

Septembre, 1999

©Chantale Lessard, 1999



QV

705

U58

2000

V.006

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Les aspects cliniques et économiques du traitement de la démence de type
Alzheimer

présenté par :

Chantale Lessard

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Nicole Leduc, Ph.D. , présidente du jury

Ralph Crott, D.Sc., directeur de recherche

Michèle Rivard, D.Sc., codirectrice de recherche

André-Pierre Contandriopoulos, Ph.D., membre du jury

Mémoire accepté le 13 mars 2000

Sommaire

La démence de type Alzheimer (maladie d'Alzheimer, MA) est importante en termes du nombre de gens atteints, du degré de souffrance éprouvée et du fardeau financier considérable placé sur les familles et la société. Au cours des vingt dernières années, de grands pas ont été faits dans le développement de nos connaissances sur cette maladie. Les aspects moléculaires du procédé pathologique ont été explorés et quelques facteurs de risque ont été mis en cause.

Plusieurs thérapies expérimentales ont fait l'objet de recherches. Les inhibiteurs de la cholinestérase (IChE) ont été le traitement médicamenteux le plus fréquemment utilisé. D'autres thérapies cholinergiques et non-cholinergiques sont sous investigation. Des interventions sur différents procédés infectieux, inflammatoires et dégénératifs sont à l'essai.

L'objectif principal de ce travail était de faire une synthèse du rôle des IChE dans le traitement de la MA sur des tests cognitifs et neuropsychologiques et des échelles globales d'impression clinique. Une méta-analyse sur les IChE a été effectuée.

Les essais cliniques ont été recherchés dans Medline, Embase et Current Contents (01/01/76 au 01/08/98) en utilisant les termes suivants : maladie d'Alzheimer, IChE, donépézil, eptastigmine, galanthamine, métrifonate, physostigmine, rivastigmine, tacrine, essais cliniques et essais randomisés. Des articles supplémentaires ont été repérés dans les bibliographies des comptes rendus d'essais cliniques ou d'autres types d'articles et dans les actes et recueils de résumés de congrès.

Les essais cliniques devaient être conformes aux lignes directrices de la *Food and Drug Administration* (FDA) des États-Unis quant à la recherche clinique sur la MA, soit : randomisés, en double insu, contrôlés avec placebo, en groupes parallèles avec une durée de suivi supérieure à 12 semaines; les sujets devaient répondre à des critères diagnostiques établis (soit les critères du Manuel Statistique et Diagnostique de Désordres Mentaux, 3^e édition révisée [DSM-III-R] ou du *National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association Work Group* [NINCDS-ADRDA]); des mesures d'efficacité appropriées devaient avoir été utilisées.

L'application des différentes stratégies d'identification d'études pertinentes a mené à 62 références. De ce nombre, seulement 12 essais cliniques étaient conformes aux lignes directrices de la FDA. Les résultats de la méta-analyse indiquent que les IChE s'avèrent efficaces dans le traitement de la MA légère à modérée; ils produisent une amélioration de la fonction cognitive et de l'évaluation globale de changement clinique chez 33 % et 38 % des sujets traités, respectivement. Ceci

représente un ralentissement de l'évolution de la maladie d'environ six mois. Ces résultats confirment les données cliniques publiées à ce jour.

Le rôle des IChE sur le coût économique de la MA reste encore à être évalué pleinement. La méthodologie de l'évaluation pharmacoéconomique dans la MA en est au début de son développement. Un élément important de cette évaluation devra inclure l'effet du traitement symptomatique sur le malade et l'aidant naturel. Cela nécessite des données épidémiologiques, individuelles et longitudinales de bonne qualité mais encore une certaine modélisation dans la manière de structurer les données. Les principaux motifs d'utilisation des IChE devraient inclure non seulement la réduction des coûts mais aussi le maintien ou l'amélioration de la qualité de vie des malades et des aidants naturels.

Table des matières

SOMMAIRE	iii
LISTE DES TABLEAUX	ix
LISTE DES FIGURES	x
LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	xi
CHAPITRE PREMIER : ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER	1
1.1 Introduction au processus de la démence de type Alzheimer	2
1.1.1 Définition	2
1.1.2 Pathophysiologie	3
1.1.2.1 <i>Neuropathologie moléculaire</i>	3
1.1.3 Diagnostic	5
1.1.3.1 <i>Critères diagnostiques</i>	6
1.1.3.2 <i>Évaluation en neuropsychologie</i>	7
1.1.3.3 <i>Imagerie du cerveau</i>	8
1.1.3.4 <i>Évaluation électrophysiologique</i>	8
1.1.3.5 <i>Évaluation de laboratoire</i>	9
1.1.3.6 <i>Investigation génétique</i>	9
1.1.4 Nosologie	10
1.1.5 Présentation clinique	11
1.1.6 Pronostic	13
1.1.6.1 <i>Facteurs pronostiques</i>	13
1.2 Épidémiologie de la démence de type Alzheimer	15
1.2.1 Prévalence	16
1.2.2 Incidence	16
1.2.3 Facteurs de risque	17

CHAPITRE 2 : APPROCHES THÉRAPEUTIQUES DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER	24
2.1 Introduction	25
2.1.1 Hypothèse cholinergique	25
2.2 Approches pharmacologiques	27
2.2.1 Thérapie prophylactique	27
2.2.1.1 <i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>	27
2.2.1.2 <i>Œstrogènes</i>	28
2.2.2 Thérapie de stabilisation	28
2.2.2.1 <i>Antioxydants</i>	29
2.2.2.2 <i>Facteurs neurotrophiques</i>	32
2.2.2.3 <i>Agents cholinergiques</i>	32
2.2.3 Thérapie symptomatique	33
2.2.3.1 <i>Agents cholinergiques</i>	33
2.2.3.1.1 <i>Inhibiteurs de la cholinestérase</i>	34
2.2.3.1.2 <i>Précurseurs de l'acétylcholine</i>	46
2.2.3.1.3 <i>Libérateurs de l'acétylcholine</i>	46
2.2.3.1.4 <i>Récepteurs muscariniques</i>	47
2.2.3.1.5 <i>Agonistes nicotiniques</i>	48
2.2.3.2 <i>Nootropiques</i>	48
2.2.3.3 <i>Agents non cholinergiques</i>	49
2.3 Conclusion	51
 CHAPITRE 3 : MÉTA-ANALYSE SUR LES INHIBITEURS DE LA CHOLINESTÉRASE	 52
3.1 État des connaissances et intérêt potentiel de la méta-analyse	53
3.2 Objectif principal de la méta-analyse	54
3.3 Critères de sélection des essais cliniques	54
3.3.1 Devis de recherche	54
3.3.2 Traitements étudiés	56
3.3.3 Populations incluses	56
3.3.4 Mesures d'efficacité	56

		vii
	3.3.4.1 <i>Critères de jugement continu</i>	58
	3.3.5 Disponibilité des résultats nécessaires à la méta-analyse	59
3.4	Recherche des essais cliniques	59
	3.4.1 Bases de données bibliographiques informatisées	60
	3.4.2 Bibliographie d'articles	61
	3.4.3 Résumés de congrès	61
3.5	Extraction des données	61
3.6	Analyses statistiques	62
	3.6.1 Évaluation de l'homogénéité	62
	3.6.1.1 <i>Mesure de l'homogénéité</i>	62
	3.6.1.2 <i>Analyses en sous-groupes</i>	63
	3.6.1.3 <i>Conduite à tenir en cas d'hétérogénéité</i>	63
	3.6.2 Méthode d'agrégation des résultats	63
	3.6.2.1 <i>Estimation de l'effet standardisé</i>	64
	3.6.2.2 <i>Évaluation de la signification statistique de l'effet standardisé</i>	65
	3.6.2.3 <i>Évaluation de la robustesse d'éventuels résultats significatifs</i>	65
3.7	Résultats	65
	3.7.1 Résultats de la recherche des essais cliniques	65
	3.7.1.1 <i>Sélection des essais cliniques</i>	66
	3.7.1.2 <i>Description des essais cliniques retenus</i>	66
	3.7.1.3 <i>Données brutes</i>	67
	3.7.2 Résultats des calculs	75
	3.7.2.1 <i>Homogénéité</i>	75
	3.7.2.2 <i>Estimation globale des effets</i>	75
	3.7.2.3 <i>Représentation graphique de ces résultats</i>	80
	3.7.2.4 <i>Autres résultats</i>	80
	3.7.2.5 <i>Analyses stratifiées</i>	87
	3.7.3 Interprétation des résultats	92
3.8	Discussion	93
3.9	Conclusion	96
	3.9.1 Implications pour la pratique médicale et la santé publique	97
	3.9.2 Implications pour la recherche	98

CHAPITRE 4 : ASPECTS ÉCONOMIQUES DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER ET DE SA THÉRAPIE	100
4.1 Introduction	101
4.1.1 Prise en charge	102
4.1.2 Fardeau des soins	104
4.1.3 Qualité de vie	105
4.2 Coût économique de la démence de type Alzheimer	107
4.2.1 Coût économique de la démence au Canada	108
4.2.2 Coût économique aux États-Unis	108
4.2.3 Coût économique au Royaume Uni	110
4.2.4 Relation entre la sévérité de la maladie et les coûts	111
4.3 Coût économique de la thérapie de la démence de type Alzheimer	114
4.3.1 Impact économique de tacrine	114
4.3.2 Impact économique de donépézil	116
4.4 Discussion	119
4.5 Conclusion	124
4.5.1 Implications pour la pratique médicale et la santé publique	125
4.5.2 Implications pour la recherche	127
BIBLIOGRAPHIE	131
ANNEXES	xiii
I Stratégie de recherche sur Medline, Embase et Current Contents	xiv
II Fiches d'inclusion et de recueil d'information standardisée	xx
III Formules pour le calcul de l'effet standardisée et de l'effet traitement commun	xxvii
IV Références des essais cliniques	xxxii
V Tableau I : Caractéristiques des essais cliniques exclus	xlii
VI Tableau II : Caractéristiques des essais cliniques inclus	xlviii
VII Tableau XI : Caractéristiques et résultats des évaluations économiques	lvii
VII Tableau XII : Caractéristiques et résultats des évaluations pharmacoéconomiques	lxiv
REMERCIEMENTS	lxviii

Liste des tableaux

I	Caractéristiques des essais cliniques exclus	xlii
II	Caractéristiques des essais cliniques inclus	xlviii
III	Données brutes issues des essais cliniques inclus	68
IV	Résultats des tests d'homogénéité	75
V	Fonction cognitive : Effet standardisé - Méta-analyse « stricte »	76
VI	Fonction cognitive : Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »	77
VII	Évaluation globale de changement clinique : Effet standardisé - Méta-analyse « stricte »	78
VIII	Évaluation globale de changement clinique : Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »	79
IX	Résultats – Mesures d'efficacité : Effet standardisé	85
X	Résultats – Mesures d'efficacité : Effet traitement commun	86
XI	Caractéristiques et résultats des évaluations économiques	lvii
XII	Caractéristiques et résultats des évaluations pharmacoéconomiques	lxiv

Liste des figures

1	Fonction cognitive : Effet standardisé - Méta-analyse « stricte »	81
2	Fonction cognitive : Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »	82
3	Évaluation globale de changement clinique : Effet standardisé - Méta-analyse « stricte »	83
4	Évaluation globale de changement clinique : Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »	84
5	Fonction cognitive : Effet standardisé - Méta-analyse « étendue » Analyse en sous-groupes suivant la molécule	88
6	Évaluation globale de changement clinique : Effet standardisé - Méta-analyse « étendue » Analyse en sous-groupes suivant la molécule	89
7	Fonction cognitive : Effet standardisé - Méta-analyse « étendue » Analyse en sous-groupes suivant la durée de suivi	90
8	Évaluation globale de changement clinique : Effet standardisé - Méta-analyse « étendue » Analyse en sous-groupes suivant la durée de suivi	91

Liste des sigles et abréviations

AAS :	Acide acétylsalicylique
ACh :	Acétylcholine
AChE :	Acétylcholinestérase
ADAS :	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale</i>
ADAS-Cog :	<i>Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subcale</i>
ADCS :	<i>Alzheimer's Disease Cooperative Study</i>
AINS :	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
ALT :	Alanine-aminotransférase
AMP _c :	Adénosine monophosphate cyclique
Apo E4 :	Apolipoprotéine E4
AST :	Aspartate-aminotransférase
AVQ :	Activités de la vie quotidienne
BChE :	Butyrylcholinestérase
C5R :	Consortium des Centres Canadiens pour la Recherche Clinique Cognitive
CAMCOG :	<i>Cambridge Cognitive</i>
CDR :	<i>Clinical Dementia Rating</i>
CGIC :	<i>Clinical Global Impression of Change</i>
ChA :	Choline-acétyltransférase
ChE :	Cholinestérase
CIBIC :	<i>Clinician's Interview-Based Impression of Change</i>
Coûts 1 :	Coûts du système de santé
Coûts 2 :	Coûts du malade et de la famille
Coûts 3 :	Coûts des autres secteurs
DSM-III-R :	Manuel statistique et diagnostique de désordres mentaux, 3 ^e édition révisée
DSM-IV :	Manuel statistique et diagnostique de désordres mentaux, 4 ^{ème} édition
DuP 996 :	Linordipine
E-2020 :	Donépézil
EEG :	Électroencéphalogramme
EGb 761 :	Ginkgo biloba
ENA-713 :	Rivastigmine
ÉSVC :	Étude sur la santé et le vieillissement au Canada
FDA :	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA :	Acide γ -aminobutyrique
GDS :	<i>Global Deterioration Scale</i>
GMP _c :	Guanosine monophosphate cyclique
HWA285 :	Propentofylline

IC :	Intervalle de confiance
IChe :	Inhibiteur de la cholinestérase
IMAO :	Inhibiteur de la monoamine-oxydase
MA :	Maladie d'Alzheimer
MMSE :	<i>Mini-Mental State Examination</i>
NIA :	<i>National Institute on Aging</i>
NINCDS-ADRDA :	<i>American National Institute for Neurological and Communicative Disorders and Stroke and Alzheimer's Disease and related Disorders Association</i>
OCCÉTS :	Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé
QALY :	<i>Quality-adjusted life-years</i>
RC :	Ratio de cotes
SD :	Écart type
SEM :	Erreur type de la moyenne
SNC :	Système nerveux central
SRT :	<i>Selective Reminding Task</i>
THA :	Tétrahydroaminoacridine, tacrine
UI :	Unité internationale
VIH :	Virus du syndrome immunodéficitaire acquis
WIH :	<i>Women's Health Initiative</i>
\$CAN :	Dollar canadien
\$US :	Dollar américain
£ :	Livre sterling
SEK :	Couronne suédoise

CHAPITRE 1

ÉTAT DES CONNAISSANCES SUR LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER

1.1 INTRODUCTION AU PROCESSUS DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER

1.1.1 DÉFINITION

La démence est définie comme un syndrome clinique d'une détérioration cognitive, habituellement progressive, causant une altération fonctionnelle. Les déficits touchent l'intelligence, la mémoire, l'affect, le jugement, l'orientation et les habiletés visuospatiales. Tôt ou tard, toutes les facettes de la cognition sont touchées.¹ La MA est le type de démence le plus commun, représentant au moins 60 % de tous les cas documentés de démence.

La mémoire est le domaine cognitif qui est altéré en premier dans la MA. La perte de mémoire est le *sine qua non* de la maladie et fait partie de chaque définition. L'étendue et la caractérisation de la perte de mémoire prématurée sont essentielles pour le diagnostic. Celles-ci sont particulièrement importantes afin de distinguer la MA d'un manque de mémoire plus bénin causé par le vieillissement ou encore par la pseudodémence de la dépression, l'anxiété ou la sénectophobie.²

La MA est un désordre neurodégénératif progressif ayant des aspects cliniques et pathologiques caractéristiques. Cependant, il existe des variations individuelles au niveau de l'âge d'apparition de la maladie, de l'évolution caractéristique de l'altération cognitive et de la vitesse de progression de la maladie.³ Ainsi, plus nous en connaissons sur la MA, plus nous trouvons que cette maladie est hétérogène dans sa présentation et dans son cours.⁴

Classiquement, la MA a un début insidieux et un déclin graduel. En effet, les démences, et particulièrement la démence de type Alzheimer, sont caractérisées par une perte lente et progressive des capacités et par l'absence de retour à un niveau de fonction de base. La perte des capacités survient sur une période de mois ou d'années et suit une évolution caractéristique hiérarchique assez constante. Tandis que les pertes cognitives et comportementales sont de nature globale, la perte n'est ni sévère ni complète avant les stades ultérieurs de la maladie.^{5,6}

Les caractéristiques essentielles sont des déficits cognitifs multiples qui incluent l'altération de la mémoire et au moins un des déficits suivants : aphasie, apraxie, agnosie ou une perturbation dans l'exécution des fonctions (aptitude à penser de façon abstraite et de planifier, initier, ordonner, contrôler et arrêter un comportement complexe). L'altération de la mémoire est généralement un des premiers symptômes proéminents. Les individus souffrant de la MA ont de la difficulté à apprendre de la nouvelle matière. Dans les démences plus sévères, les individus oublient aussi la matière auparavant apprise, incluant les noms des êtres aimés. Les individus atteints de la MA peuvent avoir de la difficulté avec des tâches spatiales, telles que naviguer autour de la maison ou dans le voisinage immédiat (où il est invraisemblable pour les difficultés avec la mémoire de jouer un rôle). Un pauvre jugement et une pauvre perspicacité sont également communs. Les individus

peuvent démontrer une petite ou aucune prise de conscience quant à la perte de mémoire ou autres anomalies cognitives.^{6,7}

1.1.2 PATHOPHYSIOLOGIE

Les modifications dans les marqueurs spécifiques aux transmetteurs incluent les systèmes cholinergiques du cerveau antérieur et, dans certains cas, les systèmes noradrénergiques et somatostatinergergiques qui innervent le télencéphale.⁸ De plus, l'atrophie est une caractéristique supplémentaire de la MA qui ne devrait pas être ignorée.⁹

Malgré la diversité causale de la MA, l'évidence suggère donc qu'il y aurait activation d'une cascade similaire d'événements par des procédés différents. Tôt ou tard, ceci amène un dysfonctionnement des cellules, une perte des synapses et une mort neuronale.¹⁰ Une variété d'anomalies génétiques et liées à l'environnement peuvent ainsi contribuer aux dommages du cerveau dans la MA.

1.1.2.1 Neuropathologie moléculaire

Les changements qui paraissent être trouvés presque invariablement dans la MA incluent des lésions mitochondriales, une dépopulation neuronale (particulièrement synaptique dans des régions vulnérables) et des anomalies cytosquelettiques (incluant des noeuds neurofibrillaires, une réaction inflammatoire localisée et une accumulation d'amyloïde). La sévérité de chacun de ceux-ci diffère considérablement parmi les malades.¹⁰

A) *Lésions mitochondriales et d'oxydation*

Depuis les 30 dernières années, une grande quantité de données indiquant une lésion mitochondriale dans la MA a été rassemblée. Des mécanismes plausibles étayés par une évidence clinique ou expérimentale indépendante peuvent relier les anomalies cliniques et neuropathologiques majeures de la MA à une lésion mitochondriale. Dans les années 40 et 50, des méthodes invasives ont démontré une oxydation diminuée du glucose dans le cerveau d'individus souffrant de la MA. Ces résultats ont été confirmés par une variété de techniques, incluant la tomographie par émission de positons. Les diminutions sont plus marquées dans les régions pariétales et frontales, où la pathologie est plus évidente. L'emplacement des déficits métaboliques correspond quantitativement à la symptomatologie clinique, avec de plus grands déficits observés sur le côté gauche chez les malades avec des difficultés du langage plus proéminentes et sur le côté droit chez ceux avec plus de difficultés avec la praxis. La lésion métabolique cérébrale dans la MA n'est pas clairement le résultat d'un approvisionnement inadéquat d'oxygène ou de glucose. La fraction d'extraction d'oxygène est normale et l'autorégulation est maintenue. La diminution du taux métabolique cérébral dans la MA est concordante avec l'altération de la machinerie métabolique.

Une évidence directe indique que les mitochondries sont endommagées dans le cerveau atteint de la MA.¹¹

B) Dépopulation neuronale et synaptique

La perte de substance cérébrale a été considérée comme un signe pathologique de la MA depuis le rapport original d'Alzheimer. Le poids du cerveau d'individus atteints de la MA tend, statistiquement, à être inférieur à celui du cerveau de témoins, appariés pour l'âge et le sexe, ayant une fonction cognitive intacte. Par contre, le chevauchement est si grand que la grossière atrophie n'a qu'une petite valeur diagnostique chez les individus atteints de la MA et âgés de plus de 65 ou 70 ans. Les grands neurones des substances corticales associatives et certains noyaux sous-corticaux, incluant les cellules cholinergiques du complexe nucleus basileus et les cellules sérotoninergiques du raphé, tendent à être perdus sélectivement.¹¹

C) Noeuds neurofibrillaires et anomalies cytosquelettiques

Les noeuds neurofibrillaires sont une des nombreuses anomalies cytosquelettiques caractéristiques de la MA. Cependant, ils ne sont pas spécifiques à la MA puisqu'ils sont également retrouvés en petits nombres dans des régions limitées du cerveau de personnes âgées non atteintes de démence ainsi que dans une variété de désordres dégénératifs du cerveau. Comparativement aux éléments neuroniques normaux, les noeuds neurofibrillaires sont modifiés autant dans leur aspect ultrastructural (filaments hélicoïdaux appariés) que dans leur biochimie (la phosphorylation excessive des protéines étant une des anomalies chimiques proéminentes). Les noeuds neurofibrillaires renferment des filaments hélicoïdaux appariés et des filaments droits. Les filaments hélicoïdaux appariés semblent être formés principalement d'agrégations anormales de protéines tau. Celles-ci sont un groupe de produits de traduction d'un seul gène. Une série d'anomalies de la protéine tau a été identifiée dans la MA. À travers le cerveau atteint de la MA, les protéines tau sont retrouvées dans le corps neuronal comme des fibres « bouclées », ainsi que dans l'emplacement normal dans les axones. Dans certaines régions sélectivement vulnérables, notamment l'hippocampe et les substances corticales pariétales et frontales, les protéines tau qui sont anormalement phosphorylées s'agrègent en filaments hélicoïdaux appariés qui sont encore solubles. Les études récentes soutiennent l'idée qu'une phosphorylation anormale des protéines tau joue un rôle important dans la pathophysiologie de la MA.¹¹

D) Réactants de phase aiguë et inflammation

La possibilité d'une composante inflammatoire ou auto-immune dans la MA a été considérée pendant un certain temps. Cependant, le manque d'évidence quant à des niveaux augmentés d'anticorps « anti-cerveau » en circulation et l'absence d'exsudats de cellules inflammatoires

classiques a travaillé contre cette possibilité. Une variété d'études a documenté la présence d'une réaction inflammatoire localisée dans des cerveaux d'individus souffrant de la MA. La réaction inflammatoire localisée n'est pas unique à la MA. Elle survient aussi dans d'autres désordres neurodégénératifs tels que l'affection du neurone moteur. L'inflammation, comme dans d'autres tissus, peut être une réaction physiologique pour enlever les produits de dégénérescence chronique. Par contre, une réaction inflammatoire excessive contribue typiquement au procédé de dégénérescence dans tout tissu dans lequel elle survient, fournissant un site pour le traitement avec des agents anti-inflammatoires appropriés. De ce point de vue, la MA peut être considérée une maladie inflammatoire chronique du cerveau avec amyloïdose.¹¹

E) *Amyloïde et plaques séniles*

La plaque amyloïde a un rôle clé dans la MA. Par définition, l'anomalie neuropathologique nécessaire pour le diagnostic d'une MA « définie » est un nombre adéquat de plaques amyloïdes. L'amyloïde est maintenant largement reconnue pour jouer un rôle central dans la pathogenèse de la MA.¹¹ Les plaques séniles, appelées parfois plaques névritiques, consistent en des dépôts extracellulaires d'un type particulier de protéine amyloïde, en plus d'autres constituants. Il y a des terminaisons de neurones, axonales et dendritiques, distendues avec des dépôts ayant les mêmes sortes de protéines anormales qui forment les noeuds neurofibrillaires. En outre, des cellules gliales s'ajoutent à l'assortiment de composantes cellulaires dans la plaque. Les plaques séniles sont abondantes seulement dans la MA et dans le syndrome de Down mais surviennent également en petits nombres dans le cerveau de personnes âgées ne souffrant pas de démence. Communément, il y a des dépôts de la même protéine amyloïde (protéine $\beta/A4$) dans des petits vaisseaux sanguins du cortex cérébral et des méninges.⁹

1.1.3 DIAGNOSTIC

L'histoire du patient, incluant la corroboration de membres de la famille et d'amis, est l'élément le plus important dans le diagnostic de la MA et dans la détermination d'une réversibilité potentielle.

Pour faire un diagnostic de démence, les déficits cognitifs doivent être suffisamment sévères pour causer une détérioration dans les fonctions sociales ou professionnelles et doivent représenter une baisse d'un niveau précédent de fonctionnement. La nature et le degré de l'altération sont variables et dépendent souvent du niveau social particulier de l'individu.⁷ En plus, le diagnostic de la MA devrait seulement être fait quand les autres étiologies pour la démence ont été exclues par l'histoire, les examens physiques et neurologiques et les examens complémentaires du diagnostic. Un diagnostic définitif de MA dépend d'un examen microscopique du cerveau (généralement à l'autopsie), qui révèle de nombreuses plaques séniles caractéristiques et des noeuds

neurofibrillaires largement distribués dans le cortex cérébral. Un diagnostic clinique de MA se conforme au diagnostic pathologique dans 70 à 90 % du temps.⁷

Le diagnostic exact de la MA est nécessaire afin d'identifier des causes traitables, et parfois réversibles, ainsi que de pronostiquer et de permettre la planification à long terme. Un diagnostic précis est devenu de plus en plus important puisque nous commençons à essayer des interventions thérapeutiques rationnelles. Ce diagnostic est nécessairement complexe et il y a peu de marqueurs biologiques établis qui peuvent sérieusement différencier les causes spécifiques de la MA.

1.1.3.1 Critères diagnostiques

Le diagnostic de la MA nécessite d'abord la reconnaissance d'un syndrome de démence, défini par des critères tels que ceux du DSM-IV.¹² Comme deuxième pas, les critères du NINCDS-ADRDA⁸ pour une MA possible ou probable sont employés.³ Ces critères ont été validés cliniquement et pathologiquement. Le taux d'erreur dans le diagnostic a été baissé, avec leur emploi rigoureux, à 10 à 15 %.¹³

Le DSM-IV définit la démence comme un syndrome caractérisé par le développement de déficits cognitifs multiples, incluant la détérioration de la mémoire et au moins un des troubles cognitifs suivants : aphasie, apraxie, agnosie ou un trouble des fonctions exécutives. Les déficits doivent être suffisamment sévères pour causer une altération du fonctionnement social ou professionnel. De plus, ils doivent représenter une baisse d'un niveau de fonctionnement auparavant plus élevé.¹⁰

Le NINCDS-ADRDA prend une approche relativement différente. Trois MA sont définies : possible, probable et définie. Les différences entre définie, probable et possible correspondent à l'information disponible (clinique et pathologique contre clinique seulement) et comment le syndrome de l'individu ressemble étroitement à une MA classique.¹⁰ Un diagnostic clinique d'une MA probable peut être fait avec confiance s'il y a un début insidieux typique de démence avec la progression et s'il n'y a aucune autre maladie du cerveau ou systémique qui pourrait être responsable du déficit progressif de la mémoire et des autres déficits cognitifs. Un diagnostic clinique d'une MA possible peut être fait en présence d'autres maladies significatives particulièrement si, selon le jugement clinique, la MA est considérée la cause la plus vraisemblable de la démence progressive. Le diagnostic clinique d'une MA possible plutôt que probable peut être employé si la présentation ou le cours de la maladie est relativement aberrant. L'information requise pour appliquer ces critères est obtenue par des méthodes ordinaires d'examen : histoire médicale, examens cliniques, neurologiques et psychiatriques, tests de neuropsychologie et examens complémentaires du diagnostic. Un diagnostic d'une MA définie nécessite une confirmation histopathologique.⁸

1.1.3.2 Évaluation en neuropsychologie

L'évaluation en neuropsychologie est clairement d'une importance centrale quant au dépistage, au diagnostic, à la prise en charge et à la recherche clinique sur la MA.¹⁴

De ce fait, une partie essentielle du procédé diagnostique est une évaluation standardisée du fonctionnement cognitif. L'évaluation du statut mental peut être facilitée par l'emploi d'outils cliniques standardisés tels que le *Mini-Mental State Examination* de Folstein et al¹⁵ (MMSE). Par contre, la performance sur le MMSE est influencée par l'âge, l'origine ethnique, les déficits sensoriels, la langue maternelle et le niveau d'instruction. En effet, les individus hautement éduqués qui sont atteints de la MA peuvent avoir des résultats normaux sur le MMSE, même dans les premiers stades de la MA.⁶

Cette partie de l'évaluation devrait également inclure d'autres tests du fonctionnement cognitif. L'évaluation cognitive devrait inclure au moins une mesure de :

- la mémoire à court terme;
- la mémoire à long terme;
- la concentration;
- la compréhension du langage;
- la dénomination;
- la résolution (raisonnement) de problèmes;
- les mouvements moteurs.

Les résultats des seuls tests de neuropsychologie ne diagnostiquent pas ou n'établissent pas la cause de la MA. De plus, toutes sortes de dommages cognitifs peuvent causer ou produire un résultat anormal. En plus, une démence légère peut être associée à un résultat normal. Les observations sériées dans le temps sont habituellement nécessaires pour confirmer une perte cognitive progressive et son impact sur les activités de la vie quotidienne (AVQ).³

Il y a un consensus général estimant que le déclin cognitif mesure la détérioration d'une façon plus sûre et plus consistante que les échelles comportementales, du moins dans les premiers stades de la maladie où le traitement et les problèmes diagnostiques prédominent. Dans les stades ultérieurs de la maladie, quand la fonction cognitive est sévèrement endommagée et que la plupart des domaines ont atteint des niveaux très bas, les échelles comportementales et l'évaluation des AVQ deviennent importantes.²

1.1.3.3 Imagerie du cerveau

L'imagerie du cerveau utilisant la tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique est utile dans beaucoup de cas dans le but d'exclure des lésions structurales de cerveau (tumeur, hématome sous-dural, hydrocéphalie et accident vasculaire cérébral). Ces scintigraphies documentent essentiellement l'atrophie du cerveau dans la MA. Cette atrophie est souvent asymétrique et implique essentiellement les lobes temporaux.³

Selon les lignes directrices du Consortium des Centres Canadiens pour la Recherche Clinique Cognitive (C5R) quant à l'imagerie diagnostique, une tomodensitométrie crânienne est recommandée en présence d'un ou de plusieurs des critères suivants :

- âge inférieur à 60 ans;
- déclin rapide (c.-à-d. en un ou deux mois) et inexplicable des fonctions cognitives ou du fonctionnement;
- démence « récente » (moins de deux ans);
- trauma crânien récent ou important;
- symptômes neurologiques inexplicables (p. ex., apparition de céphalées graves ou de convulsions);
- antécédents de cancer (surtout les types de cancer qui produisent des métastases dans l'encéphale);
- prise d'anticoagulants ou antécédents de troubles de la coagulation;
- antécédents d'incontinence urinaire et de troubles de la marche dans les premiers stades de la démence (comme dans le cas de l'hydrocéphalie à pression normale);
- tout nouveau signe de local (p. ex., l'hémiplégie ou le signe de Babinski);
- symptômes cognitifs ou présentation inhabituels ou atypiques (p. ex., aphasie progressive);
- trouble de la marche (p. ex., démarche ataxique).¹⁶

L'imagerie métabolique utilisant la tomographie par émission de positons est employée dans le milieu de la recherche et peut aider à illustrer les mécanismes d'action des traitements médicamenteux sur les fonctions du cerveau.

1.1.3.4 Évaluation physiologique

Pour l'instant, l'électroencéphalogramme (EEG) n'est pas utile dans les premiers stades de la maladie. Par contre, dans les stades ultérieurs, il montre des changements caractéristiques incluant des ondes temporales lentes et une activité épileptiforme.¹⁷

1.1.3.5 Évaluation de laboratoire

Il y a pas de marqueurs biologiques actuellement disponibles pour la MA qui permettent une détection présymptomatique ou un diagnostic définitif avant la mort. Bien qu'il y ait eu des progrès substantiels dans la recherche, il n'y a encore aucun marqueur biologique pour la maladie qui permet un diagnostic précoce ou qui facilite le diagnostic différentiel.¹⁰

Puisque la MA est de loin la cause la plus commune de démence dans la pratique communautaire et puisqu'il n'y a aucun test de laboratoire pour la confirmer, un ensemble extensif de tests n'est pas nécessaire pour la plupart des individus. En effet, seul un ensemble fondamental d'examen complémentaires du diagnostic devrait être ordonné : numération de la formule sanguine, tests de la fonction thyroïdienne et ionogramme sérique, calcique et glucosique. Des tests sérologiques pour le virus du syndrome immunodéficient acquis (VIH) et la syphilis peuvent être indiqués pour les groupes à plus haut risque.^{1,6}

La valeur diagnostique de certains marqueurs biologiques est sous investigation. Les marqueurs à l'essai incluent l'apolipoprotéine E (Apo E) plasmatique et les protéines tau ou autres protéines céphalo-rachidiennes.³

1.1.3.6 Investigation génétique

Les problèmes liés à l'hérédité de la MA sont des préoccupations majeures qui touchent autant les individus que les familles.⁷ En effet, les parents du premier degré d'individus atteints de la MA ont un risque pour la maladie qui est deux à quatre fois celui de la population en générale. Les familles avec de multiples cas de début précoce de la maladie (avant l'âge de 60 ou 65 ans) peuvent porter un des gènes connus sur le chromosome 21, 14 ou 1. L'allèle Apo E4 sur le chromosome 19 est associé à un risque augmenté pour la forme tardive de la maladie.^{6,7} De plus, quelques formes de la MA tardive peuvent également être liées au chromosome 12.^{6,18} Malgré tout, il n'y a actuellement pas d'essais génétiques associés à la maladie puisqu'il n'est pas possible de dépister les mutations spécifiques, celles-ci étant souvent trouvées dans seulement une seule famille.

A) *Test génétique prédictif*

Près de cinq pour cent de toutes les familles présente un mode d'hérédité très spécifique. Il est facile d'identifier les familles dans lesquelles le début précoce de la MA (l'âge d'apparition est de 40 à 50 ans) passe clairement d'une génération à une autre (mode autosomique dominant). Chez ces très petits groupes familiaux, des changements géniques spécifiques sur les chromosomes 21, 14 ou 1 ont été identifiés. C'est dans cette situation que le test prédictif peut être appliqué.⁷

B) *Évaluation du risque génétique*

Les facteurs de risque génétiques sont aussi étudiés. Un de ces facteurs est la présence du génotype Apo E4. La signification et l'exactitude du test de l'Apo E4 sont encore à l'étude. De plus, son utilité clinique paraît être limitée.¹² Le test de l'Apo E4 est une composante de l'évaluation du risque et ne permet pas de prédire qui va développer la maladie.^{6,7}

1.1.4 NOSOLOGIE

Les démences progressives sont généralement classées selon le niveau d'impotence fonctionnelle et les mêmes catégories peuvent être employées pour décrire le degré de sévérité de toutes démences. L'aptitude à exécuter une fonction spécifique dépend des habiletés initiales de base, des déficits et de l'environnement social. De ce fait, la sévérité de la MA ne devrait être évaluée que dans le contexte des antécédents fonctionnels au niveau de plusieurs domaines.⁷

Divers signes cliniques caractéristiques sont vus. Cependant, le désordre commence plus communément avec des déficits dans la mémoire récente, qui sont suivis, après plusieurs années, par l'aphasie, l'apraxie et l'agnosie. Les déficits dans les fonctions exécutives (p. ex., exécution de tâches impliquant de multiples étapes, telles qu'équilibrer un chéquier ou préparer un repas) sont aussi vus typiquement tôt au cours de la maladie. Certains individus peuvent montrer des changements de personnalité ou une irritabilité augmentée dans les premiers stades de la maladie. Ceux avec une altération modérée vont aussi avoir des difficultés avec la préparation plus simple de nourriture, l'entretien ménager et le travail dans la cour et peuvent nécessiter l'assistance pour certains aspects des soins personnels (p. ex., memento d'employer la salle de bain, aide avec les attaches ou le rasage). Ceux dont la MA est sévère nécessitent une assistance considérable pour les soins personnels, incluant l'alimentation, les soins de beauté et la toilette. Dans la MA profonde, les individus peuvent devenir largement inconscients de leur entourage et sont presque totalement dépendants des aidants naturels. Dans la phase terminale, les individus sont généralement alités, nécessitent des soins constants et peuvent être susceptibles aux accidents et aux maladies infectieuses. Celles-ci se révèlent souvent fatales.^{6,7}

Aux stades moyens et ultérieurs de la maladie, les symptômes psychotiques sont communs. Les individus tendent aussi à développer de l'incontinence urinaire ainsi qu'une démarche et des troubles moteurs. Tôt ou tard, ils deviennent muets et alités. Des manifestations comportementales causées par des déficits visuospatiaux sont souvent vues au stade moyen ou plus avancé de la MA. Ces manifestations incluent l'égarement, la désorientation dans l'espace et l'incapacité d'employer une machinerie complexe.² Des crises d'épilepsie et de la myoclonie peuvent aussi survenir tard dans la maladie.⁷

Des démarches globales de classification par stades cliniques, telles que le *Clinical Dementia Rating* (CDR)^{19,20} et le *Global Deterioration Scale* (GDS),²¹ sont maintenant communément employées dans la pratique clinique et dans le milieu de la recherche.

Le CDR^{19,20} emploie une entrevue clinique semi-structurée, avec le malade et un informateur, afin d'estimer la performance dans six domaines : la mémoire, l'orientation, le jugement et la résolution de problèmes, les affaires communautaires, la maison et les loisirs, les soins personnels. L'échelle est marquée de zéro (aucun dommage) à trois (démence sévère). La catégorie « discutable » est marquée de 0,5. Le CDR a deux propriétés importantes : la hiérarchie et la concordance. Hiérarchie signifie qu'un score de trois est plus sévère qu'un score de deux, qui est plus sévère qu'un score de un et ainsi de suite. Le CDR est aussi concordant. Le CDR global est dérivé des scores dans chacun de ses six domaines, selon une formule qui donne la primauté à la mémoire endommagée. Ainsi, le CDR est aussi un outil diagnostique, permettant aux stades typiques de la MA d'être reconnus par la concordance de leurs résultats.²²

Le GDS²¹ fournit une description des principales caractéristiques de la progression de la MA. Le GDS estime sept stades cliniquement identifiables soit : aucun déclin cognitif, des plaintes subjectives sans un déficit objectif, des plaintes subjectives avec certains déficits objectifs qui ne rencontrent pas les critères de la démence, démence légère, démence modérée, démence sévère et démence terminale.

1.1.5 PRÉSENTATION CLINIQUE

L'apparition de la MA est typiquement si insidieuse que les débuts ne peuvent pas être datés précisément. La baisse d'un niveau précédent de performance cognitive est habituellement reconnue en rétrospective (par des amis ou parents proches) comme une perte graduelle de la mémoire factuelle ou une baisse dans la productivité au niveau professionnel ou dans d'autres AVQ. Les tâches bien apprises sont souvent exécutées sans difficulté. Par contre, l'individu n'est plus capable d'apprendre une nouvelle matière ou de modifier des procédures autant qu'auparavant.^{2,6}

D'autres indications de la détérioration intellectuelle apparaissent pendant le cours de la maladie et, occasionnellement, peuvent être la manifestation initiale. Celles-ci incluent la détérioration du langage, du jugement, de la planification, de l'aptitude à calculer, de la perception de relations spatiales, de la reconnaissance d'objets visuels ou de la capacité de s'habiller soi-même.⁹ En effet, il est maintenant bien reconnu que le déficit du langage dans la MA peut être un symptôme majeur au début de la maladie chez certains individus (près de huit à dix pour cent) et qu'il devient la règle chez les cas avancés. Ceux où les troubles du langage sont la caractéristique révélatrice peuvent être associés à une plus haute incidence familiale de la MA. Néanmoins, dans la plupart des cas, le

début de la MA montre une habileté du langage bien conservée avec une perte significative de la mémoire et des déficits cognitifs non verbaux.²

Parfois, des changements dans la personnalité (p. ex., irritabilité, méfiance ou apathie) peuvent être notés à l'apparition mais, le plus souvent, ils se développent ultérieurement pendant le cours de la maladie. Certains individus souffrant de la MA présentent une désinhibition du comportement, incluant faire des plaisanteries inappropriées, négliger l'hygiène personnelle, manifester une familiarité indue avec des étrangers ou ignorer des règles conventionnelles de conduite sociale.^{6,7,9}

Des illusions, surtout celles impliquant des thèmes de persécution (p. ex., la croyance que des possessions égarées ont été volées), peuvent se produire. Une identification erronée de gens familiers comme étrangers (ou vice versa) se présente fréquemment. Des hallucinations peuvent survenir dans toutes les modalités sensorielles. Cependant, les hallucinations visuelles sont les plus courantes. Certains individus sont agités ou présentent d'autres troubles comportementaux particulièrement en soirée (période de pointe).^{6,7,9}

Le délire est fréquemment surajouté à la MA parce que la maladie du cerveau sous-jacente augmente la susceptibilité aux effets des médicaments ou aux pathologies concomitantes. Les individus atteints peuvent aussi être surtout vulnérables à des facteurs de stress psychosociaux (p. ex., aller à l'hôpital, un deuil). Ces stress peuvent exacerber leurs déficits intellectuels et les problèmes de santé associés.^{6,7}

Les changements d'humeur, tels que la dépression, signalent rarement le début mais sont couramment vus ultérieurement. Un comportement suicidaire peut survenir, surtout chez les individus légèrement atteints qui ont probablement plus connaissance de leurs déficits et qui sont capables de formuler (et d'exécuter) un plan d'action. L'anxiété est assez courante et les troubles du sommeil sont fréquents.^{6,7,9}

L'agitation est l'un des modes les plus communs de présentation des syndromes dépressifs chez les individus âgés atteints de la MA. Dans certains cas, la démence qui est très avancée aura une manifestation clinique incluant une agitation sévère associée à la palilalie ou à l'agressivité. La sévérité de la détérioration cognitive peut empêcher la constatation de critères suffisante pour établir formellement la présence d'un syndrome dépressif majeur complet.²³ L'agitation et l'agression sont des problèmes de prise en charge de la maladie extrêmement importants pour ceux qui dispensent des soins de santé aux personnes âgées. Il est largement reconnu qu'un dysfonctionnement comportemental est souvent le facteur final conduisant à la perte de l'indépendance et au placement en établissement pour personnes âgées.²⁴

À mesure que la maladie évolue, les déficits cumulatifs au niveau de plusieurs aires mentales causent l'individu à être de plus en plus dépendant des autres, nécessitant tôt ou tard de l'aide pour la préservation fondamentale de la vie. Des secousses myocloniques ou des convulsions généralisées surviennent parfois dans la MA avancée. Les patients atteints d'une démence avancée du type Alzheimer développent souvent un tonus musculaire augmenté, de la rigidité, des pas courts, une démarche traînante et une instabilité posturale, mais aucun tremblement au repos, à moins d'une maladie de Parkinson associée. Le patient ne perd seulement la capacité de marcher, de parler et d'avaler que dans les stades tardifs de la maladie.^{7,9}

1.1.6 PRONOSTIC

Le début de la MA survient généralement tard dans la vie, plus communément dans la sixième, la septième et la huitième décennie de vie (MA sénile).^{6,7} Dans de rares cas, le désordre apparaît dans la quatrième et la cinquième décennie (MA présénile). La progression est lente et graduelle mais fermement descendante. La durée typique du début des symptômes à la mort varie de huit à dix années. Par contre, les valeurs extrêmes vont de quelques mois à plus de vingt années.^{6,7} Des plateaux peuvent survenir mais la progression reprend généralement après une ou plusieurs années.⁷

Suivant le diagnostic, les individus souffrant d'une MA présénile vivent une moyenne de 6,8 années tandis que ceux souffrant d'une MA sénile vivent 5,1 années. Les individus atteints de la MA survivent plus longtemps que ceux atteints d'une démence vasculaire ou d'une démence mixte (vasculaire et de type Alzheimer).²⁵

Quand la mort est le résultat de la MA, les événements terminaux sont habituellement une pneumonie, d'autres infections courantes chez les individus immobiles et atrophiés, une aspiration trachéale ou une embolie pulmonaire.⁹

1.1.6.1 Facteurs pronostiques

A) *Caractéristiques épidémiologiques*

Un jeune âge à l'apparition des symptômes a été positivement corrélé avec une évolution rapide de la MA et une survie plus courte. De même, pour tout niveau de sévérité de la maladie évaluée, la pathologie de la MA est plus avancée chez les individus ayant plus d'instruction, résultant en une durée plus courte de la maladie diagnostiquée avant la mort.²⁵

Certains auteurs n'ont pas trouvé de différences avec l'agrégation familiale de la MA tandis que d'autres ont rapporté un pire pronostic associé à une maladie familiale. Encore, d'autres ont trouvé

que les individus avec des parents souffrant de démence avaient un taux de déclin plus rapide mais non ceux avec des frères et soeurs, ou autres membres de la famille, affectés.²⁵

La plupart des études où les hommes avaient une survie plus courte, de l'apparition des symptômes à la mort, ne rapportent aucune différence dans le taux de détérioration chez les hommes comparativement aux femmes. Finalement, la progression de la maladie est indépendante du type de résidence dans lequel l'individu réside (à domicile ou en établissement pour personnes âgées).²⁵

B) *Caractéristiques cliniques*

La sévérité initiale de la MA est reliée à la survie. Une perte sévère de la capacité fonctionnelle et de la fonction cognitive est un facteur pronostique de la vraisemblance pour un individu de devenir incontinent, d'être totalement dépendant pour les AVQ, d'être placé en établissement pour personnes âgées et de mourir prématurément.²⁵

Une altération sévère du traitement visuospatial et du rappel immédiat a été identifiée comme un facteur amenant un pire pronostic. L'apraxie a été reliée à une survie plus courte mais sans influence sur le taux de détérioration. La valeur du pronostic négatif de l'aphasie sur le déclin cognitif a été accentuée. Il a été trouvé que l'altération lexicale-sémantique n'est pas un facteur pronostique de la mort ou de l'entrée en institution.²⁵

Des changements dans le tracé électroencéphalographique du sommeil pourraient être un indice précoce de la MA et les troubles du sommeil pourraient prédire un déclin plus rapide. La relation entre le premier et le second résultat n'est néanmoins pas établie.²⁵

L'agressivité et les autres changements du comportement semblent prédire une détérioration plus rapide. L'errance et les chutes semblent prédire une probabilité de mort augmentée.²⁵

C) *Caractéristique extra-pyramidales, dépression et hallucinations*

Les signes extrapyramidaux sont encore parmi les facteurs pronostiques les plus solides pour une détérioration accélérée. Bien que les signes extra-pyramidaux pourraient être rencontrés plus fréquemment dans les stades avancés de la MA, ils paraissent être indépendants de la sévérité de la démence ou de la durée. Parallèlement, les symptômes psychiatriques incluant des hallucinations, une paranoïa et la dépression ont été associés à une détérioration plus rapide.²⁵

1.2 ÉPIDÉMIOLOGIE DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER

Dans cette section, nous reverrons les connaissances épidémiologiques actuelles concernant la MA. Cette section sera largement basée sur une revue de l'épidémiologie de la MA publiée par l'Étude sur la santé et le vieillissement au Canada (ÉSVC).

L'ÉSVC a été entreprise en 1991 et 1992 dans 36 communautés à travers le Canada. Elle a impliqué plus de 10 000 Canadiens âgés de 65 et plus, vivant autant dans la communauté que dans des établissements pour personnes âgées. L'étude a été coordonnée conjointement par l'Université d'Ottawa et le Laboratoire de lutte contre la maladie, et commanditée par le Programme de recherches pour l'autonomie des aînés (administré par le Programme national de recherche et de développement en matière de santé de Santé Canada).^{26,27}

L'ÉSVC^{26,27} avait quatre objectifs :

1. estimer la prévalence de la démence parmi les Canadiens âgés en utilisant un protocole de recherche commun;
2. identifier les facteurs de risque pour la MA;
3. décrire des modèles afin de soigner les patients souffrant de démence au Canada et évaluer le fardeau que le processus de soins pose aux aidants naturels et le besoin de soutien pour ce processus;
4. établir une base de données uniforme pour des études subséquentes sur l'histoire naturelle de la démence ainsi que pour la planification et l'évaluation des interventions.

En matière d'estimation de la prévalence, c'est l'étude basée sur la plus grande population à avoir employé une approche standard afin de confirmer les cas et de diagnostiquer la démence. De plus, elle a inclus des personnes âgées venant de la communauté et des établissements de santé.²⁷ À ce jour, les résultats de l'ÉSVC fournissent les meilleures estimations canadiennes de prévalence de la démence et de la MA.²⁸

L'ÉSVC^{26,27} a recueilli des données afin de tester la plupart des hypothèses concernant les facteurs de risque proposés dans la littérature, que les résultats précédents aient été significatifs ou non. L'étude a confirmé certains facteurs de risque rapportés mais n'a pas montré de soutien pour d'autres.

Une des forces majeures de l'ÉSVC est qu'elle est basée sur la population, les témoins venant de la même population que les cas. Cela permet la généralisation des résultats à la population en général.

1.2.1 PRÉVALENCE

Jorm et al.²⁹ ont exécuté une revue intégrale de 47 études de prévalence réalisées entre 1945 et 1985. Quatre principales observations ont émergé. Premièrement, la prévalence de la MA augmentait avec l'âge selon un modèle exponentiel. En effet, il y avait un dédoublement des taux à toutes les 4,5 années de 60 à 90 ans. Deuxièmement, les taux de prévalence variaient beaucoup entre les études. Ceci était probablement causé par les différences méthodologiques entre les études. Troisièmement, la MA se rencontrait à un taux plus élevé chez les femmes. Quatrièmement, les taux de prévalence de la MA et de la démence vasculaire étaient considérablement différents entre les régions. En effet, les études japonaises et soviétiques rapportaient des taux plus élevés pour la démence vasculaire que pour la MA, tandis que presque toutes les autres études rapportaient aucune différence ou des taux plus élevés pour la MA.

Au Canada, l'ÉSCV²⁷ a estimé que 252 600 (8,0 %) de tous les Canadiens âgés de 65 ans et plus rencontraient les critères de démence (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 236 800 à 268 400). Les chiffres correspondants à la MA étaient de 5,1 % (161 000 cas; IC à 95 % de 148 100 à 173 900) et représentaient 64 % de tous les cas de démence. Selon l'étude, la MA touche approximativement 1,0 % des individus âgés entre 65 et 74 ans, 6,9 % des individus âgés entre 75 et 84 ans et 26,0 % des individus âgés de 85 ans et plus. Ces chiffres concordent avec ceux des États-Unis. En effet, il est estimé que 1,9 million d'Américains (5,7 %) souffrent de la MA.³⁰

Le rapport femme:homme était de 2,1:1 en tout. Ce rapport augmentait à 2,9:1 dans le groupe plus âgé. Le nombre de cas était presque également partagé entre la communauté et les institutions. Toutefois, parmi ceux de 85 ans et plus, deux tiers des cas vivaient en établissement pour personnes âgées. Le rapport femme:homme était plus élevé dans le contexte institutionnel que dans le contexte communautaire. En termes de proportion, la prévalence augmentait avec l'âge dans les deux contextes, mais le gradient associé à l'âge était beaucoup plus fortement incliné dans le contexte communautaire.²⁷

1.2.2 INCIDENCE

L'incidence de la MA augmente aussi avec l'âge. Elle est estimée à 0,5 % par année de 65 à 69 ans, 1,0 % par année de 70 à 74 ans, 2,0 % par année de 75 à 79 ans, 3,0 % par année de 80 à 84 ans et 8,0 % par année de 85 ans et plus.⁷ Ainsi, il y a maintenant au moins 161 000 Canadiens souffrant de la MA et plus de 16 000 nouveaux cas annuellement. Comme la population âgée continue de croître, ces nombres augmenteront en conséquence.¹

1.2.3 FACTEURS DE RISQUE

Le profil des facteurs de risque et des facteurs protecteurs émerge des études épidémiologiques à grande échelle. La MA semble être un désordre hétérogène avec une interaction entre un nombre de facteurs acquis et génétiques tout au long d'une vie, convergeant à un syndrome de démence quand un nombre critique de neurones et leurs articulations synaptiques ont été perdus.³

Peu de facteurs de risque proposés sont solidement établis (p. ex., l'âge, le sexe et, pour la forme familiale, une histoire de démence chez un parent du premier degré). D'autres sont loin d'être certains et quelques-uns, peut-être les plus intéressants, sont seulement des hypothèses.

A) Âge

L'âge est clairement le plus important facteur de risque de la MA et l'ÉSVC^{26,27} fournit l'évidence la plus récente en faveur de l'âge comme un facteur de risque. Les estimations de prévalence de la MA qui faisaient partie de cette étude ont démontré clairement l'âge comme un facteur de risque.

B) Histoire familiale de démence

Des facteurs génétiques semblent jouer un rôle important dans l'étiologie de la MA. Une histoire familiale de MA est un des rares facteurs de risque établi de la maladie et parmi les mieux étudiés.³¹ Dans un certain nombre de familles, la maladie est apparemment transmise héréditairement sur le mode autosomique. Cinquante pour cent des individus de ces familles survivant à l'âge à risque sont concernés.¹¹ Cependant, en général, il est suggéré qu'un mécanisme complexe avec des facteurs liés à l'environnement et génétiques est impliqué dans l'étiologie.³¹

Au cours des dernières années, la recherche génétique a beaucoup progressé. Des gènes anormaux sur les chromosomes 21, 14 et 1 paraissent expliquer la vaste majorité des cas de la forme familiale de la MA avec un début précoce (présénile).^{6,7} Quelques formes de la MA tardive (sénile) peuvent être liées aux chromosomes 19 et 12.^{6,18} Des substitutions aminoacides dans le précurseur de la protéine amyloïde, qui est codé par un gène sur le chromosome 21, ont été retrouvées chez un certain nombre d'individus souffrant d'une MA présénile familiale.¹²

L'anomalie génétique la plus commune dans la MA familiale paraît impliquer un locus sur le chromosome 14. En effet, un chaînon génétique et un gène (S182) sur le bras long du chromosome 14 ont été retrouvés parmi de nombreuses familles avec des antécédents familiaux de MA présénile (approximativement 70 %).¹² Les familles avec la mutation sur le chromosome 14 font partie d'un groupe relativement petit d'individus atteints de la MA dans lesquels la maladie semble clairement être transmise héréditairement sur le mode autosomique dominant. L'âge à l'apparition

tend à être consistante dans les familles autosomiques dominantes. Les individus dans ces familles éprouvent un début relativement précoce et un cours sévère de la maladie. Le modèle génétique peut être difficile à discerner dans les familles avec un début tardif de la maladie. En effet, les individus concernés sont plus à risque d'être morts d'autres causes avant l'âge du début de la MA. Les formes apparemment génétiques de la MA paraissent être hétérogènes.¹¹

Concordante avec d'autres études, l'ÉSV²⁶ a trouvé qu'un individu est vraisemblablement plus à risque de développer la MA si un proche parent a auparavant été diagnostiqué avec la maladie. Les résultats ont indiqué qu'un tel individu est deux fois et demie plus à risque de développer la MA que quelqu'un sans antécédents familiaux. En effet, le ratio de cotes (RC) pour une histoire familiale de démence (MA ou autres) chez les parents du premier degré était considérablement élevée (2,62; IC à 95 % de 1,53 à 4,51) et augmentait avec le nombre de parents souffrant de démence. Ces résultats sont en faveur d'une influence génétique.^{26,27} Un examen du risque de la MA ou d'une autre démence selon le nombre de parents du premier degré affectés a démontré que le risque augmentait avec un nombre croissant de parents du premier degré. L'âge à l'apparition n'était pas considérablement différent pour ceux avec une histoire familiale de MA (81,19 ans) et ceux sans histoire (82,42 ans).

C) Apolipoprotéine E4

Une forme du génotype Apo E4 sur le chromosome 19 a démontré porter un risque augmenté de la MA.^{6,7} À ce jour, le génotype Apo E est le plus important déterminant génétique de susceptibilité à la MA sporadique et à la MA sénile familiale. L'allèle Apo E_e4/4 a une fréquence de près de 15 % dans les populations typiques d'ascendance européenne.^{12,32,33} Cet allèle est retrouvé près de trois fois plus fréquemment parmi les individus atteints de la MA que parmi des témoins (appariés pour l'âge).^{32,33}

Le génotype Apo E semble également affecter l'âge d'apparition de la MA. En effet, une apparition précoce serait associée à l'allèle Apo E_e4/4.^{12,32,33} Les individus possédant cet allèle Apo peuvent être considérés plus à risque comparativement à ceux sans cet allèle. Une copie de l'allèle est associée à un risque de la MA modérément augmenté (RC variant de 2,2 à 4,4) tandis que deux copies transportent un risque élevé (RC variant de 5,1 à 34,3).^{32,33} De plus, le nombre de copies de l'allèle semble correspondre avec une densité augmentée des plaques séniles et avec une activité diminuée de l'acétylcholinestérase et de la densité des neurones cholinergiques dans les individus atteints de la MA.²⁴ Néanmoins, quelques porteurs de l'allèle Apo E_e4/4 survivent jusqu'à la vieillesse et préservent une fonction cognitive intacte.³²

Des facteurs tels que l'histoire familiale, le sexe, le taux de cholestérol, le taux d'oestrogène, un trauma crânien sévère et le tabagisme peuvent modifier le risque relié à l'Apo E4.³³

D) *Syndrome de Down*

Une liaison génétique entre la MA et le syndrome de Down est suggérée. En effet, des changements neuropathologiques typiques de la MA surviennent chez les individus souffrant d'un syndrome de Down. De plus, une histoire familiale de syndrome de Down a été associée à la MA.³¹ L'ÉSVC²⁶ a recueilli l'information sur une histoire familiale de syndrome de Down mais les nombres étaient trop petits pour être analysés.

E) *Maladie de Parkinson*

Une étiologie commune pour ces deux maladies neurodégénératives est suggérée. En effet, des corps de Lewy sont fréquemment observés dans les examens pathologiques d'individus souffrant de la MA. De plus, la pathologie de la MA a été trouvée plus souvent chez des individus souffrant d'une maladie de Parkinson idiopathique que chez des témoins appariés pour l'âge venant de la population en général.³¹ Dans l'ÉSVC,²⁶ le RC pour une histoire familiale de maladie de Parkinson était de un parmi les cas et statistiquement non significatif.

F) *Âge parental*

Le rôle de l'âge parental dans la MA est sujet à débat. Un âge maternel tardif est associé à un risque de la MA augmenté. Cependant, un jeune âge paternel est associé à un risque de la MA d'apparition tardive augmenté. Ces deux associations viennent avec une explication satisfaisante. Tout d'abord, le risque de la MA suit le risque du syndrome de Down, augmentant lentement avec l'âge maternel jusqu'à 30 ans et rapidement par la suite. Ensuite, l'association d'une apparition tardive de la MA avec un jeune âge paternel peut être expliquée par une impression génétique. Ces deux mécanismes potentiels peuvent s'annuler l'un l'autre. Il est donc concevable que les effets puissent être démontrés seulement aux extrêmes de la distribution de l'âge parental.³¹

Selon l'ÉSVC,²⁶ il y avait une légère suggestion voulant que le risque de la MA soit augmenté pour ceux dont les mères étaient âgées de moins de 20 ans lors de leur naissance. Cependant, le RC n'était pas statistiquement significatif (1,86; IC à 95 % de 0,52 à 6,61; avec des mères âgées de 20 à 29 ans comme groupe de référence). Il y avait aussi une certaine indication que le risque de la MA est augmenté pour ceux dont les pères étaient âgés de 40 ans ou plus lors de leur naissance. Encore une fois, le RC n'était pas statistiquement significatif (1,49; IC à 95 % de 0,71 à 3,16; avec des pères âgés de 20 à 29 ans comme groupe de référence).

G) *Trauma crânien*

L'encéphalite traumatique des pugilistes et des noeuds neurofibrillaires sont trouvés à l'examen pathologique chez des individus souffrant de dementia pugilistica.^{11,31} Ces résultats ont conduit à l'hypothèse que le trauma crânien peut être impliqué dans la MA.^{11,31,34} Un trauma crânien accompagné d'une perte de conscience a montré une association significative chez les hommes mais non chez les femmes. Cette association était plus forte si le trauma crânien était survenu moins de 10 ans avant le début de la maladie que s'il était survenu plus de 10 ans avant les premières manifestations cliniques. Il n'y a aucune explication biologique quant à la modification de l'effet due au sexe et une relation causale est remise en cause.³¹

Les résultats de l'ÉSVC²⁶ ont donné un RC élevé (1,66; IC à 95 % de 0,97 à 2,84). Celui-ci se situait à la limite de la significativité. Par contre, une participation précédente dans des sports de contact ne semblait pas être un risque. En regardant les antécédents de trauma crânien accompagné d'une perte de conscience, aucun risque élevé n'a été vu par tranche d'âge et de sexe. Le trauma crânien doit être vu comme un facteur de risque probable mais non confirmé à la lumière de l'évidence ci-dessus.

H) *Dépression*

Les dépressions médicalement traitées ont émergé comme un facteur de risque pour la MA, particulièrement pour la forme sénile. Il y a plusieurs explications possibles pour une association entre la MA et les maladies dépressives. Le traitement antidépresseur peut modifier le métabolisme de la sérotonine et ainsi résulter en des changements secondaires dans les autres neurotransmetteurs. Par contre, les individus souffrant d'une dépression peuvent déjà avoir des déficits cognitifs subtils et peuvent atteindre le seuil clinique pour le diagnostic de la MA plus rapidement. La MA et les maladies dépressives peuvent avoir une étiologie commune (modifications dans les mêmes faisceaux de projection des neurotransmetteurs).³¹

L'ÉSVC²⁶ a trouvé que la fréquence d'apparition chez les cas n'était essentiellement pas différente que chez les témoins. Le RC pour une histoire de dépression était de un (1,00) parmi les cas et statistiquement non significatif.

I) *Aluminium*

Bien que des silicates d'aluminium soient retrouvés dans les noyaux des plaques séniles et dans les neurones contenant des noeuds neurofibrillaires, il reste à établir si la présence de ce métal est une cause, une conséquence ou un épiphénomène de la maladie.^{31,34}

L'ÉSV²⁶ n'a pas constaté une association entre l'emploi d'antiacides contenant de l'aluminium et la MA. Pour tous les antisudorifiques désodorisants et pour les antisudoraux contenant de l'aluminium, le RC était de 1,33 (non significatif). Cependant, les RC pour ces variables parmi ceux vivant en établissement pour personnes âgées étaient considérablement élevés. Cette étude a fourni peu d'arguments en faveur de l'hypothèse qui stipule qu'une exposition à l'aluminium est associée à la MA. Il peut être conclu que la signification étiologique de la relation suggérée entre l'ingesta d'aluminium et la MA reste à être prouvée.

J) *Instruction*

L'instruction peut être reliée à la MA par plusieurs mécanismes. Il est concevable que les individus hautement éduqués aient de plus grandes réserves cognitives ou neuronales que ceux faiblement éduqués. Ainsi, ils peuvent donc perdre plus de neurones par la MA avant de montrer des symptômes. Il est aussi possible que les individus hautement éduqués pratiquent leurs compétences cognitives plus intensivement que ne le font ceux ayant moins d'instruction. En effet, il a été suggéré que le manque de stimulation intellectuelle peut conduire à un risque augmenté de dépopulation neuronale et de MA.³¹

En utilisant les individus ayant dix années ou plus d'instruction comme groupe de référence, l'ÉSV²⁶ a estimé que le RC était de 1,72 (IC à 95 % de 1,12 à 2,61) pour ceux ayant sept à neuf années et 4,00 (IC à 95 % de 2,49 à 6,43) pour ceux ayant 0 à 6 années. Comme une indication du statut socio-économique, l'instruction pourrait être un substitut pour d'autres facteurs qui concernent le risque de la MA, tels que le train de vie, la diète et l'exposition professionnelle.^{26,31} D'autres études n'ont pas été entièrement concordantes en montrant cette association, indiquant le besoin pour davantage d'investigation.

K) *Tabagisme*

Une diminution de la fixation aux récepteurs de nicotine est suggérée dans la MA. En plus, il y a une certaine évidence que la nicotine peut améliorer l'attention et le traitement de l'information chez les individus atteints de la MA. Il a été suggéré que la nicotine peut compenser pour la perte de récepteurs de nicotine dans la MA et peut ainsi retarder la progression de la maladie. Cette hypothèse est soutenue par l'établissement d'une diminution de la fixation aux récepteurs de nicotine chez les individus souffrant de la maladie de Parkinson et par le fait que plusieurs études chez ces individus ont rapporté un effet protecteur du tabagisme. Les résultats restent à être confirmés dans une étude prospective.³¹

L'ESCV²⁶ a trouvé un RC de 1,17 (non significatif) pour le tabagisme. L'âge médian au début de la MA était plus bas chez les fumeurs (80,07 ans) que chez les non fumeurs (83,85 ans). Cette

différence était statistiquement significative. Quand l'étude limitait la définition des cas à seulement ceux souffrant d'une MA familiale, cette différence était entretenue. L'âge médian au début pour les fumeurs était de 77,9 ans et de 80,9 ans pour les non fumeurs. Cependant, le RC pour le tabagisme comme facteur de risque pour la MA familiale a chuté à 0,86 (non significatif). Regardant le nombre de paquets fumés par année, le RC a resté proche de un (1,00) pour tous, sauf pour le groupe le plus haut, pour lequel il était considérablement élevé (2,79; IC à 95 % de 1,27 à 6,14). Contrairement aux analyses combinées des autres études qui voyaient un rapport inverse entre le tabagisme et la MA, cette étude a observé un RC légèrement élevé pour tous les cas.³¹

L) Sexe

Des études épidémiologiques méticuleuses ont établi qu'être une femme est un facteur de risque indépendant pour la MA. Effectivement, plusieurs études épidémiologiques ont trouvé un ratio femme:homme de 2:1 dans la MA.^{6,11,27,30,31,34} Par contre, les différences rapportées dans la prévalence entre les hommes et les femmes sont difficiles à interpréter. Les explications possibles pour la prévalence plus élevée chez les femmes incluent :

- des influences de l'environnement méconnues;
- des effets hormonaux non précisés (incluant les effets tardifs de la ménopause);
- la présence d'un ou de plusieurs gènes prédisposants sur le chromosome X;
- une incidence plus élevée de l'allèle Apo E4 et une survie plus longue.^{11,31}

M) Arthrite

L'ÉSV²⁶ a trouvé que les individus souffrant d'arthrite avaient un risque de MA réduit de façon significative. En effet, une histoire d'arthrite a résulté en un risque de la MA réduit (RC = 0,54; IC à 95 % de 0,36 à 0,81). Ainsi, la probabilité de développer la MA chez les individus souffrant d'arthrite étaient approximativement diminuée de moitié. La relation inverse entre l'arthrite et la MA était renforcée par le RC significativement plus bas pour l'emploi d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), qui sont communément prescrits pour l'arthrite.

N) Anti-inflammatoires non stéroïdiens et corticostéroïdes

Selon les données de l'ÉSV²⁶, le RC pour l'emploi des AINS était de 0,55 (IC à 95 % de 0,37 à 0,82). Ainsi, la probabilité de développer la MA chez les individus qui prenaient des AINS était également approximativement diminuée de moitié. Pour les corticostéroïdes, le RC était de 0,75 (IC à 95 % de 0,39 à 1,46) mais ce résultat était non significatif. Le rôle des AINS et des corticostéroïdes dans la prévention de la MA devrait être davantage étudié.

O) *Colles, pesticides et engrais*

Dans l'ÉSV²⁶, une exposition professionnelle aux colles ainsi qu'aux pesticides et engrais s'est révélée être un facteur de risque pour la MA en contrôlant seulement pour l'âge, le sexe et le statut résidentiel (soit dans la communauté ou en établissement pour personnes âgées). Cependant, la force de l'association était réduite lorsque l'instruction était contrôlée en plus. Pour les colles, en stratifiant par niveau d'instruction (zéro à six années, sept à neuf années et dix années et plus), les RC étaient élevés pour les deux niveaux les plus bas, mais non pour le plus haut niveau. Ceci était également vrai, mais à un degré moindre, pour les pesticides et les engrais. L'association avec les pesticides et les engrais est particulièrement intéressante puisqu'une exposition aux pesticides a été associée à la maladie de Parkinson. Une étude prospective qui recueillerait de façon plus précise les données d'exposition serait nécessaire afin d'étudier davantage cette association.

P) *Histoire familiale d'arriération mentale*

Selon les résultats de l'ÉSV²⁶, une histoire familiale d'arriération mentale était plus fréquente parmi les cas. Les résultats n'étaient toutefois pas significatifs. Par contre, pour ceux résidant en établissement pour personnes âgées, le RC était significativement plus élevé. Cependant, ce résultat devrait être interprété prudemment dû à leur petit nombre.¹³

Q) *Divers*

L'ÉSV²⁶ a démontré peu d'arguments en faveur de l'association entre la MA et une histoire de désordres de la glande thyroïde ou d'ulcère gastro-duodénal (une indication pour l'emploi d'antiacides, dont certains contiennent de l'aluminium). Il n'y avait aucun lien entre la consommation d'alcool ou de thé et la MA. Ni une exposition aux agents anesthésiques, ni une difficulté dans la récupération suivant une anesthésie n'étaient des facteurs de risque pour la MA. L'étude n'a pas fourni d'arguments en faveur de l'hypothèse voulant qu'une exposition professionnelle aux solvants organiques soit un facteur de risque.

CHAPITRE 2

APPROCHES THÉRAPEUTIQUES DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER

2.1 INTRODUCTION

Les buts primaires du traitement des individus atteints de la MA sont d'améliorer la qualité de vie et de maximiser la performance fonctionnelle en améliorant la fonction cognitive, l'humeur et le comportement.⁶ Le succès de la prise en charge des individus atteints nécessite habituellement une approche d'équipe et une combinaison de stratégies incluant l'éducation, le soutien à la famille, l'optimisation de l'environnement, des interventions comportementales et, au besoin, la pharmacothérapie. Ces tâches aident à maximiser le niveau de fonctionnement du malade et à assurer la sécurité ainsi que le confort des individus souffrant de la MA et de leurs familles dans le contexte de vivre avec une maladie difficile. Les détails de cette gestion sont au-delà de l'étendue de ce mémoire.^{7,35}

L'élan pour le développement systématique de traitements médicamenteux pour la MA a été parallèle au développement de l'hypothèse cholinergique pour la démence (1976). Antérieurement à cette période, divers médicaments avaient été proposés en se basant sur l'expérience clinique ou sur les théories de démence et de vieillissement de l'époque.^{36,37} Bien que les déficits cholinergiques de la MA ne soient pas un changement pathologique exclusif, ils sont le déficit de médiateur le plus prédominant. Ainsi, la tentative d'augmenter le système cholinergique a été au centre de la recherche pharmacologique clinique.³⁸

Les traitements visant à empêcher ou à retarder l'assaut de la MA restent encore à être développés. Toutefois, un certain nombre d'approches thérapeutiques visant à gérer les symptômes de la MA font leur apparition dans la pratique clinique. Les agents pharmacologiques qui augmentent la fonction cholinergique dans le système nerveux central (SNC) démontrent une efficacité en améliorant les symptômes cognitifs. Plusieurs nouveaux agents cholinergiques deviendront bientôt disponibles pour prescription.³⁹

2.1.1 HYPOTHÈSE CHOLINERGIQUE

La choline-acétyltransférase (ChA) est une enzyme dans les neurones. Elle produit et libère l'acétylcholine (ACh). La ChA catalyse la synthèse de l'ACh à partir d'acétylcoenzyme A et de choline. Des réductions importantes de la ChA sont trouvées même dans les premiers stades de la MA.⁴⁰

L'ACh synaptique est hydrolysée par un groupe d'enzymes, les cholinestérases (ChE), pour former de la choline, qui peut être réutilisée dans la synthèse de l'ACh. Ces enzymes peuvent être schématiquement classés en deux groupes : acétylcholinestérase (AChE ou cholinestérase vraie) et butyrylcholinestérase (BChE ou pseudocholinestérase). L'AChE est principalement retrouvée dans

le tissu nerveux. Elle a été associée à la fonction cognitive et son substrat préféré est l'ACh. De ce fait, elle est actuellement l'enzyme ayant la plus grande pertinence pour la MA.³⁵

La perte de marqueurs cholinergiques neuronaux, spécifiquement la ChA et l'AChE, reste une des plus précoces cascades d'événements connues conduisant à la MA.⁴¹ Le déficit cholinergique est principalement retrouvé dans les aires corticales et sous-corticales (proscencéphale basal, nucleus basalis de Meynert) qui sont particulièrement concernées par la maladie. Ces aires semblent être reliées aux fonctions cognitives et psychomotrices typiquement altérées chez les individus souffrant de la MA, telles que le cortex temporal et l'hippocampe (consolidation de la mémoire et récupération de l'information), le cortex pariétal (orientation locale, praxie, compréhension du langage) et le cortex préfrontal (flexibilité mentale, planification, programmation et intégration de séquences d'action, attention sélective).^{37,40,43}

Il a été prouvé que les niveaux réduits de ChA correspondent avec le nombre de plaques séniles et les changements neurofibrillaires qui sont des modifications neurodégénératives retrouvées typiquement dans la MA.^{3,35,37,40} Cependant, il est important ne pas oublier que le lien précis entre la perte cholinergique et la pathophysiologie de la MA est encore inconnu. De plus, le degré de la perte cholinergique peut varier parmi les individus atteints de la MA et peut même varier chez tout individu donné pendant le cours de la maladie.³⁵

Après un enthousiasme initial face à l'hypothèse cholinergique de la MA, il est devenu clair que plusieurs autres anomalies neurochimiques et structurales contribuent à cette maladie.^{35,37} En particulier, il peut y avoir une diminution prononcée des positions noradrénergiques du noyau du locus coeruleus au cortex cérébral. Néanmoins, bien qu'il ne soit pas un changement pathologique exclusif, le déficit cholinergique représente l'épuisement de transmetteur le plus fréquent et semble être un des premiers événements dans le processus de la maladie.³⁷ En effet, tandis que de multiples déficits de neurotransmetteurs (monoamines, glutamates, acide γ -aminobutyrique [GABA] et plusieurs autres) surviennent également dans la MA, ceux-ci le font toujours en plus du (et non au lieu du) déficit cholinergique.⁴² Ainsi, il reste au centre de la recherche clinique pharmacologique.

Une implication de l'hypothèse cholinergique est que la potentialisation de la fonction cholinergique centrale à l'aide de médicaments cholinomimétiques ou agonistes devrait améliorer le dommage cognitif et comportemental associé à la MA.³⁷ À ce jour, l'hypothèse cholinergique a beaucoup stimulé la recherche. Elle a fourni la direction la plus claire en matière de stratégie de traitement et les plus grandes récompenses dans la recherche de traitements symptomatiques efficaces pour la MA.^{3,43}

2.2 APPROCHES PHARMACOLOGIQUES

Bien que la pathogenèse de la MA ne soit pas pleinement comprise, les connaissances actuelles ont conduit à plusieurs approches pharmacologiques concevables. Une de ces approches implique une amélioration de la fonction cholinergique centrale avec des agents cholinergiques. D'autres approches sont conçues pour traiter les déficits de neurotransmetteurs non cholinergiques impliqués dans la MA, contrecarrer l'atrophie cholinergique par l'emploi de facteur de croissance nerveuse ou d'œstrogènes, limiter les dommages oxydatifs causés par les radicaux libres par l'emploi d'antioxydants ou de piègeurs de radicaux libres ou diminuer l'inflammation par la thérapie avec des AINS.³⁹

Il y a trois approches fondamentales à la thérapie de la MA :

- la thérapie prophylactique (prévention primaire) : la prévention de l'assaut des symptômes en appliquant le traitement à un stade présymptomatique de la maladie;
- la thérapie de stabilisation (prévention secondaire) : le ralentissement du déclin mental en appliquant des thérapies, préférablement à un stade tôt de la maladie, afin de modifier le processus de la maladie;
- la thérapie symptomatique, avec des agents qui améliorent la fonction cognitive ou qui réduisent les symptômes comportementaux. Les exemples de cette approche sont l'emploi de médicaments cholinergiques tels que la tétrahydroaminoacridine (tacrine, THA) afin d'améliorer la fonction cognitive et l'autonomie fonctionnelle, des antidépresseurs pour les symptômes dépressifs, des neuroleptiques afin de contrôler un comportement agressif.^{44,45,46}

2.2.1 THÉRAPIE PROPHYLACTIQUE

Plusieurs médicaments, bien établis et déjà commercialisés, pourraient être utilisés dans la prévention primaire. Ceux-ci sont actuellement sous investigation clinique par l'*Alzheimer's Disease Cooperative Study* (ADCS) du *National Institute on Aging* (NIA) et par le *Women's Health Initiative* (WHI) incluant : les anti-inflammatoires, la vitamine E et les suppléments d'œstrogènes.⁴⁷

2.2.1.1 Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Une évidence épidémiologique soutient l'hypothèse voulant que l'inflammation contribue à la dépopulation neuronique dans la MA.^{7,48} En effet, la théorie que les AINS confèrent une protection contre la MA est soutenue par des études cas-témoins et par une fréquence inopinément faible de la MA chez les individus souffrant de polyarthrite rhumatoïde, une condition traitée avec les AINS comme thérapie de première ligne.^{7,39,43} Cela peut suggérer que les médicaments anti-inflammatoires employés pour traiter la polyarthrite rhumatoïde protègent contre l'expression de la MA. Ainsi, l'emploi d'AINS semble retarder l'expression de la MA.^{7,48}

Les AINS semblent bloquer le processus inflammatoire causé par la formation de plaques d'amyloïde.⁴⁹ Le rôle potentiel des AINS dans la MA est soutenu par les résultats d'un essai clinique contrôlé d'indométhacine.⁵¹ Ces résultats ont démontré une fonction cognitive stable dans le groupe traité avec le médicament et diminuée dans le groupe témoin. De plus, une étude prospective,⁵² basée sur les données collectées dans la *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, a trouvé que les individus prenant un AINS autre que l'acide acétylsalicylique (AAS) avaient un risque diminué de 30 à 60 %.

La colchicine et l'hydroxychloroquine sont également sous investigation. Ces deux médicaments anti-inflammatoires s'accumulent à l'intérieur des cellules mononucléaires inflammatoires et suppriment leur activité. Si les cellules microgliales activées sont importantes dans la maturation des plaques névritiques et/ou dans la sécrétion de neurotoxines, ces médicaments pourraient être prouvés bénéfiques. La colchicine et l'hydroxychloroquine sont capables de pénétrer la barrière hémato-encéphalique dans une certaine proportion.⁴⁸

2.2.1.2 Œstrogènes

Plusieurs anomalies neuro-endocriniennes ont été décrites. Celles-ci incluent les anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire impliquant la corticotrophine, la thyroïdolibérine, l'hormone antidiurétique et l'œstrogène. À ce jour, les tentatives d'augmenter les niveaux d'œstrogènes chez les femmes postménopausiques suivant le diagnostic de la MA n'ont pas été associées à une majoration cognitive significative.⁴³

Les œstrogènes semblent agir comme un facteur de croissance au niveau des neurones cholinergiques. L'œstrogénothérapie, qui est reconnue comme pouvant affecter la fonction cognitive, a été associée à un retard de l'apparition de la maladie et une diminution du risque d'une baisse cognitive dans une étude observationnelle du risque chez les femmes postménopausiques.⁷ En effet, cette études prospective,⁵³ basée sur les données recueillies dans la *Baltimore Longitudinal Study of Aging*, a trouvé que les femmes postménopausiques sous œstrogénothérapie avaient un risque diminué de 54 %.

2.2.2 THÉRAPIE DE STABILISATION

La thérapie de stabilisation représente une approche conceptuelle importante pour traiter la MA. Plusieurs stratégies pour le développement de traitement médicamenteux modifiant la maladie sont maintenant sous investigation.

Les méthodes qui ont été proposées pour ralentir l'évolution de la MA incluent généralement l'altération des procédés de mort neuronale à l'aide d'antioxydants, d'inhibiteurs de la

monoamine-oxydase (MAO), d'anti-inflammatoires, d'œstrogènes, de facteurs neurotrophiques ou des agents cholinergiques.^{39,48}

2.2.2.1 Antioxydants

L'âge est le facteur de risque le plus important de la MA. Si le vieillissement est associé à des dommages dûs aux radicaux libres, il paraît raisonnable de considérer la contribution de ces dommages à la pathophysiologie de la MA. De plus, d'autres facteurs de risque de la MA, tels que le trauma crânien, sont associés à la production de radicaux libres. Il y a une certaine évidence d'une peroxydation lipidique augmentée dans le cerveau de la personne atteinte de la MA.⁴⁸

Cette évidence accumulée est suffisamment forte pour justifier des essais thérapeutiques avec des antioxydants dans la MA. Les antioxydants ayant un potentiel thérapeutique sont la vitamines E, la sélégiline, l'idébénone et le ginkgo biloba.⁴⁸

A) *Vitamine E*

L'alpha-tocophérol (vitamine E) est un piègeur de radicaux libres qui limite la peroxydation lipidique dans les membranes. Il a été démontré bénéfique dans la dégénérescence ischémique de l'hippocampe.⁴⁸

Un essai multicentrique utilisant deux antioxydants a récemment été complété par le consortium ADCS.⁵¹ Cet essai, contrôlé avec placebo et à double insu, a inclus 341 sujets modérément atteints souffrant d'une MA probable et randomisés afin de recevoir soit 1000 UI deux fois par jour de vitamine E, 5 mg deux par jour de sélégiline, les deux ou le placebo sur une période de deux ans. L'analyse primaire a examiné le temps de réalisation d'une des quatre grande étapes liées à l'évolution de la maladie, soit : la mort, le placement en établissement pour personnes âgées, la transition d'une démence modérée à sévère et la perte des AVQ.

Selon les résultats, les traitements de vitamine E et de sélégiline s'équivalaient. Les deux traitements se sont avérés utiles puisqu'ils retardaient l'avènement de grandes étapes. Le bénéfice observé équivalait approximativement à un retard de sept mois dans l'atteinte des grandes étapes désignées. Par contre, il n'y avait aucune évidence d'amélioration de la performance fonctionnelle en comparaison aux niveaux de base mais seulement une diminution de la détérioration fonctionnelle pour le traitement actif en comparaison avec le placebo. Le traitement combiné a été relativement pire que l'un ou l'autre agent pris seul. Cependant, la différence n'était pas statistiquement significative. Malgré l'évidence pour une meilleure capacité fonctionnelle dans les groupes traités en comparaison avec le groupe placebo, tous les groupes ont démontré des taux similaires de détérioration cognitive pendant la période de l'étude.⁵¹

La vitamine E peut être employée chez les individus atteints d'une MA d'intensité modérée dans le but de retarder la progression de la maladie. La vitamine E n'a pas été étudiée dans la MA légère ou sévère. Toutefois, étant donné son manque de toxicité (et les autres bénéfices de santé possibles), certains médecins pourraient aussi bien considérer le médicament chez les individus à ces stades de la maladie.^{7,51}

B) *Sélégiline*

La sélégiline (L-déprényl, Eldepryl, Draxis Health) est un inhibiteur sélectif de la monoamine-oxydase B (MAO-B). Elle est approuvée aux États-Unis et au Canada pour le traitement de la maladie de Parkinson. La sélégiline est approuvée comme un médicament pour la démence dans certains pays européens et est employée par certains cliniciens américains et canadiens pour cette indication.

Des effets positifs sur la fonction cognitive et le comportement ont été démontrés dans plusieurs petits essais.⁴⁵ Par contre, son potentiel pour la stimulation cognitive symptomatique semble très limité et l'approche majeure de la recherche a été d'aborder les bénéfices à long terme du traitement.^{43,44}

Il y a un accroissement marqué de l'activité de la MAO-B dans les astrocytes du cerveau de l'individu souffrant de la MA. Cet accroissement semble être associé à une production augmentée de radicaux libres. De ce fait, il a été proposé qu'une administration chronique d'IMAO-B réduirait la concentration de radicaux libres et d'autres neurotoxines.^{7,39,48} Cet intérêt est augmenté par l'évidence récente du rôle des radicaux libres dans l'agrégation et la toxicité de l'amyloïde.⁴⁵ Il a été suggéré qu'une administration chronique de sélégiline pourrait empêcher ou retarder la dégénérescence des systèmes vulnérables à l'oxydation des neurotoxines exogènes, bien que, à cause de ses effets sur le métabolisme de la catécholamine, elle pourrait aussi agir différemment.^{7,39,48}

L'efficacité de la sélégiline quant au retardement de l'évolution de la MA modérée a été confirmée dans l'essai des antioxydants de l'ADCS⁵¹. Malgré des données limitées concernant le rôle de la sélégiline dans les autres stades de la MA, il est possible qu'elle offre un bénéfice aux individus plus légèrement ou sévèrement atteints. La dose standard de sélégiline pour la démence est de 5 à 10 mg par jour. Les données d'efficacité rapportées ci-haut sont pour une dose de 10 mg par jour.⁷

C) *Idébénone*

L'idébénone est un dérivé benzoquinone qui est structuralement lié à l'ubiquinone, un composant de la chaîne respiratoire. Bien que son mécanisme d'action précis soit inconnu, les études précliniques

suggèrent qu'il semble exercer des propriétés cytoprotectrices en agissant comme un piègeur de radicaux libres. En outre, il paraît aussi améliorer le métabolisme cérébral, corriger les défauts de neurotransmetteurs et faciliter la mémoire ainsi que l'apprentissage.^{54,55}

L'idébénone semble améliorer la fonction cognitive et le comportement des individus souffrant d'une MA légère à modérée. Dans deux grands essais cliniques à double aveugle et contrôlés avec placebo,^{54,55} 270 ou 360 mg d'idébénone par jour, pour une période allant jusqu'à 12 mois, produisait une amélioration moyenne de 1,6 à 3,9 points dans le score total de l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) comparativement au placebo. Après 12 mois de traitement, les améliorations sur l'ADAS comparativement aux niveaux de base étaient de 10,3 % avec le placebo, 14,7 % avec 270 mg d'idébénone par jour et 19,6 % avec 360 mg d'idébénone par jour. Trente-quatre pour cent des sujets traités avec 360 mg d'idébénone par jour étaient jugés s'être améliorés lorsqu'évalués selon les mesures d'efficacité cognitives, comportementales et l'évaluation globale de changement clinique. Notamment, les sujets ayant un degré moindre de dommage cognitif (score ADAS <20) paraissent être moins vraisemblables de bénéficier d'un traitement avec l'idébénone. L'idébénone était bien toléré et aucun changement significatif au niveau des signes vitaux ou des valeurs de laboratoire n'a été rapporté.

D) *Ginkgo biloba*

EGb 761, un extrait du *Ginkgo biloba*, est l'un des extraits de plantes les plus populaires utilisés en Europe afin d'alléger les symptômes associés à une gamme de désordres cognitifs. Il a récemment été approuvé en Allemagne dans le traitement de la démence.⁵⁶

Le mécanisme d'action de EGb 761 au niveau du SNC est seulement compris partiellement. Toutefois, les principaux effets semblent être reliés à ses propriétés antioxydantes. Ces propriétés nécessitent l'action synergique des flavonoïdes, des terpénoïdes et des acides organiques, principaux constituants de EGb 761. Ces composés agissent comme piègeurs de radicaux libres à divers degrés.⁵⁶

Un essai clinique d'une durée de 52 semaines a comparé les effets de EGb 761 (120 mg par jour) avec un placebo dans un échantillon multicentrique de sujets souffrant d'une atteinte cognitive légère à modérément sévère.⁵⁶ EGb 761 a été sûr d'emploi. Il semble être capable de stabiliser et, chez un nombre substantiel de cas, d'améliorer la performance cognitive et le comportement des individus atteints de démence pendant six à douze mois. Bien que modestes, les changements induits par EGb 761 étaient objectivement mesurés par l'*Alzheimer's Disease Assessment Scale - Cognitive Subscale* (ADAS-Cog) et étaient de magnitudes suffisantes pour être reconnus par les aidants naturels.

2.2.2.2 Facteurs neurotrophiques

Les neurones nécessitent des facteurs neurotrophiques pour leur développement et leur survie. En l'absence de tels facteurs, la mort cellulaire programmée (apoptose) survient. Il est donc naturel de considérer que l'insuffisance de facteurs neurotrophiques pourrait contribuer à la dégénérescence neuronale prématurée dans la MA.⁴⁸

Les facteurs neurotrophiques, tels que le facteur de croissance nerveuse, peuvent jouer un rôle important dans la réparation du SNC. Le facteur de croissance nerveuse, administré de façon intraventriculaire, peut considérablement empêcher la dégénérescence rétrograde des neurones cholinergiques. Des données venant de primates suggèrent que les facteurs neurotrophiques peuvent empêcher la progression des dommages et améliorer la fonction cognitive.^{44,48}

Cependant, il y a un certain nombre d'obstacles à l'emploi thérapeutique de facteurs neurotrophiques. Entre autres, il y a la livraison aux régions appropriées du cerveau et les effets adverses (toxicité systémique, prolifération délétère du tissu neuroglial). Le facteur de croissance nerveuse administré de façon systématique ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique. L'administration intraventriculaire est faisable mais nécessite l'implantation chirurgicale d'un système de livraison et porte un risque d'infection sérieuse. Les méthodes de thérapie géniques, ayant pour but d'avoir une sécrétion chronique de facteur de croissance nerveuse par des cellules génétiquement modifiées dans le cerveau, sont sous investigation. Celles-ci nécessitent également une craniotomie.^{45,48}

Le cérébrolysin est actuellement à l'essai dans le traitement de la MA. On le croit capable de mimer un facteur de croissance survenant naturellement, générant ou soutenant ainsi la croissance des cellules du cerveau. Il est administré par la voie intraveineuse.

2.2.2.3 Agents cholinergiques

Une analyse récente des données cliniques suggère que l'effet le plus saillant des IChE est la stabilisation de la fonction cognitive des sujets traités comparativement à ceux sous placebo.⁵⁷ En effet, la détérioration cognitive semble également être ralentie par l'emploi d'IChE. Ainsi, ils peuvent avoir, entre autres, des effets neuroprotecteurs.³⁹

Une évidence clinique modeste de neuroprotection a été suggérée suivant des données sur des sujets atteints de la MA traités avec THA et qui ont été suivis sur une période d'au moins 2 ans suivant la fin d'un essai à double insu de 30 semaines.⁵⁸ Le temps précédent le placement en établissement pour personnes âgées a été plus long pour les sujets maintenus sur des doses thérapeutiques plus élevées de THA comparativement à ceux ayant reçu une faible dose de THA.

De plus, les sujets ayant reçu une dose élevée sur une longue période ont eu tendance à survivre plus longtemps.^{11,18}

Ces résultats suggèrent que certains IChE peuvent avoir des effets pharmacologiques autres que l'inhibition de la ChE. L'explication la plus vraisemblable, basée sur les données expérimentales, est un effet sur le métabolisme et la sécrétion du précurseur de la protéine amyloïde.⁵⁷

2.2.3 THÉRAPIE SYMPTOMATIQUE

La thérapie des symptômes comportementaux, bien qu'étant une composante essentielle du traitement de la MA, ne sera pas discutée. En effet, les détails de cette thérapie sont au-delà de l'étendue de ce mémoire. Ainsi, seule la thérapie symptomatique avec des agents améliorant la fonction cognitive sera discutée.

De plus, une attention toute particulière sera portée aux IChE puisque seule cette classe a su démontrer une certaine efficacité et a obtenu les résultats cliniques nécessaires pour l'approbation par les autorités réglementaires dans le traitement symptomatique de la MA.

Les trois grandes catégories d'agents pharmacologiques pour la majoration cognitive incluent :

- les agents cholinergiques;
- les nootropiques;
- divers agents agissant sur les sites catécholaminergiques, peptidergiques, aminergiques ou des sites inconnus.⁴⁴

2.2.3.1 Agents cholinergiques

Les agents cholinergiques sont actuellement les plus prometteurs et les plus fréquemment utilisés dans le traitement expérimental du dommage cognitif associé à la MA. Le raisonnement derrière l'emploi de ces médicaments est l'hypothèse cholinergique. Cette hypothèse établit une association entre la détérioration cognitive et la perte de cellules cholinergiques dans le cortex et dans d'autres aires du cerveau d'individus souffrant de la MA.³⁹

En théorie, six classes de médicaments cholinomimétiques pourraient s'avérer utiles :

- les IChE, qui augmentent le niveau synaptique d'ACh en retardant son hydrolyse;
- les précurseurs de l'ACh (tels que la phosphatidylcholine), qui pourraient améliorer la disponibilité de la choline;
- les libérateurs de l'ACh, qui devraient faciliter la libération de l'ACh des terminaisons présynaptiques, activant de ce fait PIP₂ (le deuxième messager de l'hydrolyse);

- les agonistes des récepteurs muscariniques M_1 et M_3 , qui miment l'ACh au niveau des récepteurs des terminaisons;
- les antagonistes des récepteurs muscariniques M_2 (les M_2 sont généralement présynaptiques et jouent un rôle en contrôlant la libération de l'ACh par une rétroaction négative);
- les agonistes nicotiques ou les substances ayant des effets nicotiques, qui devraient aussi favoriser la libération de l'ACh.^{44,59}

2.2.3.1.1 Inhibiteurs de la cholinestérase

Les IChE inhibent la dégradation de l'ACh. Ceci résulte en une plus grande disponibilité de l'ACh aux sites récepteurs. Ils augmentent le temps de résidence intrasynaptique de l'ACh et permettent une plus grande diffusion de l'ACh depuis la libération vésiculaire. En plus, ils augmentent la possibilité d'interactions entre les récepteurs et les transmetteurs et d'une génération fructueuse d'un potentiel d'action postsynaptique. Cependant, ce mécanisme d'action pourrait ne pas être le seul mécanisme puisque certains neurones survivants dans la MA n'ont pas ou peu d'AChE. En effet, les IChE conduisent à une activation indirecte des récepteurs muscariniques et nicotiques. Finalement, il y a une certaine évidence récente voulant que certains IChE puissent aussi avoir des effets directs sur le traitement des peptides, les récepteurs de neurotransmetteurs et les canaux ioniques. Ces mécanismes ne sont d'ailleurs pas encore bien compris.^{35,43,59}

Une importante différence pharmacologique entre les différents IChE est leur spécificité au substrat et combien de temps prend la forme active de la ChE pour être régénérée.³⁵ En effet, la première génération d'IChE (physostigmine, THA) inhibe de façon non spécifique l'AChE, la BChE et les autres ChE périphériques.³⁹ Cependant, les IChE de deuxième génération (donépézil [E-2020], eptastigmine, galanthamine, métrifonate, rivastigmine [ENA-713]) sont caractérisés par une haute pénétration de la barrière hémato-encéphalique, une inhibition puissante, longue et sélective de l'AChE et par peu d'effets secondaires cholinergiques périphériques.^{60,61}

Sur la base de mécanismes d'inhibition différents, les composés peuvent être partagés en trois classes principales :

- les inhibiteurs réversibles (amines tertiaires et quaternaires);
- les inhibiteurs pseudo-irréversibles (carbammates);
- les inhibiteurs irréversibles (composés organophosphorés).^{60,62}

Les organophosphates interagissent avec l'enzyme en formant un lien covalent avec la sérine du site catalytique. Ceci résulte en un complexe enzyme-inhibiteur extrêmement stable (inhibition irréversible). Le métrifonate, un médicament actuellement sous investigation clinique, appartient indirectement à cette classe d'IChE. Ce composé est transformé en dichlorvos de façon non

enzymatique. Le dichlorvos est un organophosphoré actif inhibant irréversiblement l'ACHé. L'assaut d'inhibition est rapide (minutes) et la durée d'inhibition est de plus de six heures.⁶²

Les inhibiteurs de type carbamate, tels ENA-713, miment le substrat en formant avec l'enzyme un complexe carbamyle au lieu d'un complexe acyle. L'hydrolyse du complexe carbamyle est considérablement plus lente que celle du complexe acyle. La séquestration de l'ACHé dans sa forme carbamyle empêche encore davantage l'hydrolyse de l'ACh et ce, pour une période de temps prolongée. *In vivo*, ce temps est de plusieurs heures.⁶²

Le mécanisme d'inhibition de l'ACHé des deux amines tertiaires (THA et E-2020) est complètement distinct. Les expérimentations cinétiques enzymatiques ont attribué un soi-disant type linéaire mixte d'inhibition à ces deux médicaments, comprenant l'inhibition compétitive et non compétitive.⁶²

Les effets adverses associés aux IChE sont reliés à leurs mécanismes d'action, leurs propriétés métaboliques et à leurs sites préférentiels d'action. Le potentiel pour la toxicité organique est dû à la présence de métabolites actifs et est déterminé par le mécanisme d'action du médicament. Les effets cholinergiques périphériques peuvent être minimisés par l'emploi d'inhibiteurs sélectifs au cerveau.⁶² Heureusement, ces effets secondaires sont dépendants de la dose et montrent une tolérance rapide.³

Les hétérogénéités clinique et biologique de la MA entraînent des réponses hétérogènes aux IChE et peuvent être une explication partielle pour l'efficacité modeste de ces agents. En outre, les IChE sont assez fréquemment sous-dosés à cause de leurs pharmacocinétiques et de leurs pharmacodynamiques variables ainsi que de leurs effets cholinergiques périphériques. Il semble aussi avoir une fenêtre thérapeutique (ou une relation curviligne) dans laquelle l'effet de ces agents semble être fortement relié à la quantité d'inhibition de la ChE qui est réalisée.³⁹

Certaines caractéristiques biologiques, cliniques et démographiques des individus pourraient potentiellement être utiles afin de prédire la réponse au traitement. Les caractéristiques démographiques, telles que l'âge, le sexe et l'origine ethnique, ne semblent pas être très significatives quant à la prédiction de la réponse. Cependant, les femmes recevant une œstrogénothérapie de remplacement peuvent mieux répondre aux IChE. Les caractéristiques cliniques qui devraient être évaluées afin d'essayer de prédire la réponse incluent la sévérité de la démence, les symptômes comportementaux, les aspects cognitifs et le sous-type de démence. Les facteurs les plus significatifs afin d'obtenir une réponse thérapeutique avec les IChE semblent inclure des dosages suffisants, des concentrations plasmatiques du médicament et l'étendue de l'inhibition de la ChE.³⁹

A) *Physostigmine*

La physostigmine (Synapton, Forest Laboratories), un produit naturel de la graine de calabar, est un IChE de première génération. Elle est active au niveau du SNC et possède une activité d'inhibition réversible et non spécifique, puisqu'elle inhibe l'ACHé et la BChE.⁶²⁻⁶⁴

Des variations interindividuelles considérables ont été rapportées quant à la biodisponibilité, à la clairance et au volume de distribution de la physostigmine. Ces variations ont conduit à des concentrations sanguines et à une activité d'inhibition de la ChE disparates chez des sujets traités de façon identique. Un échec dans la réalisation d'un état stationnaire de la concentration plasmatique de physostigmine ou dans la considération des différences cinétiques individuelles peut avoir réduit l'efficacité du médicament dans les premiers essais cliniques.^{62,63}

En effet, l'efficacité de la physostigmine a été limitée par la force et la rapidité de son métabolisme hépatique ainsi que par sa demi-vie d'élimination d'approximativement 20 à 30 minutes.^{62,63} Une formulation à libération contrôlée de salicylate de physostigmine (permettant une concentration sanguine soutenue et une administration biquotidienne) est présentement développée.⁶⁵

La capacité de la physostigmine d'améliorer les dommages cognitifs de la MA a été étudiée considérablement. Une limitation antérieure à l'emploi de la physostigmine était son administration par la voie intraveineuse ou sous-cutanée. Cependant, une forme orale est maintenant disponible pour les besoins de la recherche et des essais cliniques préliminaires indiquent que certains individus montrent une amélioration significative de la performance. En effet, il semble qu'environ un tiers des individus traités avec la forme orale de la physostigmine démontre une amélioration cliniquement significative, un tiers une amélioration marginale et un tiers une amélioration inconsistante ou aucune amélioration.⁶²⁻⁶⁵

La physostigmine semble améliorer les aptitudes de construction et diminuer le nombre d'erreurs d'intrusion sur les tâches de rappel. Les essais cliniques notant une certaine efficacité incluaient généralement une phase de recherche de la dose et une participation souvent limitée à des individus ayant une dose optimale de façon évidente. Les essais utilisant des doses fixes ont généralement amené des résultats négatifs. L'administration parentérale (incluant la voie transdermique) a également amené des résultats variables. Les améliorations cognitives, lorsque trouvées, étaient de petites à modérées et étaient accompagnées par des effets adverses qui limitaient l'emploi de doses plus élevées.^{62,63}

Un essai clinique multicentrique, ayant comme objectif l'évaluation de l'efficacité de la formulation à libération contrôlée de salicylate de physostigmine, a inclus 1111 sujets atteints d'une MA légère à modérée.⁶⁵ Pendant le titrage de la dose, les sujets recevaient soit 18 mg, 24 mg ou 30 mg de

physostigmine par jour ou le placebo. Après une période sans traitement de 2 semaines, 366 sujets ayant une amélioration putative ont été inclus dans un essai à double insu d'une durée de 6 semaines. Ces sujets ont été randomisés afin de recevoir soit le placebo ou leur meilleure dose de physostigmine. À la fin de la phase à double insu d'une durée de 6 semaines, les groupes ont démontré une différence d'approximativement 1,75 point sur l'ADAS-Cog et de 0,26 point sur l'évaluation globale de changement clinique. Cette différence était en faveur de la physostigmine.

La physostigmine a une faible incidence d'élévation de la concentration des enzymes hépatiques. Cependant, elle a une incidence élevée d'effets aderses gastro-intestinaux, particulièrement les nausées, les vomissements, la diarrhée et l'anorexie.⁶²⁻⁶⁵

B) Tacrine

La tétrahydroaminoacridine (Tacrine, THA, Cognex, Warner-Lambert) est un IChE de première génération. Elle est une aminoacridine avec une activité d'inhibition réversible et non spécifique puisqu'elle inhibe l'AChE, la BChE et les autres ChE.^{6,39}

Cognex est disponible depuis 1993 pour le traitement palliatif de la démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée. La THA est le premier médicament contre la démence à être approuvé par les autorités réglementaires de plusieurs pays. Elle a été approuvée par la FDA des États-Unis et est actuellement disponible au Canada auprès de la Direction générale de la protection de la santé sur le Programme d'accès spécial de la Direction des produits thérapeutiques.⁴³ La THA est l'IChE qui a reçu le plus d'attention et qui a été le plus étudié.

La THA inhibe les ChE plasmatique et tissulaire avec une plus haute affinité pour la BChE que pour l'AChE. Elle agit vraisemblablement en augmentant la disponibilité de l'ACh intrasynaptique dans le cerveau des individus souffrant de la MA. Cependant, la THA peut aussi avoir des effets directs sur les récepteurs cholinergiques, la synthèse et la libération de l'ACh et des autres neurotransmetteurs, les canaux ioniques sodiques et potassiques ainsi que d'autres effets. Le lien entre ces effets et les bénéfices observés dans la MA est inconnu.^{7,35,37}

La THA est une aminoacridine active centralement et en périphérie. Elle est caractérisée par une absorption variable, une distribution extensive et une bonne pénétration dans le SNC. Sa pharmacocinétique est non linéaire aux doses thérapeutiques et elle a un degré d'activité hautement dose-dépendant.³⁹ La THA est rapidement absorbée et éliminée par le foie par un métabolisme de premier passage. La concentration maximum survient en une heure et elle a une durée d'action de quatre à six heures. Il y a une certaine évidence pour une sécrétion directe biliaire et intestinale de la THA et de ces métabolites. Au moins trois métabolites résultent de la transformation hépatique par le système cytochrome P450 (essentiellement par l'isoenzyme CYP 1A2). Le

principal métabolite est le 1-OH (+) énantiomère. Les autres métabolites sont hydroxy-2 tacrine et hydroxy-4 tacrine. Les métabolites hydroxy sont des IChE considérablement plus faibles que la THA.³⁸

La courte (mais hautement variable) demi-vie d'élimination de la THA est prolongée avec des doses plus élevées et multiples. La biodisponibilité ne serait pas proportionnelle à la dose. La THA est rapidement absorbée dans le cerveau. Elle est retrouvée au cortex, à l'hippocampe, au thalamus et au striatum. Toutefois, sa diffusion ne correspond pas à la diffusion de l'AChE. Il y a une concentration dix fois plus élevée de THA dans le cerveau que dans le plasma.³⁸

Les meilleures études documentées sur l'efficacité clinique des IChE dans la MA sont reliées à l'effet de l'administration de la THA sur des périodes allant jusqu'à 30 semaines. Six essais importants à double insu et contrôlés avec placebo, utilisant des méthodes similaires d'évaluation de la fonction cognitive chez un total de 1905 sujets, ont été exécutés entre 1990 et 1994.⁶⁶⁻⁷¹

De façon générale, ces essais cliniques ont régulièrement obtenu des différences entre la THA et le placebo. Les périodes d'étude varient de 6 à 30 semaines. Approximativement 30 à 40 % des sujets prenant de la THA et qui ont été capables de compléter les essais ont montré des améliorations modestes dans les mesures fonctionnelles et cognitives comparativement à jusqu'à 10 % de ceux prenant le placebo. Une amélioration modeste dans ces essais correspond au maintien ou à une amélioration cliniquement observable comparativement au placebo. Cette amélioration représentait en moyenne six mois de détérioration.^{6,7,37} En effet, la détérioration mentale a été arrêtée de 2 à 12 mois selon le MMSE et de 5 à 6 mois selon l'ADAS-Cog.^{60,61} Environ 60 % seulement des sujets ont complété les essais et ce, même aux doses modérées.^{6,7,37}

La réponse semble être reliée à la dose (du moins dans le plus grand essai clinique⁷¹). Dans cet essai,⁷¹ les sujets qui pouvaient tolérer de 120 mg à 160 mg par jour étaient plus vraisemblables de répondre.^{6,7,37} L'essai en groupes parallèles d'une durée de 30 semaines a randomisé 663 patients en quatre bras soit : 80 mg, 120 mg ou 160 mg de THA par jour ou le placebo.⁷¹ Parmi les sujets qui ont fructueusement été capables de compléter les 30 semaines de traitement, les doses de 120 mg et de 160 mg de THA par jour ont été supérieures au placebo en améliorant la performance sur l'ADAS-Cog et sur l'évaluation globale de changement clinique. Cependant, il y avait un taux d'abandon de 58 %. Donc, plus de la moitié des sujets n'ont pas atteint leur dose d'étude. Parmi le sous-ensemble de sujets ayant toléré le titrage aux doses plus élevées (160 mg par jour), 42 % ont été estimés s'être améliorés. Cependant, seulement un sujet sur quatre peut tolérer le titrage forcé à la dose la plus élevée. En plus, seulement près de un sujet sur huit commençant le traitement médicamenteux reçoit réellement le plein bénéfice de la dose la plus élevée.^{35,39}

La question la plus importante provenant des essais contrôlés de THA est de savoir si les effets aigus et symptomatiques observés avec le traitement médicamenteux sur 30 semaines se traduisent en des effets sur les grandes étapes de l'histoire naturelle de la MA (telles que le placement en établissement pour personnes âgées et la mortalité).⁷³

Environ 80 % des sujets tolérant les doses les plus élevées sont capables de continuer à cette dose pendant deux ans. De plus, le bénéfice initial semble être soutenu. Une étude observationnelle⁵⁸ a suivi sur une période de deux ans les sujets originaux de l'essai d'une durée de 30 semaines.⁷¹ Cette étude suggère que l'emploi continu de THA avec des doses au-dessus de 120 mg par jour serait associé à un retard du placement en établissement pour personnes âgées. Les sujets avec des doses au-dessus de 120 mg par jour sont restés dans la communauté près de 400 jours de plus que ceux ayant reçu 80 mg ou moins par jour. Ces données rétrospectives semblent soutenir la supériorité des doses plus élevées de THA sur une des étapes importantes de la maladie.^{35,72}

Les effets secondaires associés à un excès cholinergique sont communs. Les nausées, les vomissements, les selles molles, la transpiration augmentée et la bradycardie surviennent habituellement tôt après l'initiation de la thérapie. Cependant, ils tendent à être légers ou modérés. Les taux observés sont de l'ordre de 10 à 20 % des sujets. En général, les effets cholinergiques tendent à diminuer après deux à quatre jours.⁷ Au besoin, ces effets secondaires reliés à la dose peuvent être généralement contrôlés par une modification du dosage.^{37,38} Un surdosage peut produire une crise cholinergique pouvant conduire à une dépression respiratoire et à la mort.³⁵

L'hépatotoxicité est l'effet adverse le plus fréquemment associé à la THA. Celle-ci survient chez approximativement 25 à 29 % des patients. Cette atteinte cytolytique est caractérisée par une élévation des aminotransférases incluant l'alanine-aminotransférase (ALT) et l'aspartate-aminotransférase (AST). La grandeur de l'élévation de l'ALT correspond à l'étendue de l'atteinte hépatique.^{6,7,38} Les sujets peuvent développer une élévation significative (trois fois la limite supérieure de la normale) mais réversible et asymptomatique des niveaux d'enzymes hépatiques. Cinq à dix pour cent des sujets doivent arrêter le traitement médicamenteux suite à une élévation plus élevée (dix fois la limite supérieure de la normale).^{6,7} L'élévation des transaminases tend à survenir entre la cinquième et la septième semaine de traitement. Plus de 90 % de toutes les élévations de transaminases surviennent dans les 12 premières semaines de traitement. Cette élévation tend à être transitoire, revenant à la normale après plusieurs semaines.^{38,39} Environ 80 % des sujets développant initialement une élévation des niveaux d'enzymes hépatiques peuvent avoir le médicament fructueusement réintroduit.^{6,7} L'hépatotoxicité est plus commune chez les femmes.^{6,7,37,38} L'hépatotoxicité semble être associée à la portion aminoacridine de la molécule et les IChE sans cette structure semblent ne pas causer d'élévations des enzymes hépatiques.⁷³ Approximativement 20 % des sujets ne peuvent pas tolérer la THA dû aux effets symptomatiques.³⁷

La THA a une large gamme de doses thérapeutique (allant de 80 mg à 160 mg par jour) et nécessite actuellement un schéma posologique prolongé.³⁹ La dose initiale est actuellement de 10 mg quatre fois par jour. La dose peut être augmentée de 10 mg quatre fois par jour (40 mg par jour) à toutes les six semaines jusqu'à une dose maximale de 40 mg quatre fois par jour. La dose maximale tolérée devrait être administrée puisque l'amélioration cognitive est plus susceptible de survenir aux doses plus élevées. Les doses efficaces de THA sont clairement au-dessus de 120 mg par jour.³⁸ À cause de l'hépatotoxicité, le niveau de base de l'ALT des sujets devrait être mesuré avant que le traitement ne soit commencé.^{7,35} Les sujets ayant une élévation du niveau d'ALT ne devraient pas recevoir le médicament. Une fois que le médicament est commencé, l'ALT devrait être mesurée à chaque deux semaines pour approximativement trois mois et ce, après chaque augmentation de la dose. Une fois que la dose a été stable pour trois mois, l'ALT peut être mesurée à tous les trois mois. Si le niveau d'ALT est trois à cinq fois la limite supérieure de la normale, la dose devrait être diminuée à la dose antérieure. S'il est cinq à dix fois la limite supérieure de la normale, le médicament devrait être interrompu temporairement. La réintroduction du médicament ne devrait être considérée qu'après que le niveau d'ALT soit retourné au niveau de base. Si le niveau d'ALT est plus que dix fois la limite supérieure de la normale, le médicament devrait être discontinué.^{6,7,38,60,74}

C) *Donépézil*

Le donépézil (E-2020, Aricept, Eisai Co., Pfizer [licencié]) est un IChE de deuxième génération. Il est un dérivé pipéridine et un inhibiteur hautement spécifique et réversible de l'enzyme AChE.

E-2020 est le premier médicament contre la démence à être approuvé par les autorités réglementaires canadiennes. Commercialisé par Pfizer depuis septembre 1997, Aricept est indiqué pour le traitement symptomatique des individus atteints d'une démence de type Alzheimer légère à modérée.

E-2020 est spécifique à l'AChE du cerveau avec très peu (voir même aucun effet) sur la BChE périphérique.^{39,59} Tout comme la THA, il démontre une activité dépendante de la dose. Cependant, E-2020 a une durée d'action prohibitive plus longue et une plus grande spécificité pour les tissus du cerveau.^{6,7,35,39} Il ne contient pas le groupe acridine qui a été relié à l'hépatotoxicité.³⁵

Contrairement à la THA, la pharmacocinétique du E-2020 est linéaire aux doses thérapeutiques. Théoriquement, cela fournit une prédictibilité de la dose. Un bénéfice de sa pharmacocinétique est que le médicament s'accumule à la même vitesse chez les individus et que ses niveaux sériques ne devraient pas fluctuer. La vitesse d'élimination relativement lente du médicament et sa demi-vie d'élimination de 70 heures permettent une seule administration quotidienne.^{35,39}

L'efficacité du E-2020 a été rapportée dans trois essais cliniques.^{75,76,77} Un essai en groupes parallèles, à double insu et d'une durée de douze semaines,⁷⁵ a inclus 160 sujets souffrant d'une MA légère à modérée. Ces sujets ont été randomisés afin de recevoir soit le placebo, 1 mg, 3 mg ou 5 mg de E-2020 par jour. De modestes améliorations dans les résultats des tests neuropsychologiques et dans les évaluations globales de changement clinique ont été rapportées pour les doses plus élevées. Dans un autre essai en groupes parallèles, à double insu et d'une durée de douze semaines,⁷⁶ approximativement 450 sujets ont été randomisés afin de recevoir soit le placebo, 5 mg ou 10 mg de E-2020 par jour. Un troisième essai,⁷⁷ celui-ci d'une durée de 24 semaines, a impliqué 473 sujets randomisés afin de recevoir soit le placebo, 5 mg ou 10 mg de E-2020 par jour. Dans ces deux derniers essais,^{76,77} les groupes traités ont démontré de modestes améliorations dans les tests neuropsychologiques et l'évaluation globale de changement clinique. La dose de 10 mg tendait à produire une réponse au traitement relativement plus grande.^{6,7,35}

Les sujets ayant interrompu E-2020 après 12 à 24 semaines de traitement sont revenus au niveau cognitif des sujets sous placebo après 3 à 6 semaines. Selon les résultats d'une étude de suivi d'une durée de deux ans,⁷⁸ les sujets ayant continué avec des doses de 5 mg de E-2020 ou plus par jour ont maintenu leur performance au même niveau ou à un niveau supérieur au niveau de base pour une moyenne de 40 semaines. De plus, ils ont moins détérioré comparativement à un groupe historique de comparaison.⁷⁸ Aucun essai randomisé ou étude observationnelle contrôlée n'a été exécuté afin d'évaluer si E-2020 retarde le placement en établissement pour personnes âgées ou modifie le cours de la maladie.

De façon générale, E-2020 a été relativement bien toléré. Le taux de sortie d'essai attribuable à un événement adverse pour le groupe recevant 5 mg (5 %) a été le même que pour celui recevant le placebo. Le taux d'abandon dû aux événements adverses parmi les sujets prenant 10 mg a été légèrement plus élevé (13 %). Par contre, ces essais ont employé un schéma de titrage plus rapide. Effectivement, ils n'ont pas permis quatre semaines entre le début du traitement (5 mg de E-2020 par jour) et l'augmentation de la dose à 10 mg par jour.^{35,76,77}

Il n'y avait pas de différences cliniquement significatives dans les tests de la fonction hépatique entre les sujets recevant E-2020 ou le placebo. Le contrôle des niveaux d'ALT et d'AST n'est donc pas nécessaire. Les nausées, la diarrhée et les vomissements sont parmi les événements adverses les plus communs. Ceux-ci surviennent habituellement tôt après l'initiation de la thérapie. Ils sont habituellement légers et peuvent se résoudre avec la continuation du traitement.³⁵ Si elle est augmentée trop rapidement, la dose de 10 mg par jour est plus susceptible de causer des effets adverses cholinergiques. De tels effets peuvent empirer le comportement.^{6,7,35} Un surdosage peut produire une crise cholinergique conduisant à une dépression respiratoire et à la mort.³⁵

La dose initiale recommandée est de 5 mg une fois par jour (au coucher) et peut être augmentée à 10 mg après un minimum de quatre semaines. Une période d'attente de quatre à six semaines avant l'augmentation de la dose est suggérée afin de minimiser l'incidence des effets secondaires cholinergiques associés à la dose la plus élevée.^{6,7,35} Les deux doses sont efficaces en comparaison au placebo. Par contre, la dose la plus élevée devrait être employée (si tolérée) puisqu'elle est associée à une plus grande efficacité.⁷

D) *Rivastigmine*

La rivastigmine (ENA 713, Exelon, Novartis) est un IChE de type carbamate produisant une inhibition pseudo-irréversible.

ENA-713 est caractérisée par sa liaison relativement sélective avec l'AChE corticale et hippocampale.^{35,39,62,79} Elle est absorbée rapidement et complètement. ENA-73 est faiblement liée aux protéines plasmatiques et est éliminée sans interaction avec les isoenzymes du cytochrome P450.⁷⁹ Cependant, les carbamates sont décomposés par leur action au niveau de l'AChE. Pour ENA-713, c'est presque la seule voie métabolique par laquelle le médicament est dégradé. Le principal métabolite est un dérivé phénolique. Ce produit enzymatique de clivage est rapidement éliminé par le rein suivant la conjugaison de sulfate.^{62,79}

Une dose orale de 3 mg diminue l'activité de l'AChE du liquide céphalo-rachidien d'approximativement 40 %. L'activité enzymatique revient au niveau de base après approximativement neuf heures. Cette même dose est associée à une inhibition minime (environ dix pour cent) de la BChE.⁷⁹

Un essai multicentrique à double insu et d'une durée de 26 semaines⁸⁰ a démontré que ENA-713 (6 à 12 mg par jour) était supérieure au placebo dans les évaluations cognitives et globales.³⁵ ENA-713 montre également une activité dépendante de la dose. Les doses les plus élevées sont généralement associées à une meilleure amélioration et des effets secondaires cholinergiques.^{39,80}

Le taux d'abandons dû aux événements adverses a été très bas (inférieur à 15 %). Les nausées, les vomissements, les étourdissements et la diarrhée ont été les événements adverses les plus fréquemment rapportés. Aucun signe de changement de la tension artérielle, du rythme cardiaque ou des indices hépatique, rénal, hématologique ou urinaire n'a été détecté.^{79,80}

Les doses allant de 6 mg à 12 mg de ENA-713 par jour ont démontré une certaine efficacité dans les essais cliniques de premières phases. La dose quotidienne doit être donnée en doses fractionnées (deux fois par jour).^{79,80}

E) Métrifonate

Le métrifonate (Bayer) a été introduit en médecine (1962) comme un anthelminthique. Il a longtemps été utilisé dans le traitement de la schistosomiase et ce, principalement dans les pays en voie de développement.^{35,39} Le métrifonate est un IChE de deuxième génération. Il est unique dans cette classe thérapeutique puisqu'il agit comme un promédicament pour un puissant métabolite actif.

Le métrifonate est un promédicament avec une pharmacocinétique linéaire qui est transformé de façon non enzymatique en dichlorvos. Le dichlorvos est un IChE organophosphoré agissant comme un inhibiteur non sélectif de l'AChE et du BChE. Ceci amène une réduction sans à-coup de l'activité cinétique de la ChE. Cette réduction est mieux tolérée qu'une inhibition abrupte. L'inhibition de l'enzyme est relativement de longue durée (demi-vie de récupération de 52 jours) lorsque comparée à THA ou à E-2020.^{35,39}

La réponse clinique dans la MA a été associée à des niveaux d'inhibition de la ChE plutôt qu'à la concentration du médicament. Approximativement deux pour cent de la concentration maximale du médicament actif atteint le SNC. Ceci suggère une barrière hémato-encéphalique considérable pour le médicament et/ou un métabolisme rapide ne permettant pas l'accumulation d'une concentration élevée au niveau du SNC.³⁹

Deux essais cliniques importants à double insu et contrôlés avec placebo ont été exécutés.^{81,82} Un essai en groupes parallèles d'une durée de 12 semaines⁸¹ a inclus 480 sujets souffrant d'une MA légère à modérée. Ces sujets ont été randomisés afin de recevoir soit le placebo ou 10 mg à 20 mg, 15 mg à 25 mg ou 30 mg à 60 mg de métrifonate par jour. Le deuxième essai, celui-ci d'une durée de 26 semaines,⁸² a inclus 408 sujets. Ceux-ci ont été randomisés afin de recevoir soit le placebo ou 30 mg à 60 mg de métrifonate par jour. Dans les deux essais, la dose de 30 mg à 60 mg par jour (produisant 50 à 70 % d'inhibition de l'AChE des globules rouges) s'est avérée efficace sur les mesures cognitives et l'évaluation globale de changement clinique en comparaison avec le placebo.

Les études de terrain dans le traitement médicamenteux de la schistosomiase indiquent que le métrifonate est relativement sécuritaire d'emploi et bien toléré.^{35,39} Les effets secondaires cholinergiques surviennent à une fréquence relativement basse et ce, à des concentrations plasmatiques d'inhibition de la ChE de 75 %. Une douleur abdominale, la diarrhée, la flatulence, les nausées et des crampes aux jambes ont été les événements adverses les plus communs.^{39,81,82}

Les résultats des essais cliniques de phase III ont démontré une efficacité pour la dose de 30 mg à 60 mg (0,65 mg par kg) de métrifonate par jour. Une dose de charge allant de 100 mg à 180 mg

(2,0 mg par kg) de métrifonate par jour pendant deux semaines est habituellement utilisée.^{35,81,82} Une administration quotidienne unique est suffisante pour réaliser (à l'état d'équilibre) une inhibition de l'activité de l'AChE.

F) *Eptastigmine*

L'eptastigmine (tartrate de heptyl-physostigmine, Mediolanum) est un IChE dérivé de la physostigmine.

Comparativement à la THA, l'eptastigmine a une durée d'action plus longue et une toxicité cholinergique ou hépatique plus faible.⁶⁰

La pharmacocinétique, la pharmacodynamie et l'efficacité du médicament ont été évaluées dans un essai multicentrique à double insu, contrôlé avec placebo, en groupes parallèles avec une durée de suivi d'un mois.⁸³ En tout, 103 sujets ont été recrutés par 10 centres de recherche. Une amélioration dans les résultats de toutes les mesures d'efficacité a été rapportée. La performance des sujets traités avec l'eptastigmine sur toutes les mesures d'efficacité s'est améliorée avec une forme de U inversé en relation avec l'état d'équilibre d'inhibition de la ChE globulaire. Dans un sous-groupe de 43 sujets ayant démontré une inhibition de la ChE globulaire variant de 25 à 40 %, l'amélioration a atteint la signification statistique relativement au niveau de base et ce, dans la majorité des mesures d'efficacité. Cependant, les niveaux d'inhibition de la ChE globulaire plus élevés que 40 % ont été associés à une incommodité adjuvante et des événements adverses cholinergiques.^{60,83,84}

Une étude de phase II employant des doses élevées de la drogue (jusqu'à 120 mg par jour) a mis en évidence une neutropénie réversible chez deux sujets souffrant de la MA.^{60,83,84} L'étude a été interrompue et recommencée ultérieurement avec des doses beaucoup plus basses (près de 10 mg trois fois par jour). À ces doses, aucun autre cas de neutropénie n'a été rapporté.^{59,60,84} Les effets secondaires cholinergiques ont été généralement associés à un pic d'inhibition de la ChE globulaire dépassant 50 % après la première dose ou 70 % à l'état d'équilibre.⁸⁴

Selon les résultats de l'essai multicentrique, les doses allant de 40 mg à 60 mg d'eptastigmine par jour sont relativement sécuritaires d'emploi et bien tolérées. Elles produisent une inhibition modérée de l'activité de l'AChE avec une efficacité maximale sur la fonction cognitive.⁸³ La dose quotidienne doit être donnée en doses fractionnées (trois fois par jour).

G) *Galanthamine*

La galanthamine (Reminyl, Waldheim Pharmazeutika, Janssen-Ortho [licencié]) est un alcaloïde tertiaire du bulbe de perce-neige et de diverses espèces de narcisse. Elle est un inhibiteur sélectif de l'AChE. La galanthamine agit centralement et son inhibition est réversible. Après une longue période pendant laquelle l'emploi du médicament était limité à l'anesthésie et au traitement de syndromes de paralysie périphérique en Europe de l'Est, la molécule a maintenant émergé comme une substance prometteuse pour le traitement de la détérioration cognitive de la MA.⁸⁵⁻⁸⁷

La galanthamine montre une biodisponibilité orale complète. La concentration thérapeutique pertinente du médicament (correspondant entre 30 à 60 % d'inhibitions de l'AChE érythrocytaire) est atteinte en dedans de 30 à 45 minutes après l'administration.⁸⁵⁻⁸⁷

La galanthamine est éliminée par le foie suivant un métabolisme de premier passage. Sa demi-vie d'élimination est de 5,8 heures. La formation de sanguinine (O-déméthyl-galanthamine) par l'action du cytochrome P450 (isoenzyme 2D6) pourrait être rendre compte de 20 % de l'élimination du médicament. La sanguinine est un inhibiteur de l'AChE au moins trois fois plus puissant que la galanthamine. Cependant, les données disponibles sur la pharmacocinétique n'indiquent pas de métabolisme de second passage significatif. Il est donc supposé que la sanguinine serait aussitôt inactivée par glucuronidation dans les cellules hépatiques.⁸⁵⁻⁸⁷

Il semble que la pénétration de la barrière hémato-encéphalique soit un procédé rapide bidirectionnel pouvant résulter en l'accumulation du médicament dans le cerveau. Contrairement à la physostigmine et à la THA, l'action inhibitrice de la galanthamine sur l'AChE du cerveau est de nature compétitive. Son effet inhibiteur sur l'AChE érythrocytaire est plus qu'un ordre de grandeur plus grand que celui sur la BChE.⁸⁵⁻⁸⁷

Un essai clinique multicentrique et randomisé a inclus 167 sujets souffrant d'une MA probable légère à modérée.⁸⁸ Les 141 sujets ayant complété les trois semaines de la phase en simple insu (ils ont tous reçu galanthamine) ont démontré une amélioration de 5,14 points sur l'ADAS-Cog. Cette amélioration était reliée à la dose. Les sujets répondeurs ayant été randomisés afin de continuer le traitement médicamenteux se sont améliorés davantage (1,66 point) pendant la phase à double insu subséquente. Par contre, ceux ayant été changés au plabeco ont détérioré de 1,40 point. À la fin de la période d'étude (c.-à-d., 13 semaines après la première exposition au médicament), les groupes ont démontré une différence d'environ trois points sur l'ADAS-Cog. L'évaluation globale de changement clinique confirmait ces résultats.

Un autre essai clinique contrôlé évaluant l'efficacité et la sécurité d'emploi a été complété à l'Université de Bristol en Angleterre.^{88,89} Les sujets ont été randomisés afin de recevoir soit le

placebo ou 7,5 mg, 10,0 mg ou 15,0 mg de galanthamine trois fois par jour pendant 10 semaines. Les données préliminaires obtenues de 163 sujets ont indiqué une amélioration cliniquement pertinente (5,0 points sur l'ADAS-Cog) dans les 2 groupes recevant les plus hautes doses en comparaison avec le groupe au placebo. Cette amélioration était statistiquement significative pour le dose de 10 mg trois par jour.

Le profil d'effets adverses rapporté est conséquent avec celui des autres IChE. Les vertiges, la salivation, les nausées, les symptômes intestinaux, une légère bradycardie et une arythmie à l'électrocardiogramme peuvent survenir et ce, surtout au début de la thérapie. Une augmentation transitoire significative du niveau de cortisol plasmatique a aussi été rapportée. Les effets adverses sérieux semblent être rares.⁸⁸

Les données cliniques disponibles à ce jour sont encore assez limitées. Toutefois, elles donnent de bonnes raisons de croire que la galanthamine est au moins aussi efficace que la THA et ce, en étant moins enclin à produire des effets adverses cliniques.⁸⁸

2.2.3.1.2 Précurseurs de l'acétylcholine

Initialement, l'amélioration du déficit cholinergique de la MA a été centrée sur le remplacement des précurseurs de l'ACh (telles la choline et la lécithine). Ceci est analogue aux stratégies de traitement pour la maladie de Parkinson dans laquelle des déficits proéminents de la neurotransmission dopaminergique centrale surviennent. Cependant, dans les terminaisons nerveuses cholinergiques fonctionnant normalement, ce ne sont pas la concentration des précurseurs ou l'activité de la ChA qui sont limitantes mais bien la capacité pour une haute affinité de captation de la choline. Donc, bien que le soutien de la synthèse de l'ACh par la supplémentation puisse être bénéfique, il est peu probable que cette stratégie augmente suffisamment la neurotransmission cholinergique dans la MA. D'ailleurs, les résultats des essais cliniques ayant évalué l'efficacité de tels agents en témoignent.³⁷

2.2.3.1.3 Libérateurs de l'acétylcholine

La linopirdine (DuP 996, Aviva, Du Pont Merck) est un nouveau composé phénylindolinone. Elle diffère des autres médicaments cholinergiques puisqu'elle n'a pas une activité inhibitrice significative de l'AChE. De plus, elle ne se fixe pas aux récepteurs muscariniques. La DuP 996 améliore la libération à médiation potassique présynaptique de l'ACh. Ainsi, contrairement aux IChE, elle semble augmenter sélectivement la libération physiologique de l'ACh. La DuP 996 augmente également la libération de la noradrénaline et de la sérotonine.^{37,91} Un essai de phase II à double insu et contrôlé avec placebo a suggéré une efficacité au niveau de la fonction cognitive et l'évaluation globale de changement clinique. Une hépatotoxicité significative est associée à son

emploi. Cependant, cette hépatotoxicité est moindre que celle observée avec les aminoacridines. Des crises d'épilepsie ont été rapportées.^{37,91}

2.2.3.1.4 Récepteurs muscariniques

Cinq récepteurs muscariniques humains (M_1 à M_5) ont été décrits au niveau postsynaptique central de la synapse cholinergique. Une détérioration du nombre et de la fonction des récepteurs M_1 et M_2 a été impliquée dans le trouble cognitif de la MA.⁴³ La justification pour l'emploi d'agonistes cholinergiques directs repose sur le fait que les récepteurs M_1 postsynaptiques sont relativement intacts dans la MA et que les récepteurs M_2 présynaptiques (qui sont diminués dans la MA) règlent la libération d'Ach.^{37,43} Une ligne parallèle de recherche a donc essayé de développer des médicaments muscariniques (agonistes et antagonistes) dans le but d'améliorer la libération de l'ACh au niveau du cerveau. Les agonistes muscariniques stimulent sélectivement les récepteurs M_1 tandis que les antagonistes muscariniques inhibent l'effet des récepteurs M_2 .⁵⁷

A) Agonistes muscariniques

Les agonistes muscariniques ont l'avantage théorique de stimuler directement le récepteur muscarinique plutôt que d'augmenter l'activité dysfonctionnelle d'un neurone. En particulier, les agonistes spécifiques aux récepteurs M_1 accroissent l'activité muscarinique postsynaptique sans se lier aux récepteurs M_2 présynaptiques. Ainsi, les agonistes spécifiques aux récepteurs M_1 fournissent une meilleure transmission muscarinique. Cependant, certains chercheurs sont pessimistes quant aux effets à long terme. En effet, puisque les agonistes agissent directement, ils fournissent une stimulation fixe des récepteurs au lieu d'avoir un neurone capable de modifier son niveau de décharge et sa libération de neurotransmetteur en réponse aux perturbations dans le système.⁷³ La xanoméline, le SB202026 et l'AF102B sont des agonistes qui se lient sélectivement aux récepteurs muscariniques M_1 . Ceux-ci sont actuellement à l'étude dans la MA.

La xanoméline devrait être le premier agoniste muscarinique sélectif aux récepteurs M_1 à être commercialisé au Canada. Ses bénéfices thérapeutiques pourraient surpasser ceux de E-2020. En effet, elle agit centralement et elle n'est pas dépendante de la disponibilité endogène de l'ACh. Des effets significatifs et dose-dépendants ont été démontrés sur les mesures d'efficacité cognitives et comportementales et sur l'évaluation globale de changement clinique chez des sujets atteints de la MA. Les effets adverses ont consisté essentiellement en des symptômes gastro-intestinaux : diarrhée, vomissements, nausées et douleur abdominale. Une syncope dose-dépendante a été plus fréquemment rapportée chez les sujets traités avec la xanoméline qu'avec le placebo.⁹¹

Les données provenant d'essais cliniques avec des agonistes muscariniques sont encore peu abondantes. Certaines différences commencent à émerger entre le potentiel clinique de ces deux

classes de médicaments. Les IChE semblent exercer un effet essentiellement cognitif (attention, mémoire, concentration) tandis que les agonistes muscariniques semblent agir essentiellement sur les aspects comportementaux de la maladie.⁵⁷

B) *Antagonistes muscariniques*

La stimulation des récepteurs muscariniques M₂ présynaptiques diminue la libération d'ACh de la terminaison nerveuse. Donc, l'inhibition de la rétroaction réduisant la libération de l'ACh par le blocage des récepteurs M₂ peut spécifiquement accroître l'impulsion dépendante de la libération de l'ACh. Des résultats modérément fructueux ont été démontrés dans des études précliniques.³⁷

2.2.3.1.5 *Agonistes nicotiniques*

Une alternative à l'approche cholinergique implique la stimulation des récepteurs nicotiniques. Attaquer le récepteur nicotinique en plus du récepteur muscarinique a quelques attraits théoriques. Le récepteur nicotinique postsynaptique est relié à des canaux d'ions plutôt qu'à la protéine G (comme l'est le récepteur muscarinique). Donc, la thérapie de combinaison pourrait avoir un certain effet bénéfique. En outre, la stimulation des récepteurs nicotiniques présynaptiques accroît la libération de l'ACh. Dans un essai à dose unique utilisant de la nicotine intraveineuse, des améliorations statistiquement significatives ont été vues sur certaines mesures cognitives. L'anxiété et les symptômes de dépression peuvent limiter l'utilité clinique de la nicotine dans la MA. Des essais étudiant cette approche pourraient être justifiés.⁷³

2.2.3.2 *Nootropiques*

Cette classe de médicament inclut des composés actifs au niveau du SNC (surtout des dérivés de la pyrrolidinone) dont le mécanisme d'action est non spécifique aux propriétés générales de l'amélioration métabolique du SNC. Par définition, ils n'ont pas de propriétés sédatives, analgésiques ou neuroleptiques. Bien que ces médicaments soient dérivés du GABA, ils n'influencent pas les récepteurs GABA ou n'ont pas d'influence directe sur le neurotransmetteur. Ils peuvent faciliter la neurotransmission cholinergique en stimulant la synthèse et la libération de l'ACh.⁴³

Le piracétam, l'oxiracétam, le ténilsetam, le pramiractam, l'aniracétam, le CI 933 et le BMY 21502 sont tous des dérivés pyrrolididones. Bien qu'ils ne paraissent pas avoir d'effets semblables au GABA, ils sont postulés avoir un effet neuroprotecteur sur le SNC contre l'hypoxie, le traitement électroconvulsif et l'intoxication aux drogues. Ces médicaments peuvent aussi améliorer la microcirculation dans le SNC en réduisant l'activité plaquettaire ainsi que l'adhésion des globules sanguins aux parois des vaisseaux. Ils peuvent également stimuler l'activité cholinergique centrale.

Ces divers effets sont appelés « nootropiques » afin d'indiquer la classe de médicaments structurellement liés au piracetam et pouvant améliorer l'apprentissage et la mémoire. Cependant, le mécanisme d'action spécifique pertinent à la démence n'a pas été établi.³⁷

D'une certaine façon, les essais cliniques des agents nootropiques dans la MA ont produit des résultats variables et opposés. Une efficacité cognitive a été rapportée dans certains essais à court terme bien que, généralement, l'utilité clinique chez les humains n'ait pas apparié les effets vus dans les modèles expérimentaux. Pour l'instant, il n'y a aucune indication claire pour leur emploi dans le traitement symptomatique de la MA.^{43,60}

2.2.3.3 Agents non cholinergiques

Il y a un certain nombre de limitations fondamentales à l'hypothèse cholinergique et à l'emploi d'une monothérapie cholinergique pour le traitement symptomatique de la MA. La MA n'est pas une maladie d'un seul neurotransmetteur (ACh). Elle est un désordre plus complexe avec des neurotransmetteurs multiples et interreliés et des insuffisances neuropeptidiques. Il y a une dégénérescence neuronale notée fréquemment dans le locus coeruleus et le raphe nuclei dorsal. De faibles niveaux de norépinephrine, de dopamine, de sérotonine et de glutamate ont été démontrés ainsi qu'une large variété d'anormalités neuropeptidiques.⁴³

Cette reconnaissance a augmenté l'intérêt de la recherche en essayant d'augmenter les multiples neurotransmetteurs soit avec des produits utilisés seuls ou avec l'utilisation simultanée de médicaments augmentant de multiples neurotransmetteurs.⁴³

A) *Dihydroergotoxine*

La dihydroergotoxine (Hydergine, Novartis) est actuellement commercialisée pour le traitement de l'altération cognitive non spécifique. Elle a largement été employée dans le traitement de la MA⁴⁴ et ce, malgré qu'il y ait déjà plus de dix années de controverse à savoir si ce médicament a plus qu'un effet activant non spécifique.³⁶ En effet, il y a eu plusieurs essais cliniques sur l'efficacité de la dihydroergotoxine dans divers syndromes de démence. Malgré ces essais, le rôle et l'efficacité de la dihydroergotoxine sont loin d'être certains.³⁷

La dihydroergotoxine est disponible depuis au moins 40 ans et a été étudiée dans au moins 150 essais cliniques.⁹² Une méta-analyse récente⁹³ a suggéré qu'il pourrait y avoir eu des améliorations dans quelques mesures comportementales et neuropsychologiques mais que la taille de l'effet n'était pas statistiquement significative. Il y avait une impression générale voulant que toute amélioration observée était au niveau du comportement plutôt que de la fonction cognitive.

L'efficacité contestable de la dihydroergotoxine argumente contre l'emploi de routine de ce médicament dans le traitement de la démence. La dose recommandée par le fabricant est de 3 mg par jour. Toutefois, les essais utilisant 4 mg ou plus par jour (jusqu'à 9 mg) ont été plus enclins à démontrer des améliorations significatives.⁷

En résumé, la dihydroergotoxine peut offrir un certain avantage symptomatique modeste au placebo, avec une petite efficacité pour les symptômes cognitifs primaires de la démence. La signification clinique de cet effet n'a pas suffisamment été définie et les circonstances de l'efficacité de la dihydroergotoxine restent non résolues.³⁷

B) *Propentofylline*

La propentofylline (HWA 285, Hoechst Marion Roussel) est un nouveau dérivé des xanthines. Elle est développée pour le traitement de la démence de type Alzheimer ou vasculaire.

HWA 285 a des effets pharmacologiques différents de ceux des méthylxanthines classiques (telles la théophylline et la caféine). Elle augmente les niveaux extracellulaires d'adénosine. En effet, HWA 285 inhibe la capture de l'adénosine et empêche la dégradation enzymatique de l'adénosine monophosphate cyclique (AMP_c) et de la guanosine monophosphate cyclique (GMP_c) par l'inhibition des phosphodiesterases cycliques. Elle module l'activation des cellules microgliales, réduit ou empêche divers aspects des dommages neuronaux et a des effets bénéfiques sur la fonction cognitive et le comportement dans le modèle animal de l'ischémie.⁹⁴

Les essais cliniques contrôlés avec placebo et d'une durée de suivi allant jusqu'à 12 mois ont inclus des sujets atteints de la MA ou d'une démence vasculaire légère à modérée. Selon la plupart des échelles d'évaluation de l'efficacité, la HWA 285 a empêché la détérioration clinique et a produit une amélioration clinique significative. La posologie habituellement utilisée dans les essais cliniques était de 300 mg de HWA 285 trois fois par jour, une heure avant chaque repas. HWA 285 semble être généralement bien tolérée. Les troubles gastro-intestinaux, les vertiges, les maux de tête et les brûlements à l'estomac étaient les événements adverses les plus communs pendant les essais cliniques.⁹⁴

C) *Inhibiteurs calciques*

Les bloqueurs des canaux calciques sont actuellement à l'essai chez des sujets souffrant de la MA. Cependant, l'efficacité clinique n'a pas encore été établie.⁴⁴

La régulation perturbée du calcium, particulièrement l'augmentation du calcium intracellulaire, peut hypothétiquement activer l'atteinte neuronale et la mort de la cellule. Les limitations des études du

calcium *in vivo* ont contraint l'étude de cette hypothèse. Au niveau clinique, le blocage des canaux calciques du type L a été étudié comme une stratégie cognitive stimulante. La nimodipine a été rapportée efficace dans des essais de courte durée. Il n'y a eu aucune confirmation de l'efficacité dans des essais récents et l'intérêt a diminué quant au développement de stratégies avec les bloqueurs calciques.⁴³

D) *Stimulateurs de l'activité mitochondriale*

Une variété d'anomalies des mitochondries a été décrite dans la MA incluant une réduction des sous-unités COX I, III et IV dans le cerveau et dans les plaquettes sanguines. Ces observations ont conduit à une série d'essais de thérapie symptomatique afin d'augmenter les précurseurs et les cofacteurs du cycle Krebs.⁴³

L'acétyl-L-carnitine (Alcar, Sigma-Tau Pharmaceuticals, Roche [licencié]) inhibe le recaptage de la sérotonine et améliore l'efficacité cholinergique. Elle aurait aussi une activité neuroprotectrice et ce, possiblement en améliorant l'utilisation du facteur de croissance nerveuse et en normalisant les modifications dans la membrane et le métabolisme énergétique.⁷³ De ce fait, l'acétyl-L-carnitine a été étudié comme un porteur énergétique au niveau mitochondrial contrôlant la disponibilité de l'acétylcoenzyme A. Dans des essais cliniques européens, des améliorations modestes de la fonction cognitive ont été rapportées.⁴³ Ce produit est actuellement dans des essais de phase III et montre une réponse clinique qui est probablement au moins équivalente à celle de la THA.⁷³

2.3 CONCLUSION

L'hypothèse voulant que la MA soit un syndrome de convergence a des implications pour le traitement médicamenteux. Il est peu probable que la maladie soit guérie ou empêchée en contrôlant un seul facteur. Plutôt, l'implication est que la présence de mécanismes multiples fournit des sites multiples pour la thérapie incluant, de façon spécifique, une thérapie dirigée au système cholinergique, à l'homéostasie lipidique, aux mitochondries et à la composante inflammatoire ou amyloïdotique. Il est peu probable que ces thérapies soient mutuellement exclusives. Ainsi, plusieurs médicaments maintenant en développement ou à l'essai peuvent donc avoir une place dans le traitement de la MA.¹¹

3.1 ÉTAT DES CONNAISSANCES ET INTÉRÊT POTENTIEL DE LA MÉTA-ANALYSE

L'élan pour le développement systémique de médicaments expérimentaux pour le traitement de la démence est arrivé parallèlement avec le développement de l'hypothèse cholinergique pour la démence en 1976.³⁷ En effet, la dégénérescence de neurones cholinergiques qui partent de la base du cerveau antérieur et gagnent le cortex cérébral et l'hippocampe est l'un des signes pathologiques constants de la MA. Ainsi, selon l'hypothèse cholinergique, l'altération du fonctionnement de ces neurones serait à l'origine de certaines des manifestations de la démence.⁷⁸

Cette théorie a conduit au développement de médicaments conçus pour augmenter l'activité de la fonction cholinergique dans le système nerveux central. Les IChE représentent une telle classe d'agents. Ils augmentent la concentration d'ACh disponible pour la transmission synaptique en inhibant les enzymes responsables de son hydrolyse (c.-à-d., la BChE et l'AChE).⁷⁸ Si ce mode d'action s'avère exact, on peut s'attendre à ce que les effets des IChE s'atténuent avec l'évolution de la maladie et la diminution du nombre de neurones cholinergiques fonctionnels.

Les IChE ont été le traitement pour la MA le plus fréquemment employé. On estime maintenant qu'ils peuvent permettre une amélioration significative des symptômes chez environ 30 à 40 % des sujets traités. Même si ces produits ne guérissent pas la MA, ils promettent une amélioration parfois importante des symptômes et un ralentissement dans la progression de la maladie.⁷⁸

La THA (Cognex) est le premier IChE à être approuvé par les autorités réglementaires dans plusieurs pays pour le traitement symptomatique de la démence. Tacrine ne modifie pas la progression de la maladie, mais l'amélioration des symptômes peut durer quelques années.⁹⁵ E-2020 (Aricept) est le premier IChE à être approuvé par les autorités réglementaires canadiennes. Commercialisé par Pfizer depuis septembre 1997, Aricept est indiqué pour le traitement symptomatique de la démence du type Alzheimer d'intensité légère à modérée.

D'ici l'an 2000, l'approbation par les autorités réglementaires de plusieurs autres IChE ayant pour objectif l'amélioration des symptômes de la démence aura un impact significatif sur les pratiques courantes de diagnostic et de traitement.

La méta-analyse est une technique pour résumer les résultats de plusieurs études, ce qui peut permettre aux réviseurs dans un champ particulier d'arriver à une synthèse des découvertes de manière plus objective que de se fier aux opinions d'experts. La méta-analyse combine les résultats de ces études pour arriver à une estimation globale de l'ampleur de l'effet d'une thérapie.

Lorsque le critère de jugement est une variable continue, la technique de méta-analyse utilisée repose sur l'effet standardisé (*standardized effect size*). L'effet standardisé est une valeur sans

dimension. En effet, la différence des moyennes est divisée par une grandeur de même unité, l'écart type. Le rapport « perd » donc l'unité qui était rattachée à la grandeur initiale. En partie à cause de ce point, tous les effets standardisés (même issus de mesures différentes) sont comparables.⁹⁶

La transformation effectuée permet d'obtenir une nouvelle variable aléatoire dont l'écart type est égal à un. Les variables initiales étant supposées distribuées selon une loi gaussienne, l'effet standardisé l'est aussi. L'effet standardisé correspond donc à un z-score (appelé aussi variable standardisée). L'intérêt de cette standardisation est multiple, mais elle permet surtout de prendre en compte des disparités dans les échelles de mesures d'un essai à l'autre (en terme de variance des mesures).⁹⁶

En 1986, une méta-analyse de huit essais cliniques avec des IChE a trouvé un effet standardisé commun au niveau de l'évaluation cognitive de presque zéro. Cependant, dans cinq essais ayant utilisé des doses individualisées, l'effet standardisé était statistiquement significatif en faveur des IChE.⁹⁷

3.2 OBJECTIF PRINCIPAL DE LA MÉTA-ANALYSE

L'objectif principal de la méta-analyse est d'évaluer l'effet standardisé des IChE dans le traitement de la démence de type Alzheimer au niveau des tests cognitifs et neuropsychologiques (fonction cognitive) et des échelles globales d'impression clinique (évaluation globale de changement clinique).

3.3 CRITÈRES DE SÉLECTION DES ESSAIS CLINIQUES

Seules les publications écrites en français ou en anglais ont été prises en considération.

3.3.1 DEVIS DE RECHERCHE

En 1991, la FDA des États-Unis a proposé des lignes directrices afin d'établir si un médicament possède une efficacité dans le traitement de la démence. Ces lignes directrices suggèrent essentiellement que : les essais cliniques soient en double insu, contrôlés avec placebo et en groupes parallèles; les sujets répondent à des critères diagnostiques établis pour la démence primaire telle la MA (p. ex., en utilisant soit les critères du DSM-III-R ou du NINCDS-ADRDA); des instruments de mesure de l'efficacité appropriés soient utilisés.³⁷

Effectivement, puisque les symptômes de la MA peuvent fluctuer beaucoup au jour le jour, et puisque le taux de progression de la démence varie considérablement parmi les sujets, un groupe

témoin concurrent et randomisé doit être inclus dans chaque essai clinique. Ceci permet de s'assurer qu'une amélioration spontanée de l'intensité des symptômes ou qu'un ralentissement soudain du taux de détérioration, dûs à la sélection au hasard d'un échantillon de sujets atypiques, ne soient pas fautivement attribués à l'action du médicament sous investigation.⁹⁸

Il est clair que la méthode avec inversion des séries à la fin de la première période (*crossover design*) a l'avantage d'utiliser chaque sujet comme son propre témoin, appariant à l'interne pour des facteurs tels que l'âge, la sévérité ainsi que la durée de la maladie. Théoriquement, cette méthode a un plus grand pouvoir quant à la détection de différences entre les traitements qu'un essai clinique en groupes parallèles de même taille. Cependant, le modèle de type croisé est sujet à beaucoup de problèmes potentiels, les plus troublants de ceux-ci concernant les pathologies associées avec des troubles de la mémoire, celles-ci étant habituellement progressives.

En effet, le désavantage de ce type de modèle est que les résultats puissent être biaisés par un facteur de confusion important, soit la détérioration sous-jacente de l'état des sujets. Cela exclut la possibilité essentielle d'être capable de considérer les caractéristiques des sujets comme étant similaires au début de la seconde phase à ce qu'elles étaient au début de la première.⁹⁹ La détérioration est invraisemblablement constante entre les sujets ou chez un même sujet sur le cours de l'essai clinique, et cette variabilité est plus évidente dans un essai à court terme.¹⁰⁰ Si, en plus de cela, on considère les longues périodes nécessaires afin d'observer l'effet du traitement, il devient évident que l'emploi d'un modèle de type croisé soit assez problématique dans des essais cliniques concernant la MA.⁹⁹

De plus, dans les essais cliniques de type croisé, des périodes sans traitement suffisamment longues sont essentielles si des effets résiduels (*carryover effects*) du traitement sont attendus. L'interprétation des résultats dans les essais n'ayant pas de période sans traitement ou ayant une période sans médicament d'une durée inférieure à quatre semaines est donc difficile. Les comparaisons des niveaux de base avec ceux à la fin du traitement sont contestables, et la validité des comparaisons du traitement avec le placebo dépend de la durée de traitement.^{100,101}

À cause de ces problèmes, les lignes directrices de la FDA pour la conduite des essais cliniques dans la démence exigent un plan d'expérience en groupes parallèles. De plus, une durée de suivi de trois mois (minimum) ou de six mois (préféablement) est nécessaire afin d'observer une augmentation de la sévérité de la maladie dans un groupe témoin. Ainsi, en raison de la nature progressive de la maladie et de la variabilité dans le taux de déclin, les essais cliniques en groupes parallèles d'une durée suffisante paraissent être plus susceptibles de détecter des effets thérapeutiques cliniquement pertinents.^{100,102}

De ce fait, les essais cliniques ayant été retenus pour cette méta-analyse ont dû posséder les caractéristiques suivantes :

- essai contrôlé avec placebo;
- allocation aléatoire des traitements comparés;
- réalisation du suivi en double insu;
- groupes parallèles.

3.3.2 TRAITEMENTS ÉTUDIÉS

En ce qui concerne les traitements, les essais cliniques ont dû répondre aux critères suivants :

- l'utilisation d'un IChE chez des sujets atteints de la MA;
- le groupe témoin a reçu un placebo;
- une durée de traitement et de la surveillance supérieure à 12 semaines (une période de 12 semaines étant considérée représenter une fenêtre de temps stable relativement à la progression de la MA⁷⁵);
- les traitements abandonnés au moment de la réalisation de la méta-analyse ont été exclus.

3.3.3 POPULATIONS INCLUSES

Au niveau des caractéristiques des sujets inclus, les essais cliniques ont dû répondre aux critères suivants :

- les sujets ont répondu à des critères diagnostiques établis pour la démence primaire telle la MA (en utilisant les critères du DSM-III-R ou du NINCDS-ADRDA).

3.3.4 MESURES D'EFFICACITÉ

À date, l'intérêt de l'évaluation des traitements symptomatiques a surtout été centré autour de la fonction cognitive, avec moins d'emphase sur les autres domaines. Ceci est largement le résultat du document de la FDA intitulé *Guidelines for the Clinical Evaluation of Antidementia Drugs*. Ce document identifie la fonction cognitive comme le symptôme cardinal de la maladie et un qui se prêterait lui-même à des tests psychométriques sensibles.⁴³

De façon importante, reconnaissant que la caractéristique primaire de la démence est la présence d'une détérioration de la mémoire, un médicament traitant la démence doit montrer une efficacité quant à l'amélioration ou au retardement de la détérioration de la mémoire. En plus, et ce afin d'aborder la préoccupation que l'amélioration de la mémoire reliée au médicament est observée avec des tests psychométriques mais est cliniquement inconséquente, le médicament en expérimentation doit aussi avoir un effet clinique mesurable et significatif, déterminé par une évaluation globale de changement clinique.^{37,44}

Les changements dans d'autres aires de fonctionnement, telles que le comportement ou les AVQ, sont des aboutissements secondaires pouvant être employés dans le but de soutenir une revendication d'efficacité dans le traitement de la démence.^{37,44}

A) Mesures d'efficacité primaires

Les types d'instruments de mesure employés pour mesurer les effets thérapeutiques incluent des tests cognitifs et neuropsychologiques, des échelles globales d'impression clinique, des instruments d'évaluation de la compréhension structurée et des évaluations fonctionnelles des activités quotidiennes. Bien qu'une discussion détaillée de ces divers instruments dépasse l'objet du présent mémoire, la plupart des essais cliniques dans le traitement de la démence entrepris aux États-Unis et au Canada emploient actuellement l'ADAS, comme index de changement cognitif et neuropsychologique, et le *Clinical Global Impression of Change* (CGIC) comme mesure globale de changement.³⁷

L'ADAS est une batterie de brefs tests individuels. La sous-échelle cognitive (ADAS-Cog) est la mesure primaire d'efficacité au niveau cognitif employée dans la plupart des essais cliniques et inclut les mesures suivantes : rappel de mots, dénomination, ordres, praxie de construction et d'idéation, orientation, reconnaissance de mots, langage parlé, compréhension du langage parlé, trouver le mot juste et test de rappel d'instructions. L'échelle a des valeurs extrêmes allant de 0 à 70, un résultat élevé indiquant plus d'erreurs ou un mauvais indice fonctionnel. Le taux prédit d'aggravation chez les sujets externes (c.-à-d., sujets atteints de la MA ne participant pas à un essai clinique) est un accroissement de près de six à sept points d'erreur sur l'ADAS-Cog par an ou de trois points par six mois.³⁷

Le CGIC est habituellement donné comme une échelle ordinale d'un à sept points sur laquelle un clinicien indique son impression d'un changement clinique (amélioration ou aggravation) de : aucune à minime, modérée ou importante. Un résultat d'un à quatre représente le succès du traitement (c.-à-d., le maintien de la fonction cognitive) alors qu'un résultat de cinq à sept représente un échec. Le CGIC a été raffiné davantage dans certains essais cliniques pour requérir au clinicien de faire un estimé sur la base d'une entrevue avec le sujet seul, sans l'information d'un membre de la famille ou d'autres sources. Ceci a été désigné un *Clinician's Interview-Based Impression of Change* (CIBIC).³⁷

B) Mesure d'efficacité secondaire

Le MMSE est parmi les échelles cognitives les plus fréquemment employées dans les essais cliniques de la MA. En effet, il a été largement utilisé afin d'évaluer le stade de la démence et a été privilégié comme mesure d'efficacité dans plusieurs essais cliniques. Cependant, il n'a pas été

développé pour mesurer le changement et est considéré relativement insensible.^{95,100} Par contre, quoiqu'à l'origine le MMSE ait été conçu comme un instrument de dépistage, son utilisation est maintenant si bien fondée dans différents contextes (dépistage, nosologie, diagnostic) qu'on pourrait argumenter qu'il serait un « dénominateur commun » utile pour des essais cliniques différents. Ceci devrait être complété par une information similaire provenant des mesures d'efficacité primaires. Toutefois, l'inclusion du MMSE comme instrument de mesure d'efficacité secondaire dans tout essai clinique permettrait un degré de comparabilité des résultats à travers les essais et puisque le MMSE est si bien connu de tous les intervenants dans ce domaine, l'interprétabilité des résultats serait plus grande.¹⁰³

Le MMSE a des valeurs extrêmes allant de 0 à 30, un résultat élevé indiquant un bon indice fonctionnel. Il est réparti en deux sections. La première de celles-ci nécessite des réponses données à haute voix seulement et couvre l'orientation, la mémoire et l'attention. Le résultat maximum est de 21. La deuxième section teste la capacité de nommer, de suivre des ordres écrits et donnés à haute voix, d'écrire une phrase spontanément et de copier un polygone complexe. Le résultat maximum est de neuf.¹⁵

En pratique, le MMSE permet une comparaison directe avec le début de l'essai clinique et peut être fait à chaque visite ou aux six mois. Pour les sujets externes, le taux de déclin prévu, tel que mesuré par le MMSE (diminution du résultat MMSE), se situe en moyenne autour de deux à quatre points à chaque année ou près d'un à deux points à chaque six mois.^{35,95}

3.3.4.1 Critères de jugement continu

A) *La fonction cognitive*

Des mesures de la fonction cognitive avant-après sont habituellement utilisées comme paramètre d'efficacité primaire dans les essais cliniques portant sur le traitement de la MA. Ce type de plan d'expérience consiste à mesurer, dans les deux groupes (témoin et expérimental), le critère avant et après l'application du traitement. L'effet du traitement est évalué en comparant le changement obtenu dans le groupe expérimental à celui observé dans le groupe témoin. Ce procédé permet de réduire la variabilité du critère de jugement lorsqu'il existe une forte variabilité entre les sujets.^{75,96}

Le critère de jugement continu suivant a été recueilli :

- le paramètre mesuré a été la fonction cognitive, mais la mesure utilisée comme critère de jugement dans la comparaison a été le changement observé entre la mesure avant le début du traitement et la mesure après l'application du traitement.

B) L'évaluation globale de changement clinique

L'évaluation globale de changement clinique est destinée à déterminer si les effets d'un médicament dans le traitement de la MA sont assez importants pour être détectés par un observateur clinique expérimenté et habile pendant une entrevue clinique complète et indépendante. Premièrement, le clinicien évalue la sévérité de la maladie à la visite de base de l'essai clinique. Utilisant ses résultats de base comme référence, le clinicien interroge alors le sujet aux temps précisés pendant l'essai afin d'obtenir une impression de changement.^{71,77}

Le critère de jugement continu suivant a été recueilli :

- le paramètre mesuré a été l'effet global, mais la mesure utilisée comme critère de jugement dans la comparaison a été la valeur obtenue avec l'évaluation globale de changement clinique à la fin du traitement.

3.3.5 Disponibilité des résultats nécessaires à la méta-analyse

Parce que la sortie d'essai est fréquente dans les études portant sur la MA, un effort particulier afin d'obtenir l'information sur le statut des sujets sortis de l'essai au moment où ils auraient été évalués, s'ils avaient complété l'essai, doit être fait. Cette information est importante dans l'évaluation du potentiel des abandons à biaiser l'estimation de l'effet traitement.¹⁰² Ainsi, un taux d'abandons élevé a des implications au niveau de l'interprétation des résultats. Pour les essais cliniques où une analyse selon le principe de l'intention de traiter (*intention-to-treat analysis*) est conduite, un taux d'abandons élevé peut réduire la taille de tout effet démontré. Par contre, une analyse des sujets conformes au protocole (*per protocol analysis*) peut être sujette à une surestimation de la taille de l'effet, suivant le nombre d'abandons.¹⁰⁰

Aux fins de la méta-analyse, les essais étaient retenus dans la mesure où une analyse en intention de traiter avait été réalisée ou était possible à réaliser. Pour les sujets recrutés n'ayant pas terminé l'essai clinique, la dernière observation (alors qu'ils étaient encore en traitement) avait été ou pouvait être reportée en aval pour l'évaluation.

3.4 RECHERCHE DES ESSAIS CLINIQUES

Les essais cliniques publiés et non publiés ont été recherchés en utilisant les moyens suivants :

- les bases de données bibliographiques informatisées;
- les bibliographies des comptes rendus d'essais cliniques ou d'autres types d'articles;
- la recherche manuelle dans les actes et recueils de résumés des congrès.

La recherche systématique (bases de données, recherche manuelle) a porté sur la période de 1976 à 1998. La date de début de 1976 a été choisie car elle correspond approximativement au début de la réflexion sur le rôle de l'ACh (hypothèse cholinergique) dans la MA. La liste des essais a été figée à la date du 01/08/98.

Les comptes rendus d'essais cliniques ont été pris en considération quel que soit leur type de diffusion : revue avec comité de lecture, revue sans comité de lecture, résumé, compte-rendu non publié, rapport interne, etc.

Aucune recherche manuelle dans les revues n'a été conduite spécifiquement pour cette méta-analyse.

3.4.1 BASES DE DONNÉES BIBLIOGRAPHIQUES INFORMATISÉES

En général, le taux de recouvrement avec Medline est estimé à seulement 35 à 40 %.⁹⁶ Ce taux relativement faible est un argument en faveur de la nécessité d'utiliser plusieurs bases de données bibliographiques, et non pas de se limiter à Medline.

Les bases suivantes ont donc été utilisées :

- Medline;
- Embase;
- Current Contents.

Embase offre une bonne couverture de la littérature européenne. Parmi les 313 journaux biomédicaux publiés en France, Embase en indexe 137 soit 44 %, contre seulement 82 (26 %) pour Medline. Le délai d'intégration des références, inférieur à un mois, est parmi les plus rapides.⁹⁶

Le principe de la base Current Contents diffère de celui de Medline et Embase. Le but de cette base est de diffuser très rapidement (après leur parution) les sommaires des revues. Cette base n'est pas adaptée aux grandes recherches rétrospectives, mais offre un moyen efficace de surveiller la littérature de manière prospective, dans un but de mise-à-jour.⁹⁶

Les stratégies de recherche sur Medline, Embase et Current Contents sont présentées à l'annexe I. Une première sélection du résultat de ces recherches informatisées a été effectuée manuellement, à partir des résumés, afin d'éliminer les références non pertinentes (hors sujet, sans rapport avec un essai clinique).

3.4.2 BIBLIOGRAPHIES D'ARTICLES

Les listes de références des comptes rendus d'essais cliniques déjà identifiés ont été utilisées pour une recherche de proche en proche.

3.4.3 RÉSUMÉS DE CONGRÈS

Les essais cliniques publiés uniquement sous forme de résumés ont été recherchés manuellement dans les actes des congrès suivants :

- *International Symposium on Advances in Alzheimer Therapy*;
- *International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders*.

3.5 EXTRACTION DES DONNÉES

Les comptes rendus d'essais cliniques ont été lus par Chantale Lessard qui utilisa une fiche d'inclusion des essais ainsi qu'une fiche de recueil d'information standardisée (annexe II).

Pour chaque essai clinique, les informations suivantes furent extraites :

- identification (acronyme) de l'essai clinique;
- date de publication;
- langue de publication;
- titre;
- randomisation;
- suivi en aveugle;
- plan d'expérience;
- description des traitements comparés;
- caractéristiques des sujets inclus;
- critères d'inclusions et d'exclusions;
- taille des groupes;
- nombre de perdus de vue;
- données en intention de traiter;
- mesures d'efficacité utilisées;
- etc.

La sélection des essais cliniques s'effectua à l'issue de cette phase d'extraction, à partir des informations recueillies sur la fiche d'inclusion et en appliquant les critères précédemment définis.

3.6 ANALYSES STATISTIQUES

Tel qu'expliqué à la section 3.3.5, les résultats des analyses effectuées selon le principe de l'intention de traiter ont été utilisés pour la méta-analyse.

En cas de plusieurs comparaisons issues d'un seul essai clinique (cas des essais ayant comparé plusieurs groupes expérimentaux à un même groupe témoin), seule la comparaison correspondant à la dose journalière minimale recommandée (E-2020 et THA) ou à la dose journalière minimale susceptible d'être soumise pour approbation par les autorités réglementaires (métrifonate) a été prise en compte.

Étant donné le petit nombre d'essais identifiés, deux méta-analyses ont été effectuées. La première, appelée méta-analyse « stricte », a été réalisée avec seulement les essais cliniques ayant répondu aux critères très rigoureux du protocole de la méta-analyse. Ainsi, en plus d'être conformes aux lignes directrices de la FDA, ces essais ont utilisé deux mesures d'efficacité primaires soit : l'ADAS-Cog (pour évaluer la fonction cognitive) et une évaluation globale de changement clinique indépendante (pour évaluer l'effet clinique). De plus, une analyse statistique en intention de traiter a été réalisée et les résultats publiés. Une deuxième méta-analyse, appelée méta-analyse « étendue », a été réalisée avec les essais cliniques conformes aux lignes directrices de la FDA mais pour lesquels seuls les résultats de l'analyse statistique des sujets conformes au protocole ont été publiés et les données nécessaires à la réalisation d'une analyse en intention de traiter ne sont pas disponibles.

Deux logiciels ont été utilisés. Premièrement, le logiciel *Review Manager 3.1* (RevMan), diffusé par la Collaboration Cochrane, a permis la gestion de la base de données. En deuxième lieu, le logiciel *MetaWin 1.0* a été utilisé pour la réalisation des calculs de la méta-analyse.

3.6.1 ÉVALUATION DE L'HOMOGENÉITÉ

Le test d'homogénéité évalue si les résultats de tous les essais peuvent être considérés comme similaires. Lorsque l'hypothèse d'homogénéité n'est pas réfutée, le regroupement des essais est alors légitime. Si le résultat du test d'homogénéité est statistiquement significatif, il existe au moins un essai dont le résultat ne peut pas être considéré comme identique aux autres. Il n'est alors pas raisonnable de combiner les essais entre eux puisqu'ils n'estiment pas le même paramètre.⁹⁶

3.6.1.1 Mesure de l'homogénéité

La statistique Q a été utilisée pour évaluer l'homogénéité, en utilisant 0,1 (10 %) comme seuil de signification statistique.⁹⁶

3.6.1.2 Analyses en sous-groupes

Une approche complémentaire consistant à rechercher systématiquement s'il existe une interaction avec une ou plusieurs covariables a été effectuée. Cette recherche d'interaction a pour but de vérifier si l'effet du traitement varie en fonction des valeurs prises par une ou plusieurs covariables définissant des sous-groupes. Les analyses en sous-groupes effectuent une recherche de l'interaction de façon univariée, en comparant les résultats obtenus entre deux ou un petit nombre de sous-groupes d'essais. Une interaction est considérée statistiquement significative en présence d'essais homogènes au sein de chaque sous-groupe, mais d'hétérogénéité entre les sous-groupes (avec $p_{\text{hom}} < 0,1$). On peut alors conclure que l'effet du traitement est significativement différent d'un sous-groupe à l'autre.⁹⁶

Les sous-groupes ont été créés en fonction des covariables suivantes :

- molécule (E-2020, métrifonate, THA);
- durée de suivi de l'essai (trois mois, six mois);
- taille de l'essai (<100 sujets, >100 sujets).

L'hétérogénéité des résultats des sous-groupes a été recherchée avec l'application du test Q de Cochran aux sous-groupes.⁹⁶

3.6.1.3 Conduite à tenir en cas d'hétérogénéité

En cas d'hétérogénéité, une recherche de l'essai ou des essais cliniques pouvant entraîner cette hétérogénéité a été effectuée en utilisant l'analyse graphique (graphiques en ligne). Après l'identification de ces essais, des facteurs (caractéristiques des sujets inclus ou particularités des traitements utilisés) pouvant expliquer cette hétérogénéité ont été recherchés. Cette analyse *posthoc* est discutée et présentée avec les réserves d'usage.

3.6.2 MÉTHODE D'AGRÉGATION DES RÉSULTATS

Lors du choix d'une méthode de calcul pour une méta-analyse, il est attendu qu'en dehors de situations très particulières, où des méthodes différentes pourraient être utilisées en fonction des critères (p. ex., quand le modèle d'effet d'un critère est connu par ailleurs), une seule méthode devrait être choisie pour l'ensemble des critères de jugement considérés.⁹⁶

La méthode de l'effet standardisé, basée sur un modèle fixe, a été utilisée. En effet, il est plutôt souhaitable d'utiliser un modèle fixe, puis en cas d'hétérogénéité, de procéder à l'analyse de celle-ci et à la recherche de facteurs explicatifs.⁹⁶

L'analyse a été conduite de façon séparée par IChE. Les résultats obtenus dans chaque situation ont ensuite été comparés. En l'absence d'hétérogénéité, les essais cliniques ont éventuellement été regroupés, et dans ce cas, une estimation globale a été calculée.

3.6.2.1 Estimation de l'effet standardisé

Une mesure de l'effet standardisé (d) peut être calculée comme une mesure commune afin de faire des comparaisons entre les essais cliniques. Hedges et Olkin proposent comme estimateur de l'effet standardisé⁹⁶ :

$$g = \frac{\text{moyenne}_e - \text{moyenne}_c}{SD_p}$$

où moyenne_e et moyenne_c sont respectivement les moyennes observées des groupes traité et témoin, et SD_p une estimation de l'écart type commun.

En fait, il est possible de démontrer que g est un estimateur biaisé surtout pour les échantillons de petite taille. Pour obtenir un estimateur sans biais d , il faut utiliser⁹⁶ :

$$d = 1 - \left[\frac{3}{4N - 9} \right] g \quad \text{avec } N = n_e + n_c$$

Suivant les principes généraux de la méta-analyse, la combinaison des effets standardisés provenant d'une série de plusieurs essais cliniques se base sur une moyenne pondérée. En effet, pour estimer l'effet standardisé commun, on utilise la moyenne des estimations réalisées pour chaque essai, pondérée par l'inverse de leur variance.⁹⁶

De plus, afin d'estimer l'ampleur de l'effet du traitement sur les mesures d'efficacité, l'effet traitement commun a également été calculé. Ce calcul était possible lorsque le critère de jugement était le même dans chaque essai (c.-à-d., lorsque la même mesure d'efficacité a été utilisée). Pour estimer l'effet traitement commun on utilise¹¹ :

$$\text{moyenne}_s = \frac{\sum (1/\text{variance}_{pi} \times \text{moyenne}_i)}{\sum (1/\text{variance}_{pi})}$$

qui est la moyenne des estimations réalisées pour chaque essai, pondérée par l'inverse de leur variance. Cette pondération fait que les essais dont les résultats ont une faible variance contribuent fortement à l'estimation commune, contrairement aux essais avec des résultats à forte variance.⁹⁶

Les formules utilisées pour les calculs de l'effet standardisé et de l'effet traitement commun sont présentées à l'annexe III.

3.6.2.2 Évaluation de la signification statistique de l'effet standardisé

Le test d'association permet de tester l'hypothèse nulle $d = 0$, hypothèse qui correspond à une situation d'absence d'effet du traitement. Il s'agit du test statistique de l'existence d'un effet traitement, c.-à-d., d'une différence entre les deux groupes (traitement étudié versus traitement témoin). Si ce test est significatif, il témoigne de l'existence d'un effet traitement statistiquement significatif.⁹⁶

Un seuil de signification statistique de 0,01 (1 %) a été utilisé pour le test de l'existence de l'effet (test d'association).

3.6.2.3 Évaluation de la robustesse d'éventuels résultats significatifs

La robustesse des résultats significatifs vis-à-vis du biais de publication a été éprouvée par simulation, en calculant le nombre d'essais ne montrant pas d'effet traitement qu'il faut ajouter à la méta-analyse pour obtenir un résultat compatible avec l'absence d'effet traitement (c.-à-d., non significatif). Selon l'approche utilisée, les essais ajoutés avaient :

- une taille constante et égale à la taille moyenne des essais inclus dans la méta-analyse;
- un effet traitement nul.

Cette démarche est exploratoire et les résultats de cette approche ont été utilisés pour discuter du problème du biais de publication.

3.7 RÉSULTATS

3.7.1 RÉSULTATS DE LA RECHERCHE DES ESSAIS CLINIQUES

L'application des différentes stratégies de recherche des essais cliniques définies à la section 3.4 pour la période de 1976 à août 1998 a fourni 62 références (annexe IV). Celles-ci sont réparties comme suit :

- 3 références portant sur E-2020;
- 2 références portant sur l'eptastigmine (tartrate de heptyl-physostigmine);
- 5 références portant sur la galanthamine;
- 6 références portant sur le métrifonate;
- 23 références portant sur la physostigmine;
- aucune référence portant sur ENA-713;
- 23 références portant sur la THA.

Par contre, deux références sur la galanthamine présentait les résultats préliminaires de deux essais cliniques et une sur le métrifonate concernait la description du protocole d'un essai en cours de réalisation. De plus, deux essais cliniques avec THA avaient tous deux été publiés dans deux revues différentes. De ce fait, seulement 21 références sur la THA furent retenues.

3.7.1.1 Sélection des essais cliniques

Selon nos critères d'exclusion (tels que définis précédemment à la section 3.3.1), 44 des 57 essais cliniques lus furent exclus de la méta-analyse pour diverses raisons, une durée de suivi trop courte (<12 semaines) et un plan d'expérience de type croisé étant les causes les plus caractéristiques. En effet, 41 essais (72 %) avaient une durée de suivi trop courte et 37 essais (65 %) avaient un plan d'expérience de type croisé. Le tableau I (annexe V; p. xlii à xlvii) donne les caractéristiques des essais cliniques exclus de la méta-analyse ainsi que la ou les raisons pour leur exclusion.

Finalement, un dernier essai clinique randomisé, en double insu, contrôlé avec placebo, en groupes parallèles et d'une durée supérieure à 12 semaines, portant sur la THA, a dû être exclu puisqu'il avait utilisé le *Cambridge Cognitive* (CAMCOG) comme mesure d'efficacité primaire pour l'évaluation cognitive. De plus, il n'y avait aucune évaluation globale de changement clinique ni aucune autre mesure d'efficacité pour l'évaluation cognitive. Par ailleurs, le nombre total de sujets randomisés était très petit (N=12).

3.7.1.2 Description des essais cliniques retenus

Douze essais cliniques étaient donc conformes aux lignes directrices de la FDA, c.-à-d. : randomisés, en double insu, contrôlés avec placebo, en groupes parallèles avec une durée de suivi supérieure à 12 semaines; les sujets répondaient à des critères diagnostiques établis pour la démence primaire telle la MA (p. ex., en utilisant soit les critères du DSM-III-R ou du NINCDS-ADRDA); des instruments de mesure de l'efficacité appropriés avaient été utilisés.³⁷ La méta-analyse « étendue » a été réalisée avec les données de ces 12 essais cliniques. Le tableau II (annexe VI; p. xlviii à lvi) décrit les essais cliniques retenus pour la méta-analyse.

Trois essais n'avaient pas utilisé l'ADAS-Cog comme mesure d'efficacité primaire pour l'évaluation cognitive. En effet, Tacrine-12B et Tacrine-18 avaient utilisé le MMSE comme mesure d'efficacité primaire tandis que Tacrine-20 avait utilisé le *Selective Reminding Task* (SRT). Par contre, ce dernier essai avait utilisé le MMSE comme mesure d'efficacité secondaire pour la fonction cognitive. Tacrine-18 avait utilisé une évaluation globale de changement clinique rétrospective (se basant sur une revue rétrospective des dossiers médicaux des sujets). Tacrine-20, quant à lui, n'avait utilisé aucune évaluation globale de changement clinique. De plus, ces trois essais cliniques n'avaient pas analysé les résultats selon le principe de l'intention de traiter. Finalement, trois autres essais

(Métrifonate-02, Métrifonate-03 et Tacrine-14) n'avaient également pas été analysés selon le principe de l'intention de traiter. Dans tous les cas, il était impossible d'exécuter une telle analyse puisque les données nécessaires étaient manquantes. En fait, seuls les résultats des analyses statistiques des sujets conformes au protocole avaient été publiés.

Seulement six essais cliniques furent donc inclus dans la méta-analyse « stricte » soit :

- Donépézil-01, Donépézil-02, Donépézil-03;
- Métrifonate-04, Métrifonate-05;
- Tacrine-21.

3.7.1.3 Données brutes

Le tableau III (p. 68 à 74) rapporte les données brutes nécessaires aux calculs de la méta-analyse. Dans ce tableau, les doubles tirets (--) représentent des données manquantes.

Au niveau de l'évaluation globale de changement clinique, Donépézil-01, Tacrine-12B et Tacrine-18 ont présenté leurs résultats en pourcentage de succès uniquement. Ces résultats ne pouvant pas être utilisés pour les calculs statistiques, ils ont été traités comme des données manquantes.

Au niveau du MMSE, Donépézil-01 n'a présenté comme résultats que le changement moyen observé dans les traitements étudiés versus le changement moyen observé dans le traitement contrôle, sans aucune autre donnée (écart type [SD], erreur type de la moyenne [SEM], IC, valeur p). Encore une fois, il était impossible de faire les analyses nécessaires. Ils ont aussi été jugés comme des données manquantes.

Finalement, Métrifonate-02, Métrifonate-03 et Tacrine-12B n'ont rapporté qu'une valeur p approximative au niveau de l'ADAS-Cog ($p < 0,01$, $p < 0,03$ et $p < 0,001$ respectivement). Malheureusement, les autres valeurs (SD, SEM ou p) accompagnant les résultats ne permettent pas un calcul précis. Une méthode conservatrice, utilisant la borne supérieure de la région contenant la valeur précise de p, a été utilisée lors de la réalisation des analyses statistiques (p. ex., 0,01 pour $p < 0,01$).

Tableau III

DONNÉES BRUTES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essai	Durée de suivi	Traitements	N	Mesures d'efficacité primaires				Mesure d'efficacité secondaire MMSE	
				Évaluation cognitive		Évaluation clinique globale			
				ADAS-Cog	CGIC				
Donépézil-01	12 semaines		total : 161						
		1. Placebo	40	n	changement moyen	n	% de succès	n	changement moyen
				40	0,7	40	80	40	1,2
		2. 1 mg/d	42	41	-0,9	41	82	41	0,6
					(diff=-1,6 p=0,105)				
3. 3 mg/d	40	40	-1,4	39	83	40	0,9		
			(diff=-2,1 p=0,036)						
4. 5 mg/d	39	38	-2,5	38	90	38	2,0		
			(diff=-3,2 p=0,002)						
Donépézil-02	24 semaines		total : 473						
					ADAS-Cog		CIBIC-plus		
					changement moyen	n	résultat moyen	n	changement moyen
		1. placebo	162	153	1,82	152	4,51	154	-0,97
					(SEM=0,49)		(SEM=0,08)		(SEM=0,28)
2. 5 mg/d	154	152	-0,67	149	4,15	153	0,24		
			(SEM=0,51)		(SEM=0,09)		(SEM=0,29)		
			(diff=-2,49 p<0,0001)		(diff=-0,3 p=0,0047)		(diff=1,21 p=0,0007)		
3. 10 mg/d ¹	157	150	-1,06	149	4,07	150	0,39		
			(SEM=0,51)		(SEM=0,07)		(SEM=0,29)		
			(diff=-2,88 p<0,0001)		(diff=-0,44 p<0,0001)		(diff=1,36 p=0,0002)		

¹5 mg/d x 1 sem puis 10 mg/d x 23 sem

Note : Les caractères gras représentent les doses utilisées pour les méta-analyses

Tableau III

DONNÉES BRUTES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essai	Durée de suivi	Traitements	N	Mesures d'efficacité primaires			Mesure d'efficacité secondaire MMSE
				Évaluation cognitive	Évaluation clinique globale		
Donépézil-03	12 semaines	1. placebo 2. 5 mg/d	total : 468 153 157	ADAS-Cog	CIBIC-plus	changement moyen 0,04 (SEM=0,25) 1,00 (SEM=0,25) (diff=0,96 p<0,004) (IC=0,33 à 1,65) 1,30 (SEM=0,24) (diff=1,26 p<0,001) (IC=0,65 à 1,97)	
				n	n		n
				changement moyen	résultat moyen		
				(SEM=0,43) (SEM=0,08) (diff=-2,50 p<0,001) (IC=-3,59 à -1,29)	4,20 (SEM=0,07) 3,90 (SEM=0,08) (diff=-0,30 p=0,003) (IC=-0,50 à -0,08)		150 153 156 156
Métrifonate-02	3 mois	1. placebo 2. 2,1 mg/kg/sem	Total : 50 23 27	ADAS-Cog	GIS	changement moyen -0,95 (p<0,03) -0,11 (p=0,76) (diff=0,84 p=0,14)	
				n	n		n
				changement moyen	changement moyen		
				(p<0,02) (p=0,15) (diff=-1,85 p<0,01)	0,48 (p<0,01) 0,02 (p=0,90) (diff=-0,46 p=0,10)		23 27 27

²⁵ mg/d x 1 sem puis 10 mg/d x 11 sem

Note : Les caractères gras représentent les doses utilisées pour les méta-analyses

Tableau III

DONNÉES BRUTES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essai	Durée de suivi	Traitements	N	Mesures d'efficacité primaires				Mesure d'efficacité secondaire MMSE
				Évaluation cognitive		Évaluation clinique globale		
				ADAS-Cog	GIS			
Métrifonate-03	6 mois		total : 47					
		1. placebo	24	N	changement moyen	n	changement moyen	
				24	1,67	24	0,38	
		2. 2,9 mg/kg/sem	23		(p=0,01)	23	(p<0,02)	
				23	0,00	23	0,57	
					(p=1,00)		(p<0,00)	
					(diff=-1,67 p<0,03)		(diff=0,19 p=0,42)	
Métrifonate-04	12 semaines		total : 480	ADAS-Cog	CIBIC-plus			
		1. placebo	120	n	différence moyenne	n	différence moyenne	
				119	(traitement vs placebo)	119	(traitement vs placebo)	
		2. 10 à 20 mg/d ³	121		-1,50	119	-0,04	
				119	(p=0,020)	119	(p=0,735)	
					(IC=-2,83 à -0,18)		(IC=-0,24 à 0,16)	
		3. 15 à 25 mg/d ⁴	120		-1,30	120	-0,29	
				120	(p=0,053)	120	(p=0,005)	
					(IC=-2,62 à 0,02)		(IC=-0,48 à -0,09)	
		4. 30 à 60 mg/d ⁵	119		-2,94	117	-0,35	
				117	(p=0,0001)	117	(p=0,0007)	
					(IC=-4,27 à -1,61)		(IC=-0,54 à -0,15)	

³0,5 mg/kg (25 à 45 mg) /d x 2 sem et 0,2 mg/kg (10 à 20 mg) /d x 10 sem

⁴0,9 mg/kg (45 à 80 mg) /d x 2 sem et 0,3 mg/kg (15 à 25 mg) /d x 10 sem

⁵2,0 mg/kg (100 à 180 mg) /d x 2 sem et 0,65 mg/kg (30 à 60 mg) /d x 10 sem

Note : Les caractères gras représentent les doses utilisées pour les méta-analyses

Tableau III

DONNÉES BRUTES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essai	Durée de suivi	Traitements	N	Mesures d'efficacité primaires		Mesure d'efficacité secondaire MMSE
				Évaluation cognitive	Évaluation clinique globale	
				ADAS-Cog	CIBIC-plus	
Métrifonate-05	26 semaines		total : 408			
		1. placebo	135	n	n	n
		2. 30 à 60 mg/d ⁶	273	différence moyenne (traitement vs placebo)	différence moyenne (traitement vs placebo)	différence moyenne (traitement vs placebo)
				133	133	133
				268	261	268
				-2,86 (p=0,0001) (IC=-4,34 à -1,37)	-0,28 (p=0,0071) (IC=-0,50 à -0,06)	0,43 (p=0,1788) (IC=-0,197 à 1,05)
Tacrine-12B	13 semaines		total : 89			
		1. placebo ⁷	44	n	n	n
		2. 50 à 150 mg/d ⁷	45	différence moyenne (traitement vs placebo)	différence moyenne (traitement vs placebo)	différence moyenne (traitement vs placebo)
				44	43	43
				(voir MMSE)	RETROSPECTIVE	changement moyen
					% de succès	-1,05
					27	--
					45	56
					--	1,84
					--	(diff=2,89 p<0,001)

⁶2,0 mg/kg (100 à 180 mg) /d x 2 sem et 0,65 mg/kg (30 à 60 mg) /d x 24 sem
⁷+10,8 mg/d de lécithine de soya

Note : Les caractères gras représentent les doses utilisées pour les méta-analyses

Tableau III

DONNÉES BRUTES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essai	Durée de suivi	Traitements	N	Mesures d'efficacité primaires		Mesure d'efficacité secondaire MMSE
				Évaluation cognitive	Évaluation clinique globale	
Tacrine-20	36 semaines	1. placebo ⁸ 2. 25 à 100 mg/d ⁸	total : 41 21 20	SRT – Verbal ⁹		n 18 14 18 14 (diff=-0,1 p=0,944)
				n	changement moyen	
				18	-0,9	
				14	3,6 (diff=4,5 p=0,200)	
		SRT – Visual ⁹				
		n	changement moyen			
		18	-6,0			
		14	-4,5 (diff=1,5 p=0,359)			

⁸+10,8 mg/d de lécithine de soya
⁹ mesure non validée

Note : Les caractères gras représentent les doses utilisées pour les méta-analyses

Tableau III

DONNÉES BRUTES ISSUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essai	Durée de suivi	Traitements	N	Mesures d'efficacité primaires				Mesure d'efficacité secondaire MMSE	
				Évaluation cognitive		Évaluation clinique globale			
Tacrine-21	30 semaines		total : 663	ADAS-Cog	CIBI				
				n	différence moyenne (traitement vs placebo)	n	différence moyenne (traitement vs placebo)	n	différence moyenne (traitement vs placebo)
		1. placebo	184	181		181		181	
		2. 80 mg/d ¹⁰	61	60	-1,4 (p=0,200) (IC=-3,5 à 0,7)	60	-0,1 (p=0,330) (IC=-0,4 à 0,1)	60	0,6 (p=0,330) (IC=-0,6 à 1,7)
		3. 120 mg/d ¹¹	179	174	-2,0 (p=0,008) (IC=-3,5 à -0,5)	174	-0,2 (p=0,040) (IC=-0,4 à -0,006)	174	0,4 (p=0,370) (IC=-0,4 à 1,2)
		4. 160 mg/d ¹²	239	238	-2,2 (p=0,002) (IC=-3,5 à -0,8)	238	-0,2 (p=0,040) (IC=-0,4 à -0,01)	238	0,9 (p=0,020) (IC=0,1 à 1,6)

¹⁰40 mg/d x 6 sem et 80 mg/d x 24 sem

¹¹40 mg/d x 6 sem, 80 mg/d x 6 sem et 120 mg/d x 18 sem

¹²40 mg/d x 6 sem, 80 mg/d x 6 sem, 120 mg/d x 6 sem et 160 mg/d x 12 sem

Note : Les caractères gras représentent les doses utilisées pour les méta-analyses

3.7.2 RÉSULTATS DES CALCULS

3.7.2.1 Homogénéité

Les résultats des tests d'homogénéité effectués au niveau de la méta-analyse « stricte » et de la méta-analyse « étendue » sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau IV

RÉSULTATS DES TESTS D'HOMOGENÉITÉ

Mesure d'efficacité	Méta-analyse « stricte »		Méta-analyse « étendue »	
	# d'essais	P _{hom}	# d'essais	P _{hom}
ADAS-Cog	6	0,383	9	0,526
CIBIC-plus ¹	4	0,719	4	0,719
MMSE	5	0,288	11	0,274
Évaluation cognitive ²	6	0,383	12	0,199
Évaluation globale clinique ³	5	0,518	8	0,334

¹CIBIC-plus n'a été utilisé que dans quatre essais

²Évaluation calculée avec les données de la mesure d'efficacité primaire utilisée dans chaque essai afin d'évaluer la fonction cognitive (à l'exception de Tacrine-20 où les données obtenues sur le MMSE ont été utilisées au lieu des données obtenues sur l'échelle SRT)

³Évaluation calculée avec les données de la mesure d'efficacité primaire utilisée dans chaque essai afin d'évaluer le changement clinique

Tous les tests d'homogénéité se sont avérés statistiquement non significatifs. Il était donc raisonnable de combiner les essais entre eux puisqu'ils estimaient les mêmes paramètres.

3.7.2.2 Estimation globale des effets

Les tableaux V à VIII (p. 76 à 79) présentent les résultats des calculs de l'effet standardisé au niveau de l'évaluation cognitive et de l'évaluation globale de changement clinique.

Les IChE produisent une certaine amélioration de la fonction cognitive et de l'évaluation globale de changement clinique. Si nous sommes prêts à supposer que la fonction cognitive dans la MA est une variable distribuée normalement, alors un effet standardisé moyen de -0,432 (IC à 95 % : -0,524 à -0,341; p<0,001) indiquerait que la moyenne des sujets traités avec les IChE performant mieux que 33 % des sujets non traités. De même, un effet standardisé moyen de -0,309 (IC à 95 % : -0,409 à -0,209; p<0,001) au niveau de l'évaluation globale de changement clinique indiquerait que la moyenne des sujets traités avec les IChE performant mieux que 38 % des sujets non traités. (Dans les deux cas, la valeur négative de l'effet standardisé témoigne d'un effet bénéfique du traitement).

Tableau V
FONCTION COGNITIVE

Effet standardisé - Méta-analyse « stricte »

essai	g_i	d_i	variance _{di}	1 / variance _{di}	$d_i / \text{variance}_{di}$
Donépézil-01	-0,725	-0,718	0,0546	18,315	-13,150
Donépézil-02	-0,403	-0,402	0,0134	74,627	-30,000
Donépézil-03	-0,470	-0,469	0,0134	74,627	-35,000
Métrifonate-04	-0,567	-0,565	0,0176	56,818	-32,102
Métrifonate-05	-0,401	-0,400	0,0114	87,719	-35,088
Tacrine-21	-0,196	-0,195	0,0223	44,843	-8,744
somme				356,949	-154,084
				d_c	-0,432
				variance _{dc}	0,0028
				IC à 95%	-0,536 à -0,328

Statistique Q

essai	1 / variance _{di}	$d_i / \text{variance}_{di}$	$d_i^2 / \text{variance}_{di}$
Donépézil-01	18,315	-13,150	9,442
Donépézil-02	74,627	-30,000	12,060
Donépézil-03	74,627	-35,000	16,415
Métrifonate-04	56,818	-32,102	18,138
Métrifonate-05	87,719	-35,088	14,035
Tacrine-21	44,843	-8,744	1,705
somme	356,949	-154,084	71,795

$$Q = 71,795 - (-154,084)^2 / 356,949 = 5,282 \quad p=0,383$$

Le seuil de 0,1 (10%) a été adopté pour déclarer une hétérogénéité statistiquement significative. La valeur de Q avec 5 degrés de liberté est égale à 9,236. Il n'y a aucune évidence statistique d'un manque d'homogénéité. On ne rejette pas l'hypothèse nulle.

Test d'association

$$z = -0,432 / \sqrt{0,0028} = -8,164 / \quad p < 0,001$$

Cette valeur, en valeur absolue, est bien supérieure à la valeur critique de 2,575 (pour un seuil de signification statistique de 1%). L'effet du traitement estimé à partir de l'ensemble des essais est donc significativement différent de zéro.

Tableau VI

FONCTION COGNITIVE

Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »

essai	y_i	d_i	variance _{di}	1 / variance _{di}	d_i / variance _{di}
Donépézil-01	-0,725	-0,718	0,0546	18,315	-13,150
Donépézil-02	-0,403	-0,402	0,0134	74,627	-30,000
Donépézil-03	-0,470	-0,469	0,0134	74,627	-35,000
Métrifonate-02	-0,780	-0,768	0,0864	11,574	-8,889
Métrifonate-03	-0,654	-0,643	0,0895	11,173	-7,184
Métrifonate-04	-0,567	-0,565	0,0176	56,818	-32,102
Métrifonate-05	-0,401	-0,400	0,0114	87,719	-35,088
Tacrine-12B ¹	-(0,816)	-(0,807)	0,0610	16,393	-13,230
Tacrine-14	-0,527	-0,523	0,0464	21,552	-11,272
Tacrine-18 ¹	-(0,106)	-(0,105)	0,0311	32,154	-3,376
Tacrine-20 ¹	-(-0,026)	-(-0,025)	0,1270	7,874	0,197
Tacrine-21	-0,196	-0,195	0,0223	44,843	-8,744
			somme	457,669	-197,838
				d_c	-0,432
				variance_{dc}	0,0022
				IC à 95%	-0,524 à -0,340

Statistique Q

essai	1 / variance _{di}	d_i / variance _{di}	d_i^2 / variance _{di}
Donépézil-01	18,315	-13,150	9,442
Donépézil-02	74,627	-30,000	12,060
Donépézil-03	74,627	-35,000	16,415
Métrifonate-02	11,574	-8,889	6,827
Métrifonate-03	11,173	-7,184	4,620
Métrifonate-04	56,818	-32,102	18,138
Métrifonate-05	87,719	-35,088	14,035
Tacrine-12B	16,393	-13,230	10,676
Tacrine-14	21,552	-11,272	5,895
Tacrine-18	32,154	-3,376	0,355
Tacrine-20	7,874	0,197	0,005
Tacrine-21	44,843	-8,744	1,705
somme	457,669	-197,838	100,173

$$Q = 100,173 - (-197,838)^2 / 457,669 = 14,653 \quad p=0,199$$

Le seuil de 0,1 (10%) a été adopté pour déclarer une hétérogénéité statistiquement significative. La valeur de Q avec 11 degrés de liberté est égale à 17,275. Il n'y a aucune évidence statistique d'un manque d'homogénéité. On ne rejette pas l'hypothèse nulle.

Test d'association

$$z = -0,432 / \sqrt{0,0022} = -9,210 / \quad p < 0,001$$

Cette valeur, en valeur absolue, est bien supérieure à la valeur critique de 2,575 (pour un seuil de signification statistique de 1%). L'effet du traitement estimé à partir de l'ensemble des essais est donc significativement différent de zéro.

¹Un signe négatif (-) a été placé devant les résultats des trois essais ayant utilisé MMSE comme mesure d'efficacité primaire puisque, contrairement à l'ADAS-Cog, une valeur positive de l'effet standardisé au niveau du MMSE indique une effet bénéfique du traitement.

Tableau VII

ÉVALUATION GLOBALE DE CHANGEMENT CLINIQUE

Effet standardisé - Méta-analyse « stricte »

essai	g_i	d_i	variance _{di}	1 / variance _{di}	$d_i / \text{variance}_{di}$
Donépézil-02	-0,345	-0,344	0,0135	74,074	-25,481
Donépézil-03	-0,324	-0,323	0,0134	74,627	-24,104
Métrifonate-04	-0,461	-0,460	0,0174	57,471	-26,437
Métrifonate-05	-0,266	-0,265	0,0114	87,719	-23,246
Tacrine-21	-0,117	-0,117	0,0222	45,045	-5,270
			somme	338,936	-104,538
				d_c	-0,308
				variance _{dc}	0,0030
				IC à 95%	-0,415 à -0,201

Statistique Q

essai	1 / variance _{di}	$d_i / \text{variance}_{di}$	$d_i^2 / \text{variance}_{di}$
Donépézil-02	74,074	-25,481	8,766
Donépézil-03	74,627	-24,104	7,786
Métrifonate-04	57,471	-26,437	12,161
Métrifonate-05	87,719	-23,246	6,160
Tacrine-21	45,045	-5,270	0,617
somme	338,936	-104,538	35,490

$$Q = 35,490 - (-104,538)^2 / 338,936 = 3,247 \quad p=0,518$$

Le seuil de 0,1 (10%) a été adopté pour déclarer une hétérogénéité statistiquement significative. La valeur de Q avec 4 degrés de liberté est égale à 7,779. Il n'y a aucune évidence statistique d'un manque d'homogénéité. On ne rejette pas l'hypothèse nulle.

Test d'association

$$z = -0,308 / \sqrt{0,0030} = -5,623 / \quad p < 0,001$$

Cette valeur, en valeur absolue, est bien supérieure à la valeur critique de 2,575 (pour un seuil de signification statistique de 1%). L'effet du traitement estimé à partir de l'ensemble des essais est donc significativement différent de zéro.

Tableau VIII

ÉVALUATION GLOBALE DE CHANGEMENT CLINIQUE

Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »

essai	g_i	d_i	variance _{di}	1 / variance _{di}	$d_i / \text{variance}_{di}$
Donépézil-02	-0,345	-0,344	0,0135	74,074	-25,481
Donépézil-03	-0,324	-0,323	0,0134	74,627	-24,104
Métrifonate-02	-0,476	-0,469	0,0827	12,092	-5,671
Métrifonate-03	0,238	0,234	0,0857	11,669	2,730
Métrifonate-04	-0,461	-0,460	0,0174	57,471	-26,437
Métrifonate-05	-0,266	-0,265	0,0114	87,719	-23,246
Tacrine-14	-0,527	-0,523	0,0464	21,552	-11,272
Tacrine-21	-0,117	-0,117	0,0222	45,045	-5,270
			somme	384,249	-118,751
			d_c		-0,309
			variance_{dc}		0,0026
			IC à 95%		-0,409 à -0,209

Statistique Q

essai	1 / variance _{di}	$d_i / \text{variance}_{di}$	$d_i^2 / \text{variance}_{di}$
Donépézil-02	74,074	-25,481	8,766
Donépézil-03	74,627	-24,104	7,786
Métrifonate-02	12,092	-5,671	2,660
Métrifonate-03	11,669	2,730	0,639
Métrifonate-04	57,471	-26,437	12,161
Métrifonate-05	87,719	-23,246	6,160
Tacrine-14	21,552	-11,272	5,895
Tacrine-21	45,045	-5,270	0,617
somme	384,249	-118,751	44,684

$$Q = 44,684 - (-118,751)^2 / 384,249 = 7,984 \quad p=0,334$$

Le seuil de 0,1 (10%) a été adopté pour déclarer une hétérogénéité statistiquement significative. La valeur de Q avec 7 degrés de liberté est égale à 12,017. Il n'y a aucune évidence statistique d'un manque d'homogénéité. On ne rejette pas l'hypothèse nulle.

Test d'association

$$z = -0,309 / \sqrt{0,0026} = -6,060 / \quad p < 0,001$$

Cette valeur, en valeur absolue, est bien supérieure à la valeur critique de 2,575 (pour un seuil de signification statistique de 1%). L'effet du traitement estimé à partir de l'ensemble des essais est donc significativement différent de zéro.

L'interprétation de ces effets standardisés en matière d'utilité clinique dépend du degré de détérioration de la mémoire des sujets typiques souffrant de la MA. Si, par exemple, les sujets atteints de la MA présentent pour des tests de la fonction cognitive une valeur moyenne se situant deux écarts types sous la normale, alors un tel traitement serait hautement fructueux. Si, par contre, cette valeur moyenne se retrouvait cinq écarts types sous la normale, alors le traitement serait probablement d'une faible utilité clinique parce que la performance des sujets suite au traitement serait encore bien au-dessous des limites de la normale. Malheureusement, nous ne pouvons savoir où se situent les sujets dans les essais cliniques revus comparativement à des sujets « normaux », mais des effets standardisés de -0,432 et de -0,309 pourraient bien être utiles sur le plan clinique.

3.7.2.3 Représentation graphique des résultats

Les figures 1 à 4 (p. 81 à 84) représentent les graphiques de la méta-analyse « stricte » et de la méta-analyse « étendue » correspondant aux résultats précédents.

3.7.2.4 Autres résultats

Les pages 85 et 86 présentent un tableau récapitulatif des effets standardisés (tableau IX) et des effets traitement communs (tableau X) obtenus au niveau des trois mesures d'efficacité décrites à la section 3.3.2.

Le MMSE et l'ADAS-Cog sont les deux échelles cognitives les plus fréquemment employées dans les essais cliniques de la MA. Pour les sujets externes (c.-à-d., sujets atteints de la MA ne participant pas à un essai clinique), le taux de déclin prévu tel que mesuré par le MMSE (diminution du résultat MMSE) se situe en moyenne autour de deux à quatre points à chaque année ou près d'un à deux points à chaque six mois.^{35,95} Ainsi, une taille de l'effet de 0,951 (IC à 95 % : 0,660 à 1,242; $p < 0,001$), calculée dans la méta-analyse « étendue », représenterait un ralentissement moyen de la progression de la maladie d'environ six mois.

Comparativement au MMSE, l'ADAS-Cog est plus sensible pour mesurer les effets du traitement sur la fonction cognitive mais nécessite une plus grande formation et plus de temps à administrer. Le taux prédit d'aggravation chez les sujets externes est un accroissement de près de six à sept points sur l'ADAS-Cog par an ou de trois points par six mois.³⁷ Ainsi, une amélioration dans l'ADAS-Cog (diminution du résultat ADAS-Cog) d'environ trois points sur six mois peut être considérée comme un effet thérapeutique important et, selon certains, représente presque un renversement de la progression attendue pour six mois.⁷⁷ Une taille de l'effet de -2,429 (IC à 95 % : -2,935 à -1,922; $p < 0,001$) a été calculée au niveau de la méta-analyse « étendue ».

Figure 1

FONCTION COGNITIVE

Effet standardisé - Méta-analyse « stricte »

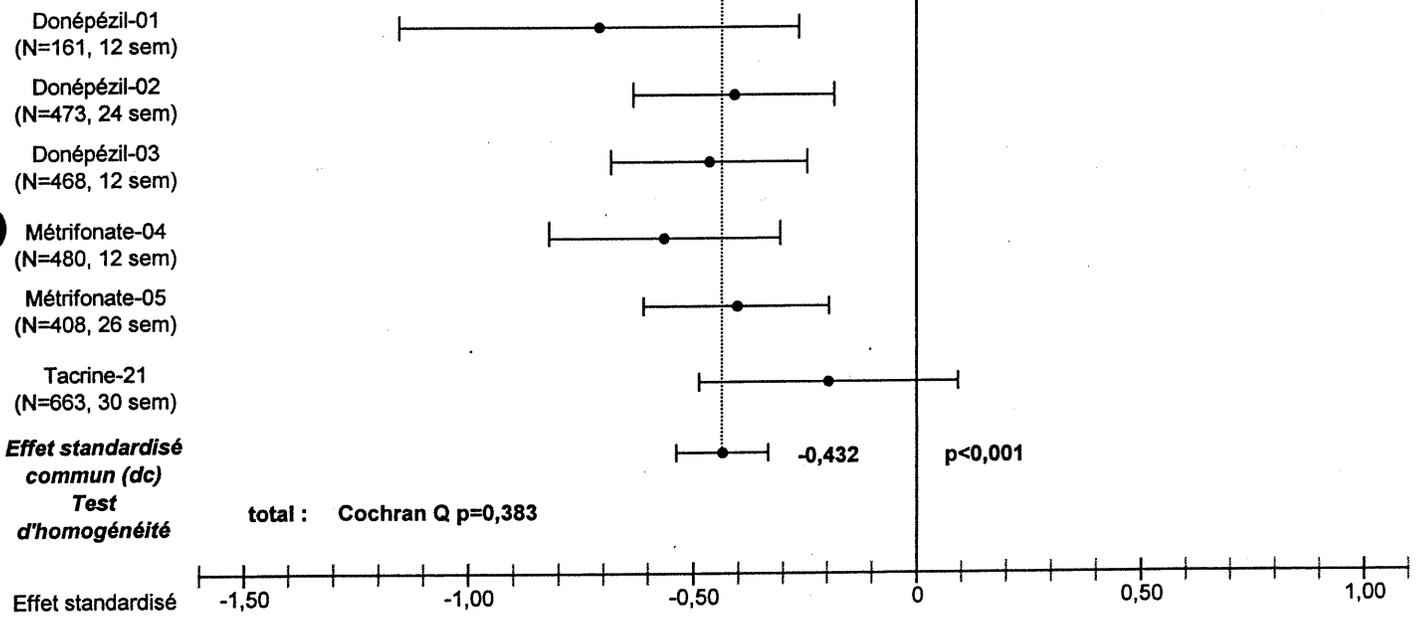


Figure 2

FONCTION COGNITIVE

Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »

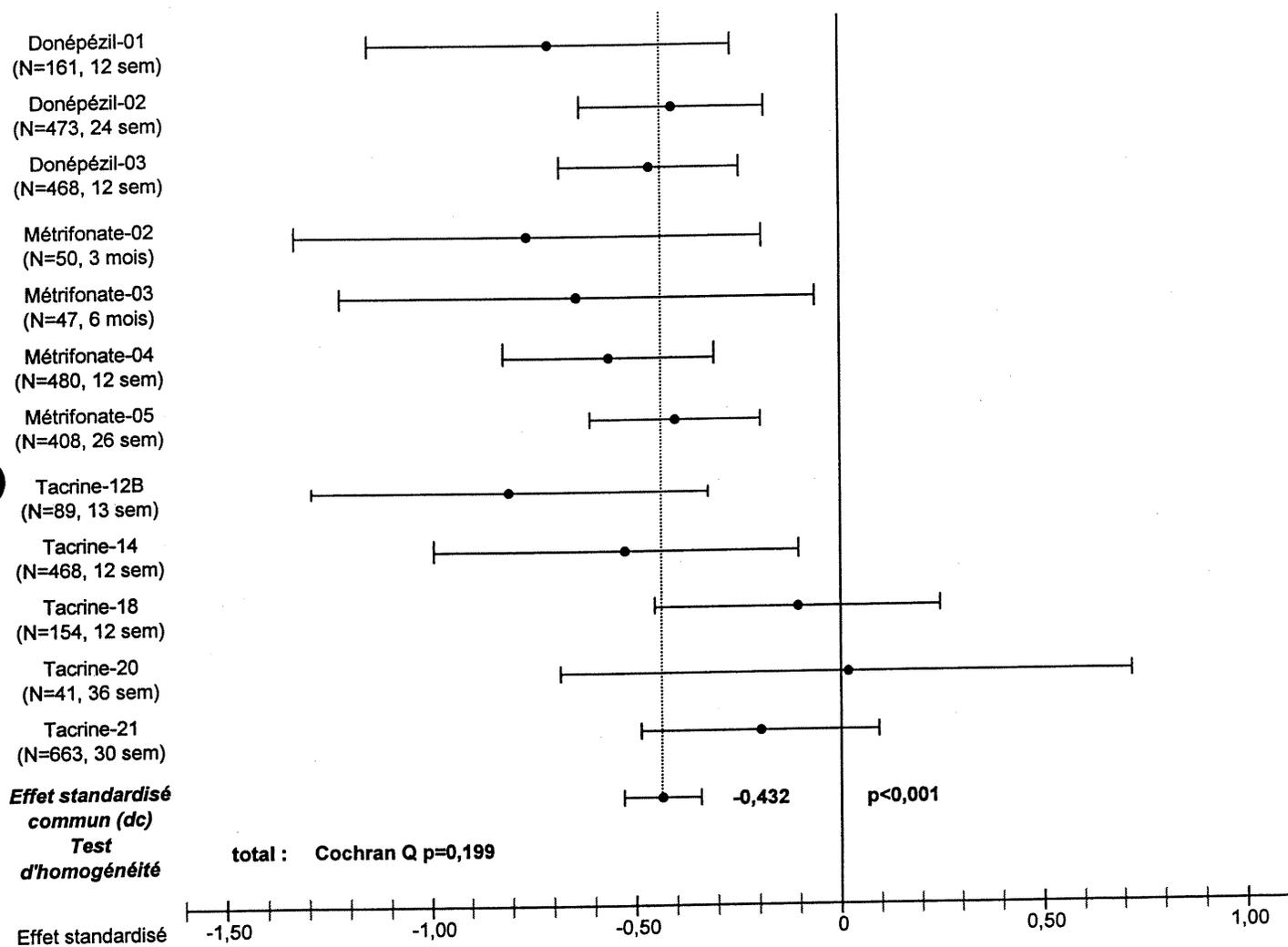


Figure 3

ÉVALUATION GLOBALE DE CHANGEMENT CLINIQUE

Effet standardisé - Méta-analyse « stricte »

Donépézil-02
(N=473, 24 sem)

Donépézil-03
(N=468, 12 sem)

Métrifonate-04
(N=480, 12 sem)

Métrifonate-05
(N=408, 26 sem)

Tacrine-21
(N=663, 30 sem)

Effet standardisé
commun (dc)

Test
d'homogénéité

total : Cochran Q p=0,518

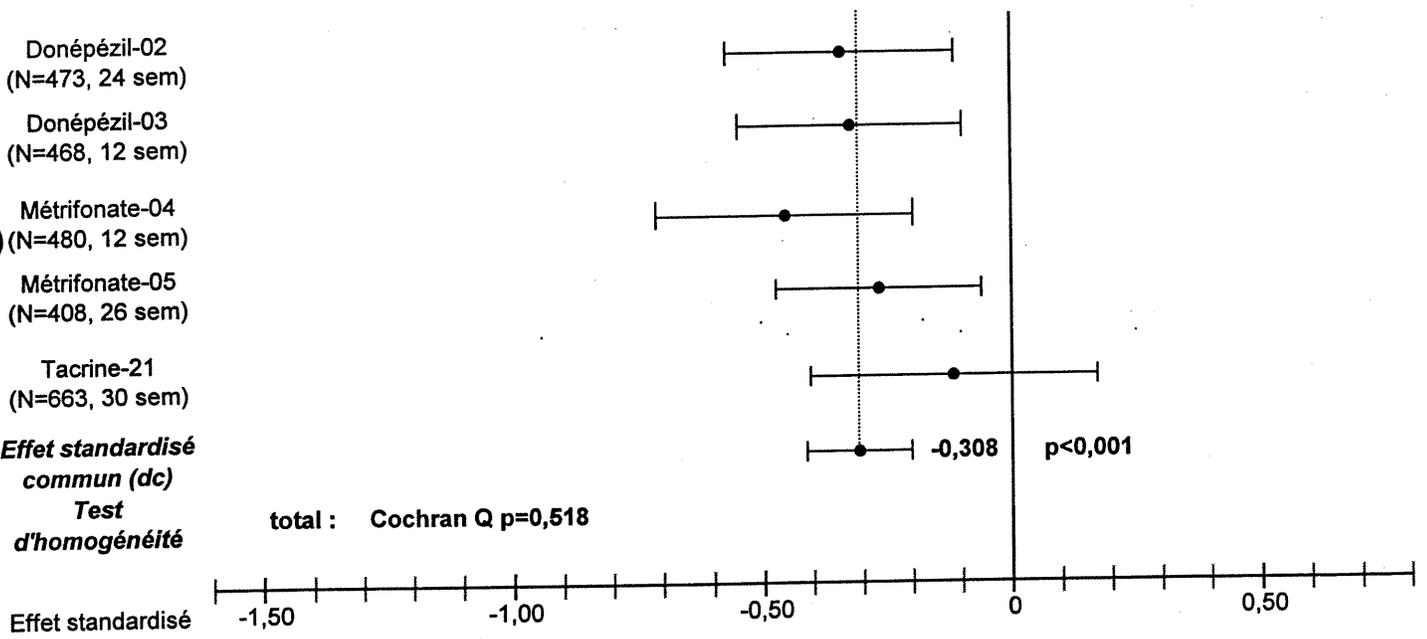


Figure 4

ÉVALUATION GLOBALE DE CHANGEMENT CLINIQUE

Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »

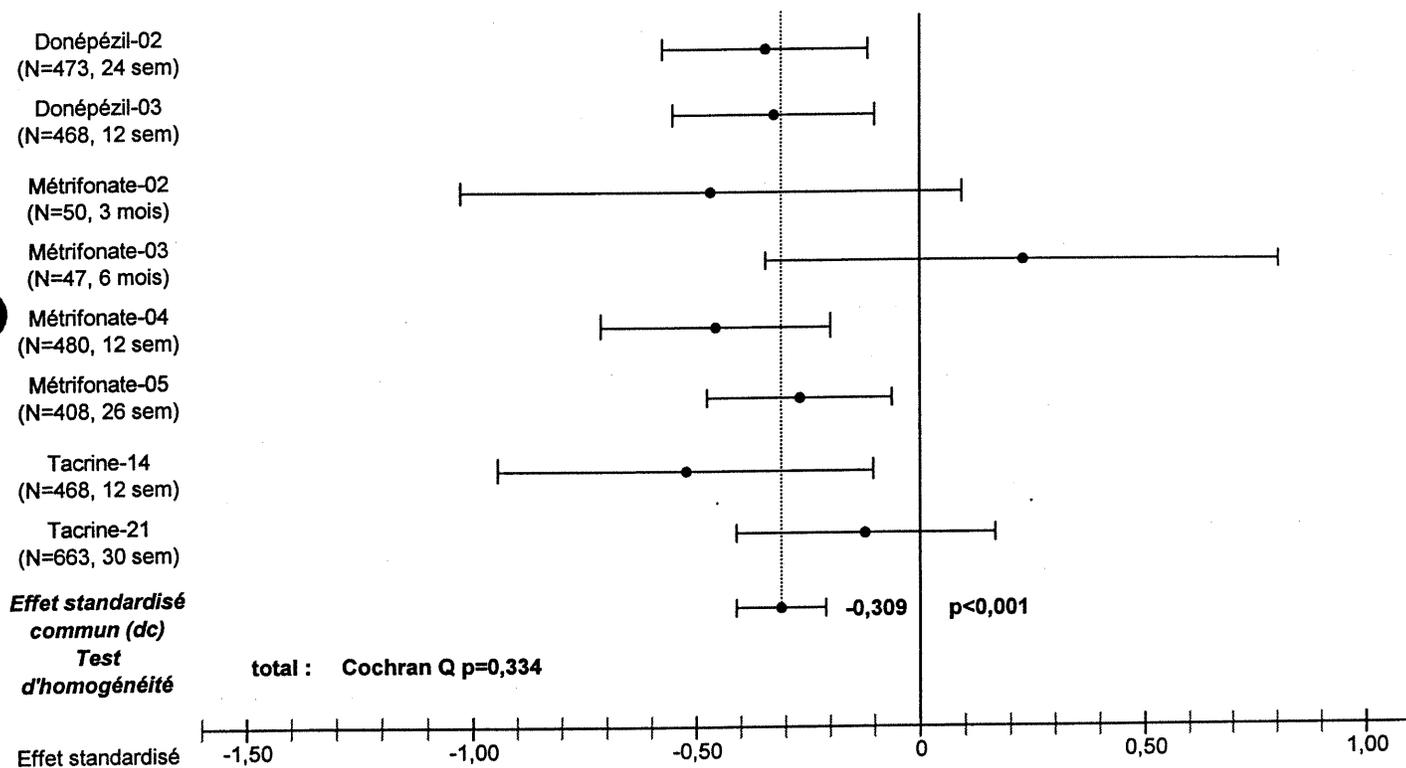


Tableau IX

RÉSULTATS – MESURES D'EFFICACITÉ

Effet standardisé

Mesure d'efficacité	Méta-analyse	Nombre d'essais N	Effet standardisé d_c	Variance Var_{d_c}	Intervalle de confiance à 95% IC	Test d'homogénéité P_{hom}	Test d'association P_{ass}
<i>Fonction cognitive</i>							
ADAS-Cog	« stricte »	6	-0,432	0,0028	-0,535 à -0,328	0,383	<0,001
	« étendue »	9	-0,452	0,0025	-0,550 à -0,354	0,526	<0,001
MMSE	« stricte »	5	0,282	0,0029	0,176 à 0,388	0,288	<0,001
	« étendue »	11	0,289	0,0022	0,196 à 0,382	0,274	<0,001
<i>Évaluation globale de changement clinique</i>							
CIBIC-plus	« stricte »	4	-0,338	0,0034	-0,452 à -0,223	0,719	<0,001
	« étendue »				Mêmes données/résultats que la méta-analyse « stricte »		

Une valeur négative de l'effet standardisé indique un effet bénéfique du traitement dans toutes les mesures d'efficacité à l'exception du MMSE où une valeur positive indique un effet bénéfique du traitement.

Tableau X

RÉSULTATS – MESURES D'EFFICACITÉ

Effet traitement commun

Mesure d'efficacité	Méta-analyse	Nombre d'essais N	Effet traitement commun Moy _s	Variance Var _s	Intervalle de confiance à 95% IC	Test d'homogénéité p _{hom}	Test d'association p _{pass}
<i>Fonction cognitive</i>							
ADAS-Cog	« stricte »	6	-2,624	0,095	-3,228 à -2,020	0,843	<0,001
	« étendue »	9	-2,429	0,067	-2,935 à -1,922	0,755	<0,001
MMSE	« stricte »	5	0,906	0,029	0,572 à 1,241	0,321	<0,001
	« étendue »	11	0,951	0,022	0,660 à 1,242	0,380	<0,001
<i>Évaluation globale de changement clinique</i>							
CIBIC-plus	« stricte »	4	-0,338	0,0034	-0,452 à -0,223	0,948	<0,001
	« étendue »						
Mêmes données/résultats que la méta-analyse « stricte »							

Une valeur négative de la taille de l'effet indique un effet bénéfique du traitement dans toutes les mesures d'efficacité à l'exception du MMSE où une valeur positive indique un effet bénéfique du traitement.

3.7.2.5 ANALYSES STRATIFIÉES

En raison du nombre d'essais très petit, les analyses stratifiées n'ont été réalisées qu'au niveau de la méta-analyse « étendue ». Telles que définies précédemment à la section 3.6.1.2, trois analyses en sous-groupes ont été faites.

Les figures 5 et 6 (p.88 et 89) montrent les résultats obtenus pour l'analyse en sous-groupes réalisée en regroupant les essais en fonction de la molécule. Les résultats de méta-analyse statistiquement significatifs sont facilement repérables car leur intervalle de confiance ne coupe pas le trait vertical d'abscisse zéro. La représentation graphique permet aussi de comparer facilement les résultats des différents sous-groupes et montre que les trois IChE produisent une certaine amélioration de la fonction cognitive et de l'évaluation globale de changement clinique. Cependant, l'analyse en sous-groupes n'a démontré aucune différence cliniquement significative entre les effets standardisés de ces trois agents puisque les tests d'homogénéité se sont avérés négatifs. Il est donc possible de considérer que le traitement a le même effet dans tous ces sous-groupes.

Seule la méta-analyse en sous-groupes suivant la taille de l'essai a généré des résultats statistiquement significatifs et ce, uniquement au niveau de l'effet standardisé calculé pour la fonction cognitive. En effet, l'analyse en sous-groupes a démontré que les 6 essais cliniques ayant une taille inférieure à 100 avaient un effet standardisé moyen de -0,616 (IC à 95 % : -0,826 à -0,406; $p_{\text{hom}}=0,482$) comparativement à un effet de -0,389 (IC à 95 % : -0,491 à -0,287; $p_{\text{hom}}=0,257$) pour les 6 essais ayant une taille supérieure à 100. L'effet du traitement était significativement différent entre les sous-groupes ($p_{\text{hom}}=0,057$).

Les figures 7 et 8 (p. 90 et 91) représentent les graphiques de méta-analyse correspondant aux résultats obtenus pour l'analyse en sous-groupes réalisée en regroupant les essais en fonction de la durée de suivi. Cette analyse a généré des résultats non significatifs. Par contre, les résultats s'avèrent cliniquement très intéressants et méritent d'être mentionnés. Ainsi, pour l'évaluation cognitive, l'analyse a démontré que les 7 essais d'une durée de 12 semaines (3 mois) avaient un effet standardisé moyen de -0,506 (IC à 95 % : -0,635 à -0,377; $p_{\text{hom}}=0,199$) comparativement à un effet de -0,417 (IC à 95 % : -0,565 à -0,268; $p_{\text{hom}}=0,736$) pour les 3 essais d'une durée de 24 ou 26 semaines (6 mois). De la même façon, pour l'évaluation globale de changement clinique, les 4 essais d'une durée de 3 mois avaient un effet standardisé moyen de -0,407 (IC à 95 % : -0,559 à -0,255; $p_{\text{hom}}=0,795$) contre -0,265 (IC à 95 % : -0,414 à -0,116; $p_{\text{hom}}=0,187$) pour les 3 essais d'une durée de 6 mois. Dans les deux cas, l'effet du traitement n'était pas significativement différent entre les sous-groupes ($p_{\text{hom}}=0,375$ et 0,191 respectivement).

Figure 5

FONCTION COGNITIVE

Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »

Analyse en sous-groupes suivant la molécule

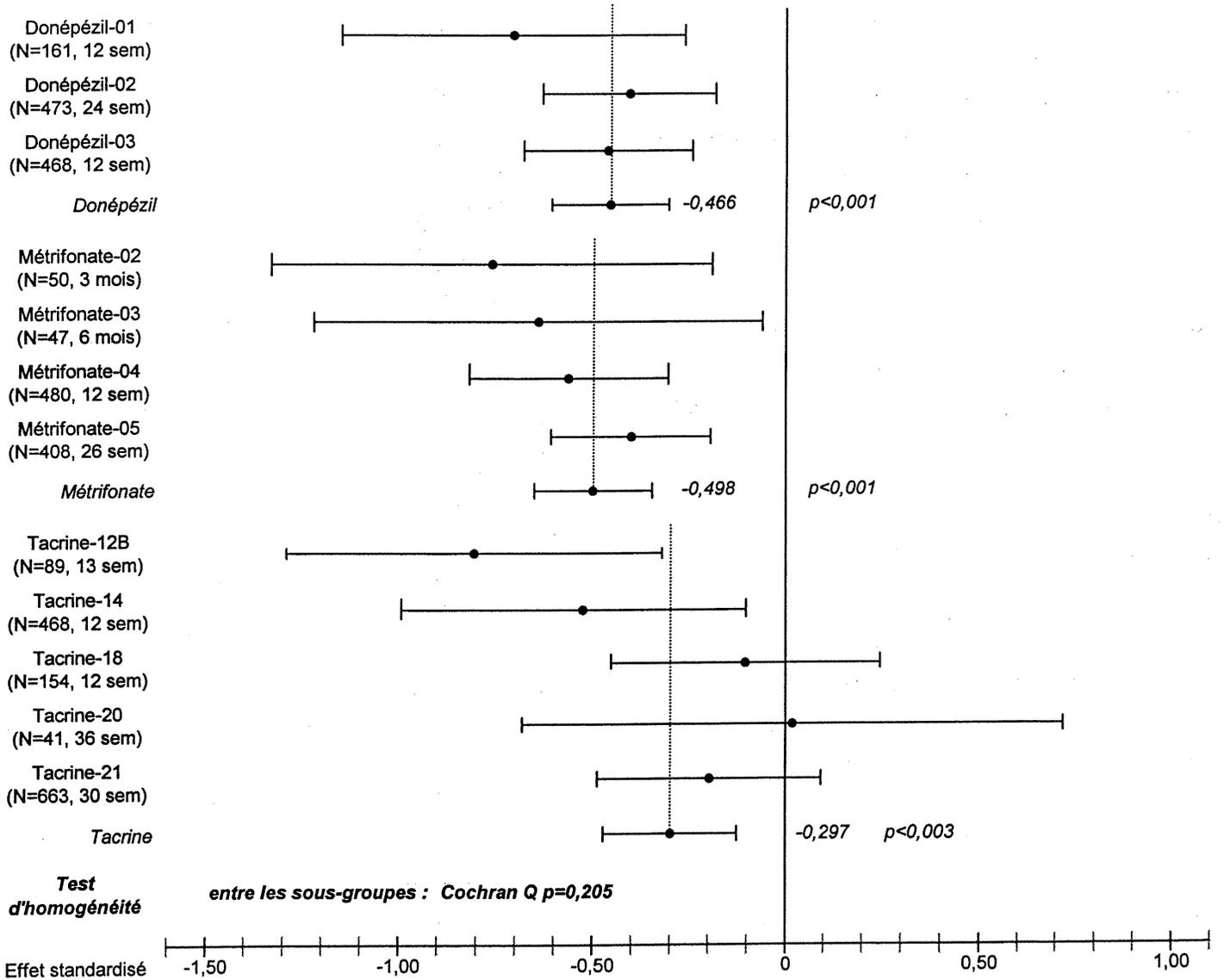


Figure 6

ÉVALUATION GLOBALE DE CHANGEMENT CLINIQUE

Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »

Analyse en sous-groupes suivant la molécule

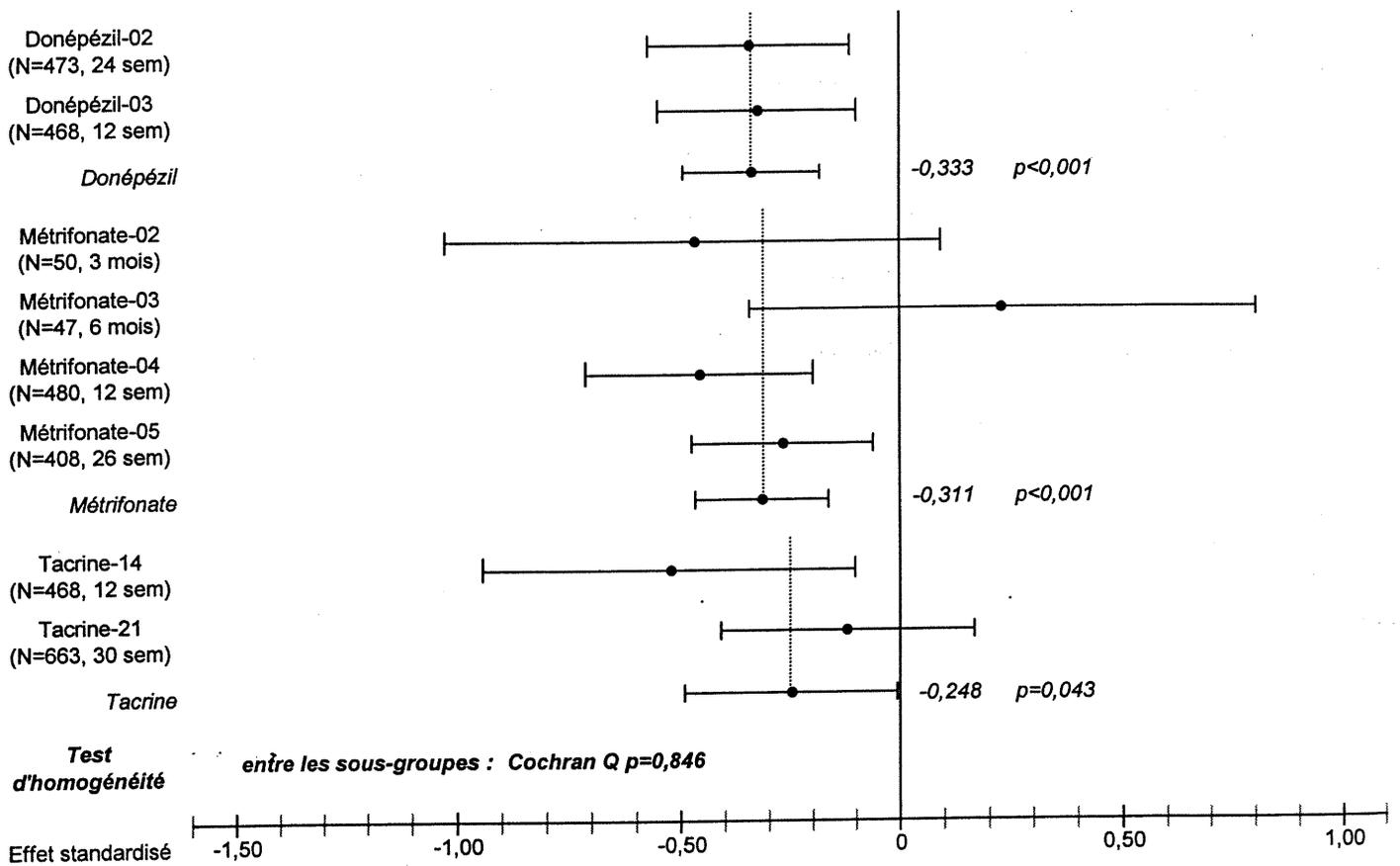


Figure 7

FONCTION COGNITIVE

Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »

Analyse en sous-groupes suivant la durée de suivi

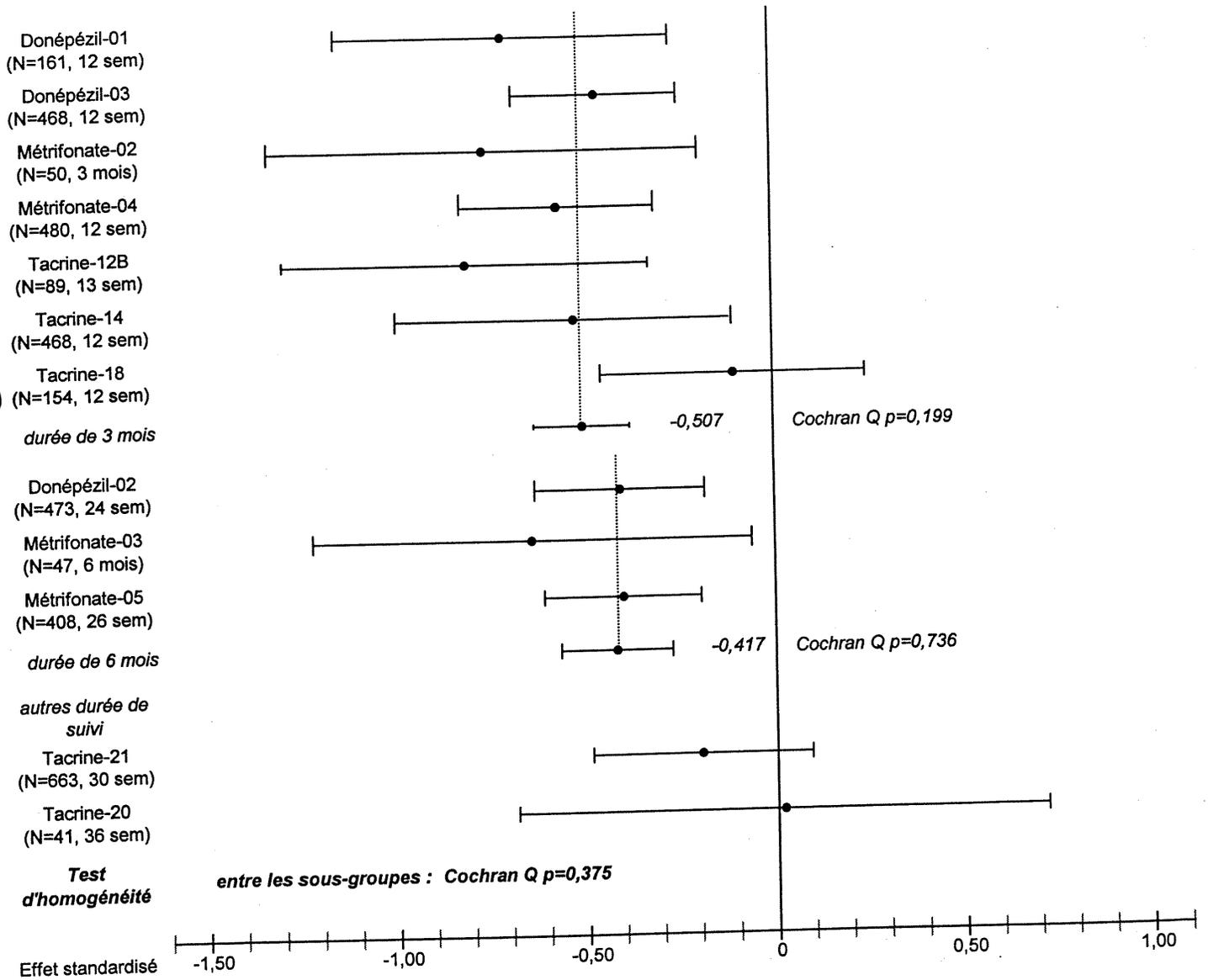
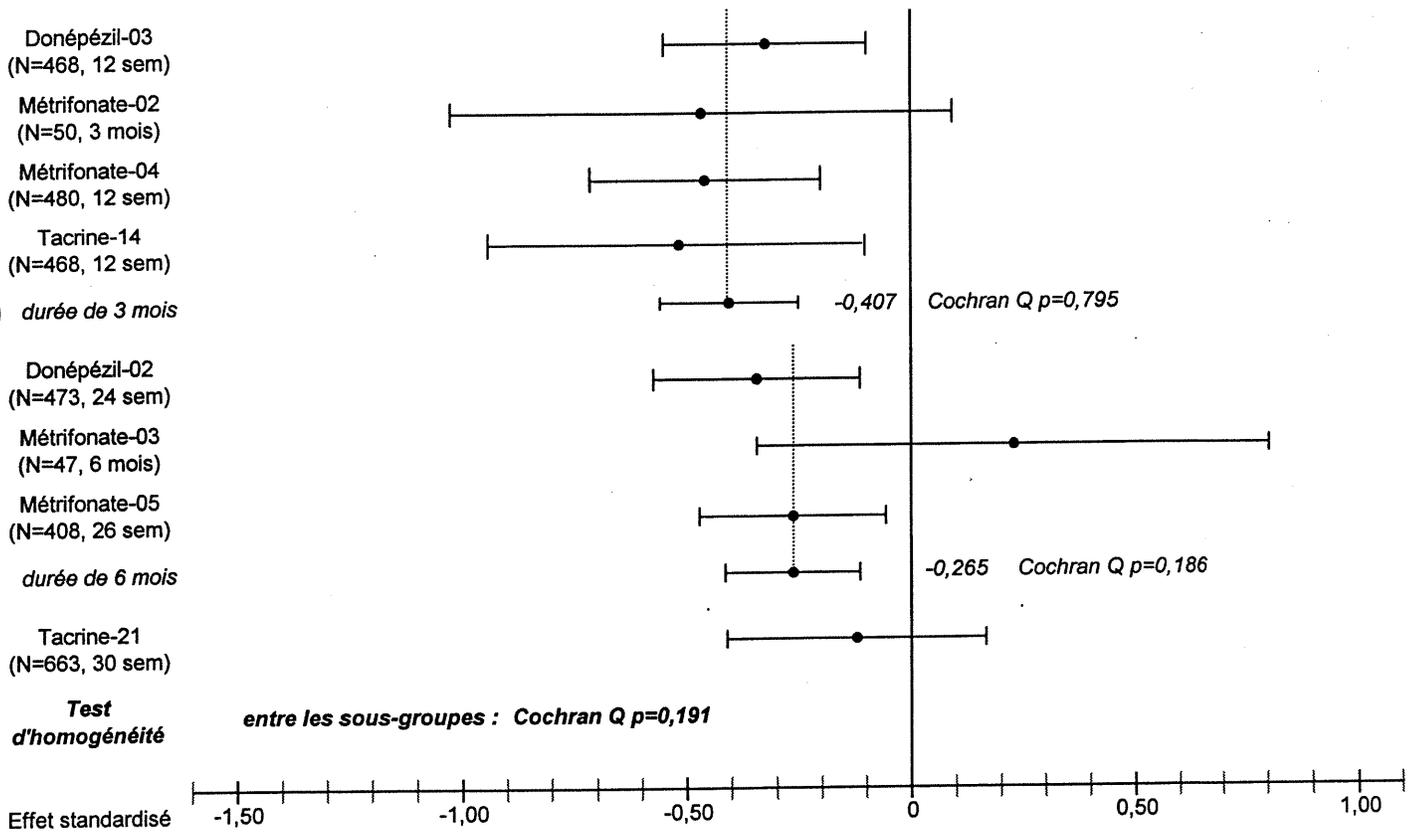


Figure 8

ÉVALUATION GLOBALE DE CHANGEMENT CLINIQUE

Effet standardisé - Méta-analyse « étendue »

Analyse en sous-groupes suivant la durée de suivi



3.7.3 INTERPRÉTATION DES RÉSULTATS

Les IChE produisent une amélioration de la fonction cognitive et de l'évaluation globale de changement clinique pour 33 % et 38 % des sujets traités, respectivement. Ceci représente un ralentissement de l'évolution de la maladie d'environ six mois. Ces résultats confirment les données cliniques publiées à ce jour voulant que cette classe de médicaments permette une amélioration significative des symptômes chez environ 30 à 40 % des sujets traités.⁷⁸

L'interprétation des estimations de la taille de l'effet doit se faire avec prudence puisque la durée de traitement actif était variable selon les essais cliniques : 12 et 24 semaines pour E-2020, 12 et 26 semaines pour métrifonate et 12, 24, 30 et 36 semaines pour THA. En effet, une caractéristique étant ressortie comme importante est la durée de suivi. Les essais cliniques avec une durée de suivi de 12 semaines (3 mois) affichent une taille de l'effet ainsi qu'un effet standardisé supérieurs à ceux des essais d'une durée de 24 ou 26 semaines (6 mois). Par contre, dans tous les cas, cette différence de l'effet du traitement ne peut être considérée cliniquement significative. Seuls Tacrine-20 et Tacrine-21 avaient une durée de suivi supérieure à 6 mois (soit 30 et 36 semaines respectivement). Encore une fois, une comparaison des données brutes révèle, et ce au niveau de toutes les mesures d'efficacité, que l'effet du traitement semblerait diminuer avec le temps. Malgré que les différences soient statistiquement non significatives, elles suggèrent la possibilité que les effets du traitement pourraient atteindre un plateau après trois mois de thérapie pour ensuite s'atténuer, voire même s'avérer semblables aux effets placebo, après une période plus ou moins prolongée. Pour l'instant, il est difficile d'en arriver à une conclusion quant aux effets à long terme des IChE puisque seuls les résultats de deux essais d'une durée supérieure à six mois ont été publiés.

En méta-analyse, les analyses en sous-groupes font courir, comme dans un essai clinique, le risque de l'inflation non contrôlée de l'erreur de première espèce α . La multiplication des tests statistiques (un par sous-groupe) augmente la probabilité d'obtenir un test significatif uniquement par hasard. Un résultat de sous-groupe significatif devient suspect car il est impossible de savoir si ce test relève une interaction réelle ou s'il s'agit simplement d'un artefact lié à la répétition des tests. En effet, il est toujours possible d'obtenir un résultat significatif en multipliant les sous-groupes. Un résultat significatif obtenu dans ces conditions doit être interprété avec prudence. La réalisation d'analyses en sous-groupes à partir de données issues de plusieurs essais dans une méta-analyse ne résoud pas ce problème de répétition des tests.⁹⁶

De plus, le test d'homogénéité possède une faible puissance avec le nombre d'essais habituellement rencontré dans les méta-analyses (en général inférieur à une trentaine). La division de l'échantillon des essais en deux ou plusieurs sous-groupes entraîne une baisse de puissance des comparaisons réalisées dans chaque groupe et du test d'interaction. La mise en évidence

d'une interaction reste du domaine de l'association statistique et ne permet pas de conclure à la relation causale entre le facteur étudié et la variation de la taille de l'effet. En effet, les différentes modalités du facteur étudié ne peuvent pas être contrôlées, ce qui empêche de se prémunir contre l'existence de facteurs de confusion.⁹⁶

La décision d'utilisation d'un traitement ne se base pas uniquement sur un test statistique issu d'une méta-analyse ou d'un essai, mais doit envisager d'autres éléments. Ainsi, il convient d'interpréter le terme « prise de décision » comme la décision de considérer que le traitement est efficace ou non, compte tenu du risque d'erreur statistique que l'on court. Il est donc primordial de considérer la signification « clinique » potentielle des résultats qui seraient statistiquement non significatifs. Inversement, les résultats statistiquement significatifs doivent être interprétés en fonction de l'ampleur des effets observés.

3.8 DISCUSSION

Il y a un certain nombre de limites associées à cette méta-analyse. Premièrement, seuls les essais cliniques utilisant des mesures d'efficacité de la fonction cognitive et une évaluation globale de changement clinique ont été inclus. Or, la MA implique également des changements de la personnalité et intellectuels. Il serait donc important d'évaluer également les effets des IChE sur les troubles comportementaux, les AVQ et la qualité de vie des sujets.

Les données en intention de traiter pour le calcul de l'effet standardisé n'étaient pas disponibles pour six des douze essais retenus. Il est possible qu'un certain biais ait été introduit, si les effets standardisés de ces six essais cliniques estimés à partir des résultats des analyses des sujets conformes au protocole sont différents de ceux que l'on aurait calculés à partir des résultats basés sur les données d'essais cliniques en intention de traiter. Ceci est un problème courant pour les méta-analyses et il n'est pas facile à résoudre. Il est important de noter, cependant, que les effets standardisés ont pu être calculés avec les données en intention de traiter pour presque la majorité des essais cliniques ayant produit les résultats les plus prometteurs.

Deux essais cliniques (Tacrine-12B et Tacrine-20) avaient inclus la lécithine, un précurseur de la choline, dans les deux groupes (expérimental et placebo). Les doses étaient d'environ 10,8 g de lécithine par jour. Généralement, on considère que la lécithine seule n'a aucun effet significatif sur le cours de la MA. L'inclusion de la lécithine peut toutefois obscurcir tout effet bénéfique de la THA ou, alternativement, elle peut améliorer la faculté de répondre à la thérapie.¹⁰⁰

De plus, deux essais cliniques (Métrifonate-03 et Tacrine-20) avaient un modèle avec une population « enrichie » (*enrichment design*), dans lequel la réponse initiale devenait un critère de sélection pour l'inclusion dans un essai en groupes parallèles et contrôlé avec placebo. Bien qu'il

réduise la capacité de généralisation des résultats de l'essai clinique, l'emploi d'un tel modèle peut améliorer les chances de détecter un effet positif des IChE. En effet, ces résultats s'appliquent seulement aux sujets démontrant une réponse initiale aux IChE.¹⁰⁰ Bien qu'un essai clinique avec « enrichissement » ait beaucoup d'avantages (incluant le titrage individuel de la posologie pour chaque sujet) son désavantage majeur est que tous les sujets sont exposés au médicament à un certain point durant l'essai, avec un potentiel pour des effets rémanents.¹⁰²

La sélection des sujets en utilisant les critères du NINCDS-ADRDA est maintenant une caractéristique inhérente à tous les essais cliniques dans le traitement de la MA. L'emploi de ces critères de référence améliore le degré d'homogénéité des populations à l'étude et permet des comparaisons entre les essais. Cependant, la spécificité du diagnostic, la sévérité de la démence, l'hétérogénéité de la démence relativement à la maladie et au génotype du sujet ainsi que l'état de santé des sujets sont tous des facteurs pouvant conditionner la faculté de répondre au traitement.¹⁰⁰

Beaucoup d'essais cliniques ont limité la sélection des sujets à ceux atteints d'une MA d'intensité légère à modérée (se manifestant par un résultat de 10 à 26 sur le MMSE). Cette restriction réduit la généralisation des résultats de ces essais à des sujets atteints d'une MA d'intensité plus sévère. Cependant, elle améliore la validité interne des études puisqu'elle évite la difficulté d'évaluer des sujets plus sévèrement atteints.¹⁰⁰ L'état actuel des connaissances nécessiterait d'étudier l'impact de ce type de traitement en fonction du degré de sévérité de la MA.

Il existe une large gamme d'instruments de mesure de la fonction cognitive qui ont été utilisés dans les différents essais cliniques. Les tests neuropsychologiques ont l'avantage d'être objectifs. Cependant, le type de validation effectuée au préalable varie beaucoup. La fiabilité inter-observateurs et intra-observateur et la fiabilité *test-retest* n'ont pas toujours été évaluées. Or, dans le domaine de la MA, on doit se préoccuper des effets d'apprentissage durant l'essai clinique, de la sensibilité au changement ainsi que des effets de « plancher » et de « plafonnement » chez les sujets à l'étude. De plus, l'emploi de tests différents dans différents essais cliniques rend les comparaisons entre les essais difficiles.¹⁰⁰

Les mesures d'évaluation globale de changement clinique ont été conçues afin d'évaluer si le clinicien détecte un changement au niveau du fonctionnement du sujet. Une mesure globale peut être influencée par des facteurs non spécifiques (p. ex., événements dans la famille, maladie concomitante). Elle a vraisemblablement une faible fiabilité inter-observateurs et est sujette à des biais de levée de l'insu. De plus, ce type de mesure d'évaluation est caractérisé par la tendance reconnue d'attribuer des valeurs proches à la valeur-milieu.¹⁰⁰

Malgré les défauts inhérents à chaque instrument de mesure et les difficultés d'un point de vue statistique liées à l'utilisation de plusieurs paramètres d'efficacité, c'est justement la multiplicité de

mesures pertinentes qui fait la force des essais cliniques à grande échelle plus récents. L'évaluation objective d'une amélioration de la fonction cognitive est soutenue par une impression d'amélioration de la part du clinicien et une amélioration dans les aptitudes sur le niveau pratique. De façon intéressante, une étude avec une période de suivi de 2 ans a démontré que les sujets souffrant de la MA ayant reçu une posologie de THA supérieure à 80 mg de THA par jour dans l'essai clinique de Knapp⁷¹ et ayant continué le médicament avaient un risque plus faible d'être placés dans un établissement pour personnes âgées que ceux ayant interrompu le médicament ou ayant continué avec une posologie plus faible.⁵⁸ Ainsi, l'amélioration de la fonction cognitive et de l'évaluation globale de changement clinique démontrée par la THA dans l'essai clinique initial d'une durée de 30 semaines constituerait possiblement un bon indicateur de la progression future de la maladie.¹⁰⁰

Idéalement, la méta-analyse devrait regrouper la totalité des essais qui ont été réalisés dans le domaine. Cette exhaustivité est cependant difficile à atteindre, en particulier du fait de l'existence de travaux non publiés. Les essais thérapeutiques ont d'autant plus de chance d'être publiés que leurs résultats s'avèrent statistiquement significatifs. Cette tendance à la publication sélective conduit à un biais lors de la réalisation d'une méta-analyse appelé biais de publication.⁹⁶

Les essais non destinés à être publiés sont une des causes de la publication sélective. L'industrie pharmaceutique réalise ou commande des essais principalement dans l'optique du dossier d'enregistrement d'un nouveau produit. Dans ce contexte, la publication des résultats (surtout s'ils sont négatifs) n'intéresse que peu l'industriel propriétaire des données. Parfois, cette publication n'est d'ailleurs pas souhaitée pour des raisons de secret industriel (du moins avant l'approbation du produit par les autorités réglementaires) ou lorsque les résultats sont défavorables au produit.⁹⁶

Dans la présente méta-analyse, la robustesse des résultats significatifs obtenus vis-à-vis du biais de publication a été éprouvée par simulation, en calculant le nombre d'essais ne montrant pas d'effet traitement ($d=0$) qu'il faudrait ajouter aux 12 essais de la méta-analyse « étendue » afin d'obtenir un résultat compatible avec l'absence d'effet traitement (c.-à-d., non significatif; $p>0,01$). Pour se faire une idée sur ce point, il est possible, par simulation, de générer puis d'ajouter à la méta-analyse des essais fictifs ayant les caractéristiques probables des essais non publiés. Les essais générés avaient donc des résultats non significatifs (soit un effet traitement nul; compatible avec l'hypothèse d'un biais de publication) ainsi qu'une taille constante et égale à la taille moyenne des essais inclus dans la méta-analyse (soit $N=186$). Le calcul révèle qu'il faudrait ajouter un minimum de 38 essais non publiés pour obtenir un résultat non significatif sur au moins une des mesures d'efficacité primaire, soit au niveau de l'évaluation globale de changement clinique. Toujours selon ce calcul, il faudrait ajouter 44, 99 et 118 essais pour obtenir des résultats non significatifs sur le MMSE, l'ADAS-Cog et l'évaluation cognitive, respectivement. La taille de ces nombres est en faveur de

l'hypothèse selon laquelle les essais non publiés ne peuvent expliquer à eux seuls les résultats de la méta-analyse basés seulement sur les essais publiés.

De plus, dans une méta-analyse, une réévaluation de la qualité de tous les essais est entreprise, empêchant ainsi qu'un essai non publié ne remplissant pas les standards de rigueur méthodologique soit inclus. Ainsi, ces 38 essais non publiés devraient être conformes aux lignes directrices de la FDA et, de ce fait, avoir été effectués après 1990. De façon plus importante, la méthode de calcul utilisée ci-dessus suppose que l'effet traitement moyen des essais non retrouvés est zéro. Ainsi, elle assume comme véridique ce qui est peu probable, c'est-à-dire que l'ensemble des essais non publiés a un effet nul.¹⁰⁴

Or, il semble surtout exister des essais non publiés sur l'efficacité de l'eptastigmine, de la galanthamine (Reminyl) et de ENA-713 (Exelon). Il est d'ailleurs attendu que Reminyl et Exelon devraient soumettre un dossier d'enregistrement aux autorités réglementaires de différents pays d'ici l'an 2000. Ainsi, il est plus que probable que les essais cliniques non publiés à ce jour et nécessaires au dossier d'enregistrement (la FDA exige un minimum de deux essais cliniques à grande échelle¹⁰²) de ces produits aient des résultats significatifs et concluants. La publication n'est probablement pas souhaitée pour des raisons de secret industriel. Les résultats de la méta-analyse peuvent donc être acceptés avec confiance, même si celle-ci n'a pas pu retrouver l'ensemble des essais non publiés.

3.9 CONCLUSION

Beaucoup d'essais cliniques plus anciens présentent certains défauts de conception, parmi lesquels on peut citer le manque d'insu (essai en simple insu ou ouvert), un plan d'expérience inapproprié (essai de type croisé, non randomisé, non contrôlé avec placebo), une durée de suivi trop courte (<12 semaines), l'utilisation de critères diagnostiques autres que ceux du NINCDS-ADRDA ou du DSM-III-R, ou encore, l'emploi de multiples mesures d'efficacité. En effet, il est virtuellement impossible de déterminer si un médicament a amélioré le fonctionnement cognitif quand un essai clinique démontre une amélioration sur une ou deux des 15 ou 20 mesures d'efficacité. En outre, beaucoup de mesures d'efficacité sont définies à partir de tests psychométriques pour lesquels la validité n'est pas établie.¹⁰⁵

Étant donné que les tests cognitifs objectifs tels que l'ADAS-Cog peuvent détecter une amélioration chez des individus atteints de la MA, la question critique devient alors de savoir si ces effets thérapeutiques positifs sont associés à une amélioration dans des mesures fonctionnelles plus pertinentes.

3.9.1 IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE MÉDICALE ET LA SANTÉ PUBLIQUE

Les options disponibles de traitement pour la MA sont limitées. Actuellement, THA et E-2020 sont les seuls IChE approuvés pour le traitement symptomatique de la démence de type Alzheimer d'intensité légère à modérée. Cependant, un certain nombre de problèmes existent en ce qui concerne leur emploi. Bien que les essais cliniques et la méta-analyse mettent en évidence un bénéfice statistiquement significatif sur les tests psychométriques et les évaluations globales de changement clinique, les IChE sont souvent accompagnés d'effets secondaires cholinergiques significatifs ou intolérables. Ces effets secondaires sont reliés à la dose et ont beaucoup limité la capacité des sujets participant aux essais cliniques de continuer le traitement.

Le traitement médicamenteux semble être palliatif. Il ne modifie pas le cours ultime de la maladie. En fait, les améliorations observées sont légères à modérées (au mieux) et une attente plus réaliste serait d'observer une pause dans la progression des symptômes. Par ailleurs, ce qu'une amélioration légère à modérée après 12 à 36 semaines de traitement signifie exactement dans le processus dégénératif de la MA est vague.

Les essais cliniques sur les traitements symptomatiques ont été effectués dans les stades léger et modéré de la maladie. Les sujets plus sévèrement atteints ont été ignorés largement dans le développement des traitements symptomatiques.⁷¹

Dans la MA, il est irréaliste de s'attendre à ce que tous les individus répondent à un traitement symptomatique donné. Le besoin de prédire la réponse au traitement survient à cause de l'âge avancé des individus affectés, de leurs problèmes médicaux (comorbidité, polypharmacie) et du profil d'effets secondaires des deux traitements actuellement disponibles et de ceux en développement. En identifiant les sujets qui ne vont vraisemblablement pas répondre au traitement, la population cible à être traitée peut être mieux définie. Ainsi, le taux de réponse peut être prévu plus efficacement avec une taille de l'effet et un risque minimisé pour ceux ayant une faible ou même aucune probabilité de répondre.⁷¹

Les mesures d'efficacité qui sont choisies doivent être sensibles aux changements et à la progression de la maladie sur le cours de la période de traitement et ce, afin d'identifier les bénéfices symptomatiques du traitement. Les domaines de la cognition, du comportement, des AVQ et de la qualité de vie ont tous de l'importance dans la définition des paramètres des bénéfices potentiels du traitement symptomatique. Il devrait être reconnu que les mesures dans ces domaines au cours de la période raccourcie d'un essai clinique sont des substituts pour les étapes majeures de la maladie, telles que le placement en établissement pour personnes âgées, la perte de compétence, la perte d'autonomie fonctionnelle et la mort. Ces étapes de la MA ont les plus grandes implications pour le patient, sa famille, les aidants naturels et la société.⁷¹ L'identification

des sous-groupes d'individus souffrant de la MA pourrait bénéficier du traitement médicamenteux reste à faire. L'information sur les effets à long terme des IChE (périodes dépassant sept à neuf mois) et sur leurs effets sur la qualité de vie, le placement en établissement pour personnes âgées, la mortalité et le fardeau occasionné par la prise en charge des individus atteints de la MA par les proches et les aidants naturels, demeure inadéquate. Le rapport coût-efficacité des IChE dans la MA est également inconnu, bien que Knopman¹⁰⁶ ait estimé que ce traitement devrait retarder l'entrée en institution par un minimum de neuf mois pour qu'il soit considéré avantageux.

3.9.2 IMPLICATIONS POUR LA RECHERCHE

Un problème d'importance pratique (surtout en Amérique du Nord) est l'utilisation de mesures d'efficacité globales pour évaluer l'impact des médicaments traitant la MA. Brièvement, les lignes directrices émises par la FDA en 1990 endossent l'évaluation globale de changement clinique comme l'ultime critère de l'utilité clinique de l'effet d'un médicament contre la démence. Ces lignes directrices reflètent le débat de la signification des tests psychométriques dans la démence. Tandis que l'utilisation de mesures autres que des tests psychométriques reste au centre du débat, la tendance de la FDA est que l'autorisation d'un médicament comme traitement symptomatique de la MA nécessite la mise en évidence d'un effet qui va au-delà d'une amélioration sur des tests psychométriques.⁴³

Les limites évidentes aux lignes directrices proposées par la FDA incluent le manque de reconnaissance quant à l'amélioration du comportement ou des AVQ comme buts thérapeutiques légitimes et l'incapacité de fournir des mesures d'efficacité pour les individus sévèrement atteints qui sont incapables d'exécuter les tests cognitifs standard.⁹⁵ Ainsi, les autorités réglementaires responsables du processus d'approbation des nouvelles thérapies médicamenteuses pour la MA ont accentué le poids accordé à la fonction cognitive et ce, largement au détriment du comportement ou des AVQ. Cette approche est actuellement révisée, notamment dans les lignes directrices européennes proposées, où des critères de jugement triples (incluant une amélioration fonctionnelle) seront nécessaires pour l'approbation de traitements contre la démence.

Les essais cliniques évaluant les IChE se sont concentrés principalement sur les effets symptomatiques à court terme. Toutefois, l'impact que ces médicaments ont sur les grandes étapes de la MA, telles que le placement en établissement pour personnes âgées, la mortalité et les symptômes comportementaux, est aussi important. Dans un récent essai ouvert,⁵⁸ les sujets ayant reçu une posologie supérieure à 80 mg de THA par jour étaient considérablement moins à risque ($p \leq 0,003$) d'être admis dans un établissement pour personnes âgées comparativement à ceux ayant reçu une posologie inférieure. En outre, il y avait une tendance pour une mortalité diminuée chez les sujets ayant reçu plus de 120 mg de THA par jour ($p=0,063$). Un autre essai ouvert a démontré que la THA peut être bénéfique en améliorant quelques symptômes comportementaux.¹⁰⁷

L'évaluation de l'impact que les IChE peuvent avoir sur les grandes étapes de la MA à long terme nécessitera la mise sur pied d'études de Phase IV, longitudinales et en milieu non contrôlé.

La durée de vie est particulièrement importante, mais considérée que très rarement. Son importance ne dépend pas autant de l'efficacité du traitement en relation à certains symptômes spécifiques, mais plutôt en termes plus généraux de qualité et de durée de vie. Nous devons tenter d'évaluer la qualité de la vie qui est prolongée par le traitement et identifier, s'il y a lieu, les situations où le traitement ne fait que prolonger un état végétatif (ce qui serait moins désirable). Autrement dit, et si cela survient, est-ce que le bénéfice de la thérapie est plus grand que tout effet adverse potentiel d'une augmentation de la durée de vie? C'est bien sûr un scénario très différent de celui que l'on retrouve dans beaucoup d'autres sphères de la médecine où une thérapie efficace confère automatiquement un bénéfice (p. ex., le traitement de l'hypertension en prévention de la survenue d'un accident vasculaire cérébral). Ceci soulève des questions d'éthique et de morale importantes et typiques d'autres maladies terminales.¹⁰³

CHAPITRE 4

ASPECTS ÉCONOMIQUES DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER ET DE SA THÉRAPIE

4.1 INTRODUCTION

La MA affecte plusieurs individus à part le malade. Les membres de la famille vont expérimenter un fardeau, augmentant en intensité avec le temps. En plus du coût engendré par les soins à domicile, une perte de revenu importante peut survenir pour le principal dispensateur des soins. Dans les pays où l'État joue un rôle majeur dans les stades avancés de la maladie, soit dans le soutien des soins à domicile et dans le placement en établissement pour personnes âgées, un coût sociétal élevé est encouru. Ce coût devrait augmenter dramatiquement au cours des trente prochaines années.³

Le public, les professionnels de la santé et les gouvernements ne sont pas tous pleinement conscients du grand nombre d'individus atteints de la MA ni de l'impact majeur que cette maladie a sur le coût des soins de santé. La prévalence devrait continuer d'augmenter en raison du vieillissement de la population dans plusieurs nations.¹⁰⁸ Une implication importante du haut taux de prévalence est que suivant le vieillissement de la population, les personnes âgées formeront une proportion plus élevée de la population et, selon les modèles actuels d'utilisation des soins de santé, le besoin pour des lits en établissement pour personnes âgées augmentera rapidement. À moins que d'autres formes de soins ne soient développées comme alternatives au placement en établissement pour personnes âgées, il y aura une augmentation énorme du fardeau des soins de santé. Cela pourrait créer des problèmes économiques sérieux pour des systèmes de santé déjà tendus.^{108,109}

Que les individus atteints restent à la maison ou qu'ils soient placés en établissement pour personnes âgées, la MA est une maladie coûteuse pour les familles, les dispensateurs des soins et le système de santé. En 1991, le coût total estimé de la MA était de 67 milliards de dollars américains (\$US). Aux États-Unis, près de la moitié de tous les lits en établissement pour personnes âgées sont considérés être occupés par des individus atteints de la MA. Puisque la détérioration progressive de la fonction cognitive est à la base de l'éventuelle incapacité fonctionnelle de la MA, il pourrait être postulé que maximiser la fonction cognitive pourrait prolonger la vie fonctionnelle autonome du malade et ainsi retarder ou reporter le besoin pour le placement en établissement pour personnes âgées. Le rapport coût-efficacité de tout traitement pour la MA est généralement modélisé en relation à ces problèmes. Par exemple, il a été estimé par Lubeck et al.¹¹⁰ que la thérapie avec THA (selon les suppositions du modèle économique employé) pourrait économiser jusqu'à 17 % du coût actuel de la MA non traitée et ce, malgré les coûts engendrés par le monitoring du traitement.³⁵

Les interventions médicales deviennent plus prometteuses. Avec ces interventions viennent la possibilité que le fardeau économique de la maladie puisse être réduit et, plus important encore, que des bénéfices cliniques soient réalisés. En améliorant la fonction cognitive à l'aide de la

pharmacothérapie, il devient possible de réduire le rôle de l'aidant naturel, de retarder le placement en établissement pour personnes âgées et d'améliorer la qualité de vie.¹¹¹ Suivant le développement de plusieurs médicaments, il sera nécessaire d'évaluer leur impact sur les individus, les systèmes de santé et les sociétés. Ces deux derniers se réfèrent à la pharmacéconomie.¹⁰⁸

En Australie, THA et E-2020 ont été approuvés mais ne sont pas inscrits sur la liste du *National Pharmaceutical Benefits Scheme*, probablement en raison du manque de données nécessaires afin d'établir le bénéfice clinique de cette catégorie de médicaments. Un débat similaire est survenu au Royaume-Uni concernant le bénéfice clinique réel des traitements médicamenteux de la MA. La question du coût total pour le *National Health Service* du Royaume-Uni et les décisions concernant l'affectation des ressources lorsque comparée avec d'autres maladies et d'autres traitements ont limité l'utilisation de ces médicaments. Au Canada, l'Office Canadien de Coordination de l'Évaluation des Technologies de la Santé (OCCÉTS) a effectué une revue des résultats obtenus avec THA. Cette revue a exprimé une incertitude quant à l'efficacité de THA et a été incapable d'exécuter une évaluation coût-efficacité du médicament avec les données disponibles. De façon générale, l'évidence suggère que les médicaments sont autorisés mais non couverts par les systèmes de santé. Cela pourrait s'expliquer par le fait que les études publiées se basent sur des mesures cognitives plutôt que sur les grandes étapes (plus réalistes) de la MA tels que la progression de la démence, la diminution des AVQ et le placement en établissement pour personnes âgées.

La MA est importante en termes du nombre de gens affectés, du degré de souffrance éprouvée ainsi que du fardeau financier considérable placé sur les familles et la société. Les analyses pharmacoéconomiques auront une influence significative sur les décisions des systèmes de santé concernant les individus atteints de la MA.¹⁰⁸

4.1.1 PRISE EN CHARGE

Avec l'évolution de la maladie, l'individu atteint de la MA devient ordinairement incapable de prendre soin de lui-même et doit dépendre d'autrui pour prendre en charge ses AVQ. Les conséquences économiques de la MA, telles que les coûts médicaux directs, les coûts non médicaux et le temps consacré par les dispensateurs des soins pour s'occuper des malades, sont considérables.¹¹²

Un des buts de l'ÉSV¹¹³ était d'apprendre qui prend soin des personnes âgées souffrant de démence au Canada et d'évaluer le fardeau que cela peut placer sur les aidants naturels. Selon cette étude, près de la moitié de tous les individus atteints de démence au Canada vivent dans la communauté et les résultats montrent que 97 % de ces individus ont un aidant naturel. De plus, 29 % des individus atteints de démence vivent seuls (soit environ 34 800). Typiquement, l'aidant naturel est une fille vivant à proximité.

Toujours selon l'ÉSV, ¹¹³ les individus atteints de démence reçoivent plus de services communautaires que ceux non atteints. Cette utilisation des services semble être moins causée par leur démence que par l'incapacité fonctionnelle communément associée à la démence. En effet, les individus avec une incapacité sévère reçoivent beaucoup plus de services que ceux avec une incapacité légère ou sans incapacité.

Des estimations du temps consacré par les membres de la famille pour les personnes âgées atteints de la MA ont été publiées. Selon Meek et al., ¹¹¹ la famille consacre habituellement entre 69 et 100 heures de soins par semaine. Hu et al. ¹¹⁴ ont étudié la relation entre le temps consacré pour les soins et la gravité de la MA. Selon cette étude, ¹¹⁴ une personne âgée atteinte d'une MA sévère reçoit en moyenne 8,06 heures de soins par jour, tandis qu'un cas léger à modéré reçoit près de 3,2 heures de soins par jour.

Finalement, Rice et al. ¹¹⁵ ont étudié la relation entre le type de résidence des individus atteints de la MA et les soins prodigués par les aidants naturels. Cette étude a trouvé que les aidants naturels des individus atteints vivant dans la communauté consacrent huit fois plus d'heures de soins que les aidants naturels des individus atteints vivant en établissement pour personnes âgées (286 heures par mois comparativement à 36 heures). Ainsi, les aidants naturels dans la communauté consacrent en moyenne presque dix heures par jour (fins de semaine incluses) comparativement à presque dix heures par semaine pour les aidants naturels des malades placés.

Les résultats de Rice et al. ¹¹⁵ démontrent que les soins prodigués varient considérablement selon la résidence du sujet. En effet, les aidants naturels des malades vivant dans la communauté consacrent presque un tiers des heures de soins aux activités de prise en charge du comportement comparativement à seulement deux pour cent pour les aidants naturels des malades placés en établissement pour personnes âgées. Par contre, 44 % des heures consacrées par les aidants naturels des malades placés sont pour les activités sociales et récréatives comparativement à 13 % des heures consacrées par les aidants naturels des malades non placés. Plus de la moitié des heures fournies par les deux groupes d'aidants naturels est pour l'assistance dans les AVQ.

La famille ou l'aidant naturel est souvent soutenu dans cette tâche douloureuse par des travailleurs sociaux qui fournissent des soins, préparent des repas et aident l'individu atteint de la MA dans ses AVQ. Ces services sont souvent payés directement par la famille ou inclus dans des plans sociaux de couverture des soins de santé. ¹¹⁶

La santé de presque tous les individus souffrant de la MA se détériore au point où ils requièrent des soins complets et, dans la plupart des cas, ces soins nécessitent le placement du malade dans un établissement pour personnes âgées. ³⁶ La décision concernant l'entrée en institution dépend souvent du degré avec lequel les besoins de l'individu atteint peuvent être rencontrés à domicile.

Cette décision est conduite par une variété de facteurs, la plupart de ceux-ci n'étant pas cognitifs. Ces facteurs incluent la disponibilité des établissements, les ressources sociales et économiques de la famille, la santé et l'âge de l'aidant naturel, le niveau du fardeau des soins, la capacité du malade d'exécuter les AVQ, la présence de troubles du comportement, l'incontinence, la comorbidité, la religion et la relation émotionnelle entre le malade et sa famille.^{7,117-120}

L'impact de la maladie sur la famille du malade dépend essentiellement du milieu socioculturel. Ainsi, le fardeau pour la famille de l'individu atteint de la MA et la société est très variable. Pour toutes ces raisons, les malades placés en établissement pour personnes âgées ne sont pas nécessairement les cas les plus sévères. La raison pour l'entrée en institution est fortement liée à la capacité de la famille de répondre aux besoins des malades et, étonnamment, ne reflète pas directement la gravité sous-jacente de la maladie.¹¹⁶

4.1.2 FARDEAU DES SOINS

Le fardeau des soins peut être mesuré par l'ensemble des problèmes physiques, psychologiques ou émotionnels, sociaux et financiers qu'éprouvent les membres de la famille prenant soin d'un individu souffrant de la MA. Le fardeau des soins est associé à la détresse de l'aidant naturel, à sa mauvaise santé, à l'utilisation accrue des services de santé et prédit le placement en établissement pour personnes âgées et la mort prématurée du malade. On ne sait toujours pas comment le fardeau des soins interagit avec la pharmacothérapie. La réduction de ce fardeau pourrait interagir avec la pharmacothérapie afin d'augmenter son effet, bien qu'inversement, la pharmacothérapie pourrait améliorer la capacité fonctionnelle du malade mais en augmentant aussi le fardeau des soins pour l'aidant naturel.

Il est très important de mesurer le fardeau des soins. Il est un facteur prédictif significatif du placement en établissement pour personnes âgées et c'est la source majeure de coût dans les modèles pharmacoéconomiques. Le fardeau des soins devrait être mesuré sur trois niveaux : le fardeau objectif, le fardeau subjectif et la détresse psychologique. La recherche a besoin d'examiner le lien entre ces trois niveaux différents et les effets d'autres facteurs médiateurs (tels que la relation entre l'aidant naturel et l'individu atteint de la MA).

Le fardeau éprouvé par l'aidant naturel peut être partagé en deux types : objectif et subjectif. Le fardeau objectif est concentré sur l'individu souffrant de la MA et comprend la dépendance, la perte de la fonction cognitive et des autres capacités ainsi que la présence de troubles du comportement ou de problèmes psychiatriques. En contraste, le fardeau subjectif est auto-évalué par l'aidant naturel et recouvre habituellement la démoralisation, la dépression, le sentiment d'être piégé, le ressentiment, le stress, le sentiment d'être surchargé, l'incapacité de réagir efficacement et

l'épuisement. Il peut aussi se rapporter au fait d'avoir des activités restreintes et d'affecter les relations personnelles extérieures.

4.1.3 QUALITÉ DE VIE

La qualité de vie est une notion multidimensionnelle qui inclut la capacité cognitive, la santé mentale, l'état fonctionnel, les relations sociales, le bien-être économique et la santé spirituelle.¹¹⁹ La qualité de vie est reliée à l'économie puisque la façon dont l'argent est dépensé reflète les valeurs sous-jacentes d'une société. La qualité de vie est intrinsèque à l'analyse coût-utilité, bien que le choix des utilités à utiliser est problématique puisqu'elles ne sont pas, habituellement, celles de l'individu atteint de la MA.

Un certain nombre de questions surviennent dans l'évaluation de la qualité de vie, essentiellement à savoir si la qualité de vie est réellement une propriété émergente ou si elle n'est pas simplement la somme de diverses composantes (telles que la capacité fonctionnelle et l'affect). La qualité de vie est une expérience hautement individualisée que ne peut pas être justiciable d'une mesure ayant une échelle composite. Cette nature personnelle de la qualité de vie souligne l'implication de problèmes individuels, culturels et génériques. La dimension culturelle de la qualité de vie est un problème particulier dans les essais cliniques internationaux. Le stade de la maladie est aussi critique aux problèmes de la qualité de vie puisque celle-ci change pour l'individu atteint de la MA et l'aidant naturel avec l'évolution des symptômes. De plus, les troubles de la mémoire, d'attention, de langage et de jugement accompagnant la MA limite la capacité des malades de faire un jugement quant à leur propre qualité de vie.¹¹⁹

Un nombre de méthodologies et de mesures différentes ont été utilisées afin d'évaluer la qualité de vie dans la MA. La complexité de la MA a conduit à un manque de consensus sur la façon d'évaluer cette notion ainsi qu'à la confusion quant à la classification des mesures de qualité de vie dans cette maladie.¹²¹ Les mesures de qualité de vie spécifiques à la MA sont surtout conçues pour mesurer les changements dans les dimensions de la qualité de vie susceptibles d'être concernées par la maladie. De ce fait, ces mesures se concentrent habituellement sur les troubles cognitifs, les AVQ et les troubles du comportement.¹²² Cependant, malgré l'emphase croissante quant à l'évaluation de la qualité de vie dans une telle population, les efforts dirigés vers le développement et l'utilisation de mesures de qualité de vie dans les essais cliniques ne semblent pas encore avoir produit une mesure qui soit satisfaisante en termes de validité, fiabilité, sensibilité et faisabilité pour l'utilisation dans le contexte clinique.¹²¹

Dans la mesure de la qualité de vie, les individus avec des troubles cognitifs sévères ne peuvent pas être une source fiable d'information. Ceci est particulièrement un problème dans les essais cliniques impliquant des individus souffrant de troubles cognitifs progressifs (tels que la MA). À

moins qu'il puisse être confirmé que les troubles cognitifs sont légers, les données doivent être obtenues auprès d'un proche. Ce proche est habituellement un professionnel de la santé (p. ex., une infirmière ou un médecin), un membre de la famille ou un ami. Certaines questions subsistent quant à la validité des données obtenues auprès des proches et des professionnels de la santé.¹²²

La littérature disponible suggère que l'accord entre les proches et les individus atteints de la MA est fonction du type d'information recherchée, des caractéristiques des malades, des caractéristiques des proches et de leur aptitude à observer les soins que les malades reçoivent.¹²² Brièvement, Sprangers et Aaronson¹²³ ont démontré que :

- les proches tendent à donner des évaluations plus basses du niveau de la capacité fonctionnelle et de l'état émotionnel des malades que celles faites par les malades eux-mêmes;
- les différences entre les proches et les malades sont plus grandes dans les mesures subjectives de bien-être;
- parmi les différents types de proches étudiés (la famille, les amis et les professionnels de la santé), les évaluations faites par les membres de la famille s'appariaient plus étroitement à celles des malades.

Ainsi, l'évidence disponible suggère que les proches peuvent sous-estimer la qualité de vie des individus atteints de la MA et que les membres de la famille sont probablement des évaluateurs de la qualité de vie plus exacts que les autres observateurs. Plus précisément, les professionnels de la santé peuvent être de meilleurs évaluateurs de l'état fonctionnel et des symptômes physiques des malades, tandis que les membres de la famille et les amis peuvent être plus exactes dans l'évaluation de la santé psychologique et sociale des malades. Cependant, puisque les individus souffrant de la MA peuvent surestimer leur capacité fonctionnelle et sociale, toute tendance des proches à donner des évaluations plus basses de la qualité de vie que celles des malades ne signifie pas nécessairement que les évaluations venant des proches sont influencées à la baisse.^{122,124}

La qualité de vie de l'aidant naturel est présumée être influencée par l'exécution des soins non rémunérés (soins informels). Souvent, les aidants naturels deviennent tellement épuisés mentalement et physiquement qu'ils nécessitent également des traitements médicaux. En effet, l'ÉSV¹¹³ a trouvé que presque tous les aidants naturels semblaient souffrir d'effets sur la santé causés par les difficultés qu'ils doivent gérer. Par exemple, dans la communauté, près de 16 % des aidants naturels prenant soin de quelqu'un souffrant d'une démence légère ont rapporté des symptômes de dépression. Cette proportion monte à près de 40 % parmi ceux prenant soin de quelqu'un atteint d'une démence plus sévère. La dépression est presque deux fois plus commune chez les aidants naturels prenant soin de quelqu'un atteint de démence que chez ceux prenant soin de quelqu'un non atteint. De plus, l'évaluation de la qualité de vie de l'aidant naturel est aussi

importante parce que les interventions médicales peuvent être bénéfiques (ou nocives) autant à l'individu atteint de la MA qu'à l'aidant naturel.¹¹⁹

4.2 COÛT ÉCONOMIQUE DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER

Le coût sociétal de la MA est la valeur de tous les biens et services que la société utilise (ou renonce) afin de prévenir, diagnostiquer, traiter et, sinon, réagir efficacement à la maladie.^{115,125,126}

La littérature actuelle sur l'évaluation économique de la MA utilise les termes directs, indirects ou intangibles pour référer aux différents types de coût. Cependant, il existe des incohérences dans les termes utilisés, ces incohérences étant attribuables au fait que les auteurs des articles n'utilisent pas toujours les mêmes termes pour désigner un même type de coût. Pour ces raisons, ces termes ne seront pas utilisés dans ce mémoire.

La typologie des coûts de Drummond et al.¹³² sera appliquée pour présenter les résultats des évaluations économiques. Ceci permettra de faire une revue plus critique des écrits et de mieux comprendre l'état des connaissances sur le sujet. Selon cette typologie, trois types de coûts sont identifiés.

Premièrement, les ressources (les biens et les services) consommées du système de santé (coûts 1) consistent en les frais encourus afin d'organiser et d'opérer le programme de santé, incluant le traitement des événements adverses causés par le programme. L'identification de ces coûts équivaut souvent à énumérer les ingrédients du programme soit les coûts variables (tels que les hospitalisations, les consultations médicales, les médicaments, les fournitures médicales, etc.) et les coûts fixes ou généraux (tels que l'électricité, le chauffage, le loyer ou les dépenses en immobilisation).¹³²

Deuxièmement, les ressources consommées du malade et de la famille (coûts 2) incluent tous les frais déboursés par les malades et/ou les membres de la famille ainsi que la valeur de toute ressource qu'ils contribuent en cours de traitement. Cela inclurait, les soins non rémunérés (soins informels), la valeur du temps de l'individu atteint de la MA et de l'aidant naturel ainsi que la perte de productivité.¹³²

Tandis que les deux types précédents de coût couvrent la plupart des coûts pertinents aux évaluations économiques des services de santé, un troisième type, les ressources consommées dans les autres secteurs (coûts 3), mérite d'être mentionné. En effet, certains programmes de santé, tels que ceux spécifiques aux soins des personnes âgées, consomment des ressources d'autres agences publiques (incluant les services sociaux et les soins en établissement pour personnes âgées) ou du secteur bénévole.¹³²

Le tableau XI (annexe VII; p. lvii à lxiii) donne un sommaire des caractéristiques et des résultats des évaluations économiques de la démence de type Alzheimer.

4.2.1 COÛT ÉCONOMIQUE DE LA DÉMENCE AU CANADA

Au Canada, aucune étude n'a estimé spécifiquement le coût économique de la MA. Cependant, Østbye et Crosse¹³⁴ ont évalué le coût économique de la démence au Canada en 1991, en comparant les coûts liés aux personnes âgées atteintes de démence à ceux liés aux personnes âgées non atteintes (groupe témoin). Les auteurs ont utilisé les estimations de prévalence retrouvées dans l'ÉCSV et ont attribué un coût moyen pour chaque item. Les soins informels et les activités reliées aux soins du malade ont été estimés à l'aide d'une entrevue avec les aidants naturels. Les coûts ont été évalués pour les cas légers, modérés et sévères et sont exprimés en dollars canadiens (\$CAN) de 1991.

Le coût annuel total de la démence a été estimé à plus de 3,9 milliards \$CAN. Les coûts liés aux personnes âgées de 65 ans et plus atteintes de démence étaient de 3,5 milliards \$CAN tandis que ceux liés aux personnes de moins de 65 ans étaient d'environ 389 millions \$CAN. Le coût annuel total par personne atteinte de la maladie était de 13 900 \$CAN. Cette estimation ne tient pas compte des coûts significatifs de la qualité de vie réduite des malades ni du stress émotionnel éprouvé par la famille et les amis. La composante la plus significative du coût annuel total a été l'assistance dans les AVQ par les professionnels de la santé, la famille et les amis dans la communauté.¹³⁴

Pour les individus de 65 ans et plus atteints de démence, les coûts étaient répartis comme suit :

- les coûts 1 : 74 millions \$CAN, soit 61 millions \$CAN pour les soins hospitaliers et les examens complémentaires du diagnostic et 13 millions \$CAN pour les médicaments;
- les coûts 2 : 1,25 milliards \$CAN, soit 615 millions \$CAN pour les frais déboursés (pour recevoir des services rémunérés) par l'individu atteint de la MA ainsi que par l'aidant naturel et 636 millions \$CAN pour les soins informels prodigués par l'aidant naturel;
- les coûts 3 : 2,19 milliards \$CAN, soit 2,18 milliards \$CAN pour les soins en établissement pour personnes âgées (incluant les couvents, les Centres hospitaliers de soins de longue durée et les résidences pour personnes âgées) et 10 millions \$CAN pour la recherche.¹³⁴

4.2.2 COÛT ÉCONOMIQUE AUX ÉTATS-UNIS

La nature débilatante et chronique de la MA en fait une des maladies les plus coûteuses aux États-Unis, se classant troisième après le cancer et les maladies du cœur. Les coûts associés à la MA sont non seulement supportés par l'individu atteint mais aussi par l'ensemble de la famille et la

société. En fait, le coût total de la MA aux États-Unis se situerait entre 80 et 100 milliards \$US par année.¹¹¹

En utilisant les résultats de l'étude de Hu et al.¹¹⁴ ainsi que d'autres résultats publiés, Huang et al.¹³¹ ont estimé le coût national de la démence sénile pour 1985. Selon les estimations, le coût total de la MA était de 87,89 milliards \$US. Les coûts étaient répartis comme suit :

- les coûts 1 : 6,36 milliards \$US incluant les hospitalisations de courte durée, les consultations médicales, les médicaments et les autres dépenses médicales;
- les coûts 2 : 74,63 milliards \$US, soit 31,46 milliards \$US pour les soins informels fournis par la famille et 43,17 milliards \$US pour la perte de productivité et la mort prématurée. Ils n'ont pas inclus le temps consacré aux visites en institutions ou l'accompagnement de l'individu atteint de la MA afin de recevoir des services médicaux supplémentaires;
- les coûts 3 : 6,90 milliards \$US, soit 2,56 milliards \$US pour les soins en établissement pour personnes âgées et 4,34 milliards \$US pour les services sociaux.

Hay et Ernst^{129,130} ont réalisé deux études influentes (séparées de plusieurs années) dans lesquelles ils ont estimé les coûts de la MA aux États-Unis. Dans la première étude,¹²⁹ ils ont estimé le coût économique de la maladie en se basant sur la revue des données publiées. L'analyse a été dérivée de projections épidémiologiques et d'information sur les coûts pour la population américaine de 1983. Selon les estimations, le coût annuel total de la MA était de 27,9 à 31,2 milliards \$US. Le coût total moyen par individu atteint de la MA (excluant les coûts liés à la perte de productivité et à la mort prématurée de l'individu atteint) était de 18 517 \$US la première année (incluant les examens complémentaires du diagnostic) et de 17 643 \$US les années subséquentes.

Les coûts étaient répartis comme suit :

- les coûts 1 : 2292 \$US, soit 874 \$US pour les examens complémentaires du diagnostic, 322 \$US pour les soins de longue durée en hôpital psychiatrique, 434 \$US pour les soins aigus en centre hospitalier, 418 \$US pour les consultations médicales et 244 \$US pour les médicaments et les fournitures médicales;
- les coûts 2 : 9107 \$US, soit 8684 \$US pour les soins informels fournis par la famille, 167 \$US pour le voyage et 256 \$US pour le temps consacré par les membres de la famille pour les consultations médicales;
- les coûts 3 : 7118 \$US, soit 5326 \$US pour les soins en établissement pour personnes âgées, 1774 \$US pour les soins à domicile fournis par les services sociaux et 18 \$US pour les coûts liés à la recherche et la formation.

En 1991, Ernst et Hay¹³⁰ ont estimé que le coût total moyen par individu atteint de la MA (excluant les coûts liés à la perte de productivité et à la mort prématurée de l'individu atteint) était de

35 040 \$US la première année (incluant les examens complémentaires du diagnostic) et de 33 590 \$US les années subséquentes. Le coût total à vie était de 173 932 \$US. Selon les estimations, le coût annuel total de la MA était de 67 milliards \$US.

Les coûts étaient répartis comme suit :

- les coûts 1 : 3430 \$US, soit 1450 \$US pour les examens complémentaires du diagnostic, 392 \$US pour les soins de longue durée en hôpital psychiatrique, 1202 \$US pour les soins aigus en centre hospitalier, 233 \$US pour les consultations médicales et 153 \$US pour les soins médicaux supplémentaires fournis à l'aidant naturel;
- les coûts 2 : 20 900 \$US pour les soins informels fournis par la famille;
- les coûts 3 : 10 710 \$US, soit 7570 \$US pour les soins en établissement pour personnes âgées et 3140 \$US pour les soins à domicile fournis par les services sociaux.

4.2.3 COÛT ÉCONOMIQUE AU ROYAUME UNI

Une étude innovatrice et détaillée du coût de la MA au Royaume Uni a récemment été complétée par le Groupe consultatif en économie en liaison avec la Société Alzheimer du Royaume Uni et Alzheimer Écosse : Action sur la démence.¹³³ Pendant les mois de mai et d'avril 1997, un échantillon aléatoire de 1847 aidants naturels venant de la base de données de la Société Alzheimer et du réseau des membres d'Alzheimer Écosse ont été invités à participer à l'étude, de laquelle 655 questionnaires ont été inclus dans l'analyse de régression multivariée.

Dans la plupart des cas, l'entrée en établissement pour personnes âgées survenait dans les trois à cinq années suivant le diagnostic. L'analyse de régression a indiqué que l'accroissement des coûts liés à l'entrée en institution dépassait la réduction dans le coût du temps de l'aidant naturel et que les soins de longue durée résultaient ainsi en un accroissement du coût net total. Pour la bourse publique seulement, l'institutionnalisation augmentait de 20 688 livres sterling (£) le coût annuel net total par individu atteint de la MA. Le coût annuel net total par individu atteint de la MA était de £21 000 pour les trois premières années et augmentait à £29 700 après neuf années.

Les coûts étaient répartis comme suit :

- les coûts 1 : £756 pour les trois premières années augmentant à £1344 après neuf années pour les soins aigus en centre hospitalier et les consultations médicales;
- les coûts 2 : £10 668 pour les trois premières années augmentant à £11 332 après neuf années, soit £2268 pour les trois premières années augmentant à £4032 après neuf années pour les frais déboursés par l'individu atteint de la MA ainsi que par l'aidant naturel et £8400 pour les trois premières années diminuant à £7300 après neuf années pour la perte de revenu d'emploi des malades en âge de travailler et des aidants naturels ainsi que la perte de temps de loisir pour les aidants naturels;

- les coûts 3 : £9576 pour les trois premières années augmentant à £17 024 après neuf années, soit £7812 pour les trois premières années augmentant à £13 888 après neuf années pour les soins en établissement pour personnes âgées et £1764 pour les trois premières années augmentant à £3136 après neuf années pour les services sociaux.¹³³

4.2.4 RELATION ENTRE LA GRAVITÉ DE LA MALADIE ET LES COÛTS

Au moment du diagnostic, bien qu'il y ait une certaine détérioration cognitive et une perte de la mémoire à court terme, les soins nécessaires sont nettement inférieurs qu'aux stades ultérieurs de la MA, quand la plupart des individus atteints nécessitent un soutien total au niveau des soins personnels de base et peuvent également présenter des comportements difficiles. De ce fait, il est attendu que la proportion de malades placés en établissement pour personnes âgées augmente visiblement avec l'aggravation de la maladie.

La tendance des coûts à augmenter avec la gravité de la démence ou de l'incapacité du malade est une caractéristique de la MA. Dans les premiers stades de la maladie, les individus souffrant de la MA sont généralement capables de vivre à domicile et les ressources du malade et de sa famille tendent à être essentiellement consommées. Le niveau de soin et le besoin d'utilisation des ressources médicales deviennent progressivement plus intenses avec la diminution de la fonction cognitive. Tel que prévu, l'association positive entre le coût des soins informels et la gravité de la maladie semble tenir seulement pour les malades vivant dans la communauté. Dans les derniers stades de la maladie, les individus atteints de la MA sont généralement placés en établissement pour personnes âgées, résultant en une augmentation majeure des ressources consommées dans les autres secteurs.^{111,112,124}

Les résultats de Souëtre et al.¹¹² ont indiqué que la plupart des coûts sont positivement associés à la gravité de la maladie. Le coût annuel total pour deux groupes classés selon la fonction cognitive, en se basant sur le résultat MMSE (>15 et ≤15), a été estimé. Les coûts ont inclus ceux liés aux examens complémentaires du diagnostic, aux hospitalisations, aux consultations médicales, aux médicaments, à la réadaptation (psychothérapie, thérapie du langage), aux services sociaux, aux frais déboursés par l'individu atteint ainsi que par sa famille et au temps non rémunéré de l'aidant naturel. Le coût par individu atteint a été estimé à 8400 \$US pour les malades ayant un résultat MMSE >15 et 5156 \$US pour ceux ayant un résultat MMSE ≤15.

Hu et al.¹¹⁴ ont exploré la relation entre la gravité de la maladie et la structure des coûts en ne prenant en considération que le coût des soins en établissement pour personnes âgées, du temps de l'aidant naturel et des services sociaux. Le coût annuel moyen par individu souffrant de la MA a été estimé à près de 11 735 \$US, variant de 6515 \$US pour un cas léger à 14 812 \$US pour un cas

sévère. Ils ont trouvé que les individus atteints d'une MA sévère nécessitaient deux fois plus d'heures de soins informels que ceux atteints d'une démence légère.

Une analyse secondaire des données sur les individus atteints de la MA ayant participé à l'ÉSVIC a été exécutée afin d'évaluer le coût des soins de santé.¹²⁷ Le coût sociétal pour quatre groupes classés selon la gravité de la maladie, en se basant sur le résultat MMSE (21-26, 15-20, 10-14 et <10), a été estimé. Les coûts ont inclus ceux liés aux soins en établissement pour personnes âgées, aux médicaments, à l'utilisation de services communautaires de soutien par l'aidant naturel et au temps non rémunéré de l'aidant naturel. Les coûts ont été calculés dans une optique sociétale et sont exprimés en \$CAN de 1996.

Les résultats ont indiqué que le coût sociétal annuel des soins par individu atteint de la MA augmentait considérablement avec la gravité de la maladie. Le coût par individu atteint a été estimé à 9451 \$CAN au stade léger (MMSE de 21 à 26), 16 054 \$CAN au stade léger à moyen (MMSE de 15 à 20), 25 724 \$CAN au stade moyen (MMSE de 10 à 14) et 36 794 \$CAN au stade avancé (MMSE en-dessous de 10). Un modèle de régression bivarié a indiqué que chaque diminution d'un seul point sur l'échelle MMSE était associée à un accroissement du coût de 1343 \$CAN par individu atteint par an. Le temps non rémunéré de l'aidant naturel pour les soins et la supervision représentait 77 % du coût total pour les individus atteints légèrement. Ce pourcentage diminuait à 14 % du coût total pour les individus atteints sévèrement. L'entrée en institution a représenté l'élément le plus important du coût, atteignant jusqu'à 84 % du coût au stade avancé de la maladie. Dans le cas des malades vivant dans la communauté, le temps non rémunéré des aidants naturels et le recours aux services communautaires ont été les éléments du coût les plus importants, et ils augmentaient avec la gravité de la maladie.¹²⁷

Ernst et al.¹²⁰ ont étudié la relation entre la fonction cognitive, évaluée à l'aide du MMSE, et le coût des soins de santé pour des individus atteints de la MA se présentant à une clinique gériatrique au nord de la Californie. Ils ont estimé que le coût sociétal annuel, incluant les soins en établissement pour personnes âgées, les hospitalisations, les consultations médicales et les soins à domicile rémunérés ou non, était de 35 287 \$US par individu atteint. Cinquante-sept pour cent de ce coût étaient pour les soins informels. Ils ont trouvé que le coût augmentait rapidement avec la détérioration de la fonction cognitive et ce, surtout chez les individus atteints d'une MA modérée à sévère vivant à domicile.

Rice et al.¹¹⁵ ont démontré que le coût annuel total pour les individus atteints de la MA vivant à domicile et ceux vivant en établissement pour personnes âgées n'étaient pas trop différents, indépendamment de la gravité de la maladie. Par exemple, le coût annuel total pour un malade sévèrement atteint était de 48 205 \$US en institution et 52 667 \$US à domicile. Les coûts ont inclus ceux liés aux soins en établissement pour personnes âgées, aux hospitalisations, aux consultations

médicales, aux fournitures médicales, aux médicaments, au services sociaux et au temps non rémunéré de l'aidant naturel. La répartition des coûts par niveau de gravité diffère pour les malades vivant dans la communauté et ceux vivant en institution. En effet, le coût des soins informels était six fois plus élevé pour les malades atteints sévèrement vivant dans la communauté. Ainsi, 73 % du coût annuel total par individu atteint sévèrement résidant dans la communauté étaient pour les soins informels comparativement à seulement 12 % pour ceux vivant en institution.

Les résultats de Leon et al.¹³⁵ ont démontré que les coûts augmentaient avec la gravité de la maladie et la comorbidité et ce, autant pour les individus atteints de la MA vivant dans la communauté que pour ceux vivant en établissement pour personnes âgées. Les coûts ont inclus ceux liés aux soins en établissement pour personnes âgées, aux hospitalisations, aux soins aigus en centre hospitalier, aux consultations médicales, aux médicaments, au services sociaux et au temps non rémunéré de l'aidant naturel. Ils ont estimé le coût annuel total à 27 672 \$US par individu atteint de la MA. Pour les individus atteints d'une MA légère, le coût annuel total était de 18 408 \$US, montant à 30 096 \$US pour ceux atteints d'une MA modérée et 36 132 \$US pour les individus atteints sévèrement. Pour les malades vivant dans la communauté, les coûts des soins informels variaient considérablement entre les stades léger et modéré de la maladie. Pour les malades souffrant d'une MA légère, le coût annuel des soins informels étaient de 7764 \$US comparativement à 13 440 \$US pour ceux atteints d'une MA modérée. Pour les individus atteints de la MA et sans comorbidité, le coût annuel total était de 19 008 \$US. Ce coût augmentait à 22 572 \$US pour ceux ayant une ou deux pathologies et à 31 296 \$US pour les individus atteints ayant trois pathologies ou plus.

Ainsi, les coûts du système de santé (coûts 1) et des autres secteurs (coûts 3) augmentent avec la détérioration de la fonction cognitive de l'individu atteint de la MA. Si de nouveaux traitements médicamenteux qui ralentissent, arrêtent ou inversent l'évolution de la MA sont découverts, les économies dans les coûts générés par ces traitements dépendront de l'augmentation des coûts suivant l'aggravation de la gravité de la MA.¹²⁴ La relation entre la gravité de la MA et les coûts indiquent que les interventions thérapeutiques potentiellement actives pourraient être associées à un impact économique positif sur les dépenses de la société et des tiers payeurs.¹¹²

En fait, les résultats de Leon et al.¹³⁵ ont démontré que les économies au niveau du coût des soins rémunérés pour les malades dans le stade léger de la MA pourraient atteindre un modeste 83 \$US par mois, tandis que pour les malades dans les stades modéré et sévère, les économies mensuelles pourraient atteindre jusqu'à 2030 \$US si les soins en établissement pour personnes âgées étaient retardés. Il sera important de considérer ces possibilités d'économie, ainsi que d'autres bénéfiques (tels qu'une qualité de vie améliorée), contre le coût des nouveaux traitements médicamenteux. De plus, si les interventions efficaces prolongent également la durée de vie, les économies à court terme pourraient actuellement augmenter le coût à vie de la maladie.

4.3 COÛT ÉCONOMIQUE DE LA THÉRAPIE DE LA DÉMENCE DE TYPE ALZHEIMER

Il y a eu une négligence presque totale de la pharmacéconomie dans les essais cliniques de traitements médicamenteux de la MA. Des milliards de dollars ont été dépensés autour du monde sur des médicaments pour améliorer la fonction cognitive, mais relativement peu d'évaluations pharmacéconomiques ont été conduites. Cette situation est largement due au fait que la plupart des études ont examiné l'efficacité d'essai (*efficacy*), sans parler de l'efficacité d'utilisation (*effectiveness*) et des grandes étapes de la maladie (telles que le placement en établissement pour personnes âgées et la mort).¹¹⁹

La quantification de l'impact économique des nouveaux traitements médicamenteux est loin d'être simple. La génération actuelle de médicaments semble améliorer les capacités cognitives de la MA. Cependant, l'état fonctionnel continue de diminuer et, bien que les médicaments puissent ralentir la progression des symptômes de la maladie, ils n'empêchent ni ne renversent cette progression. Selon la perspective économique, les bénéfices possibles de ces thérapies incluent :

- un retard dans le placement en établissement pour personnes âgées;
- une réduction du nombre d'heures de soins informels nécessaires à court terme;
- une amélioration de la qualité de vie des malades et des aidants naturels.^{116,120,125}

La mise en application de la pharmacéconomie à la génération actuelle de médicaments est difficile. Les premières évaluations pharmacéconomiques publiées sur les IChE^{110,117,136-139} sont issues de modèles économiques plutôt que de données réelles provenant d'études longitudinales. Cette modélisation implique une transformation des données d'efficacité des essais cliniques en des données d'efficacité d'utilisation. Cette transformation est une étape fondamentale en vue de la prévision des coûts pour le reste de la vie des sujets traités et ceux du groupe témoin.¹¹⁸ Malgré l'approbation récente de E-2020, il n'y a pas encore eu d'essais comparatifs directs avec THA.

Le tableau XII (annexe VIII; p. lxiv à lxvii) donne un sommaire des caractéristiques et des résultats des évaluations pharmacéconomiques du traitement de la démence de type Alzheimer.

4.3.1 IMPACT ÉCONOMIQUE DE TACRINE

À ce jour, THA est le médicament le plus étudié d'un point de vue pharmacéconomique. Même si la plupart des analyses présentent des économies de coût, il y a une grande étendue dans les bénéfices (de 1 à 17 %), indiquant l'effet des différentes approches méthodologiques utilisées.^{110,117,137}

Knopman et al.⁵⁸ ont publié une étude de suivi des sujets de l'essai de Knapp et al.⁷¹ Pendant une période de suivi d'une durée de deux ans, ces chercheurs ont trouvé que les sujets recevant des

doses élevées de THA étaient considérablement moins à risque d'être placés en établissement pour personnes âgées que les sujets recevant de faibles doses. Cependant, l'effet de la dose sur la longévité du sujet était ambigu. Ces résultats montrent que THA peut être un traitement palliatif économique pour la MA.

Lubeck et al.¹¹⁰ ont publié une extrapolation pharmacoéconomique de l'essai de Knapp et al.⁷¹ Ils ont comparé les sujets ayant reçu et toléré une dose élevée de THA (160 mg par jour) avec ceux ayant reçu des doses variées (80, 120 ou 160 mg), en incluant les échecs thérapeutiques (23 %). En utilisant l'histoire naturelle et les coûts du groupe témoin (durée de survie moyenne de 4,4 années suivant le diagnostic et un coût à vie de 57 169 \$US), ils ont estimé que les sujets ayant toléré la dose élevée seraient restés dans la communauté approximativement une année de plus. L'économie prévue serait d'approximativement 4052 \$US par année. Quant à eux, les sujets ayant reçu des doses variées seraient restés dans la communauté approximativement neuf mois de plus. L'économie prévue serait d'approximativement 2243 \$US par année. En tout, ils ont estimé une économie allant jusqu'à 17 % des coûts actuels (3,6 milliards \$US annuellement) pour le 1,6 million d'individus affectés utilisés dans leurs estimations.¹¹⁹

Wimo et al.¹¹⁷ ont étudié l'effet de THA sur les coûts de la MA. Un modèle de survie de la population suédoise atteinte de la MA a été construit à l'intérieur duquel le placement des individus atteints dans l'organisation des soins était présumé être influencé par l'utilisation de THA. L'analyse des coûts a été effectuée en se basant sur ce modèle. En ne prenant en considération que les coûts des soins rémunérés et des soins en établissement pour personnes âgées, ils ont estimé une économie d'environ 14 500 couronnes suédoises (SEK) au cours de la durée de survie du sujet. Le bénéfice annuel par individu atteint a été estimé à 2900 SEK.

Henke et Burchmore¹³⁷ ont exécuté une extrapolation de l'étude de suivi de Knopman et al.⁵⁸ En utilisant un modèle de décision et en faisant une variété d'estimations arbitraires au niveau des coûts dans la communauté et du coût de la surveillance du traitement, ils ont évalué le coût à vie de la maladie et la probabilité du placement en établissement pour personnes âgées. En extrapolant les bénéfiques seulement à ceux utilisant plus de 80 mg de THA par jour et en ne considérant que les coûts des soins rémunérés et des soins en établissement pour personnes âgées, ils ont estimé une économie de 9250 \$US au cours de la durée de vie du sujet. Les sujets ayant continué de prendre les doses les plus efficaces de THA (pour retarder l'entrée en institution) ont réalisé de très grandes économies, estimées à plus de 36 500 \$US. Ces économies sont dues principalement à la réduction des soins en établissement pour personnes âgées pendant les années trois et quatre suivant le diagnostic. Avant l'année cinq, le niveau fonctionnel des sujets ayant utilisé THA avait baissé pour rejoindre le niveau fonctionnel des sujets n'ayant jamais utilisé THA.¹¹⁹

Ces résultats doivent être interprétés avec une certaine prudence puisque la fiabilité des différents modèles est seulement aussi bonne que les données sur lesquelles ils sont basés. De meilleures données prospectives sont requises afin de confirmer ces résultats, avec un examen prudent de la nature des événements cliniques qui influencent les modèles. Il n'y a aussi aucune donnée sur la qualité de vie. Ces données sont nettement importantes afin de maintenir la perspective de l'individu souffrant de la MA et de l'aidant naturel, plutôt que de baser les décisions uniquement selon la perspective de remboursement des médicaments.

4.3.2 IMPACT ÉCONOMIQUE DE DONÉPÉZIL

Il n'y a aucune évidence suggérant que E-2020 retarde l'évolution de la maladie. En réalité, le médicament diminue temporairement les symptômes cognitifs. À long terme, on ne sait pas si les consultations médicales ou les admissions en centre hospitalier seront évitées ou retardées, rendant ainsi la possibilité d'économies incertaine. Des études de suivi à long terme (plusieurs années) sont nécessaires afin d'évaluer les bénéfices à long terme sur la santé, la sécurité d'emploi, l'observance médicamenteuse et l'implication des ressources.¹⁴⁰

Une évaluation rétrospective des coûts basée sur une enquête auprès d'aidants naturels a été conduite aux États-Unis.¹⁴¹ Les principaux aidants naturels non rémunérés d'individus atteints de la MA ont été interviewés à deux occasions (à six mois d'intervalle). L'information a été recueillie sur l'utilisation des ressources par les malades durant la période de six mois. Les ressources considérées ont été les consultations médicales, les visites à un service d'urgences, les hospitalisations, le placement en établissement pour personnes âgées, les soins de répit en milieu hospitalier, les services d'infirmière visiteuse, les soins à domicile et l'usage de médicaments. À l'exception du coût des médicaments (prix de gros de 1997), les coûts du système de santé (coûts 1) ont été calculés à partir des données de ressource en se basant sur les taux de paiement de 1992 à 1993. Les coûts associés aux centres de jour et aux autres soins de répit externes n'ont pas été inclus. Le temps non rémunéré de l'aidant naturel et les coûts reliés à la perte de productivité n'ont pas été pas inclus, indiquant que l'analyse avait la perspective du système de santé plutôt qu'une perspective sociétale.¹⁴²

Le traitement de E-2020 n'a pas augmenté les coûts. Le coût total moyen par individu souffrant de la MA pour la période de six mois était de 3443 \$US pour ceux recevant le traitement et de 3476 \$US pour le groupe témoin. Le coût du traitement était considérablement plus élevé pour le groupe traité (1072 \$US versus 393 \$US; $p < 0,05$). Cependant, ceci était équilibré par un coût plus bas au niveau de l'entrée en institution. Ce coût était réduit de moitié dans le groupe recevant le médicament (710 \$US versus 1487 \$US; $p < 0,1$). En effet, le taux de placement en établissement pour personnes âgées était plus bas parmi les individus traités (cinq versus dix pour cent des malades). Les coûts d'hospitalisation étaient légèrement plus élevés dans le groupe traité que dans

le groupe témoin (1089 \$US contre 927 \$US).¹⁴²

Tandis que cette étude suggère que le traitement avec E-2020 n'augmente pas les coûts du traitement, elle n'a pas examiné si une substitution de coûts survenait. Le fardeau des aidants naturels peut s'accroître si le placement en établissement pour personnes âgées est retardé.¹²⁵ Prenant en considération l'importante contribution des aidants naturels dans la prise en charge des individus souffrant de la MA, l'exclusion du coût du temps des aidants naturels peut confondre les résultats.^{141,142}

Trois modèles de décision analysant l'effet économique du traitement de E-2020 ont été conduits, soit au Canada,¹³⁸ aux États-Unis¹³⁹ et au Royaume Uni.¹³⁶ Les effets de la progression de la maladie ont été examinés à l'aide de modèles de Markov examinant les transitions entre les groupes classés selon le résultat MMSE. Ces modèles avaient 11 cycles de 24 semaines (équivalent à 5 années de progression de la maladie)^{136,138} ou 8 cycles de 6 semaines (équivalent à une année de progression de la maladie).¹³⁹ L'effet du traitement sur la probabilité de transition entre les stades de la maladie a été déterminé à partir des données d'efficacité d'un essai clinique d'une durée de 24 semaines.⁷⁷

Les coûts liés aux médicaments et au traitement des effets secondaires, aux soins en établissement pour personnes âgées, aux services sociaux et au temps non rémunéré de l'aidant naturel ont été évalués dans tous les modèles. Les coûts liés à la perte de productivité ou à la mort de l'individu atteint de la MA n'ont été inclus dans aucun des modèles. Les coûts étaient en valeurs de 1997. Les coûts marginaux ou les rapports coût-efficacité sont pour E-2020 en comparaison avec le groupe témoin (absence de traitement). La mesure d'efficacité choisie était le nombre d'années dans un stade non sévère de la maladie (MMSE >10)^{136,138} ou les *quality-adjusted life-years* (QALY).¹³⁹ Le *Health Utilities Index Mark II* avait été utilisé afin de déterminer les QALY dans l'étude américaine. Comme les utilités n'étaient pas incluses dans l'essai clinique original⁷⁷, 528 aidants naturels d'individus souffrant de la MA, stratifiés selon la gravité de la maladie (légère, modéré et sévère), venant d'une enquête transversale ont répondu aux questionnaires. Les aidants naturels devaient également évaluer leur propre état de santé. Les réponses aux questionnaires ont par la suite été converties en utilités.¹³⁹

Les résultats de ces modèles suggèrent que E-2020 est effectivement neutre au niveau des coûts. E-2020 est associé avec une augmentation ou une diminution légère des coûts du traitement. Dans un des trois modèles,¹³⁸ le traitement médicamenteux a été la stratégie dominante (c.-à-d., produisant un meilleur résultat à un coût plus bas que l'absence de traitement) lorsque le traitement était commencé dans le stade léger à modéré de la maladie. Le modèle canadien¹³⁸ rapporte qu'il y aurait une réduction nette du coût sociétal total de 882 \$CAN par individu atteint de la MA sur une période de cinq ans.

E-2020 a légèrement augmenté le coût sociétal total dans les deux autres modèles.^{136,139} Dans l'étude britannique,¹³⁶ le traitement médicamenteux augmentait le coût de £841 par individu atteint sur cinq ans tandis que l'étude américaine¹³⁹ a rapporté une augmentation de 489 \$US par individu atteint sur une période d'une année. Cependant, le rapport coût-efficacité marginal était favorable sous certains scénarios. Dans le modèle britannique,¹³⁶ le rapport coût-efficacité marginal pour un dosage de 5 mg de E-2020 par jour débuté dans le stade léger de la maladie était de £7048 par année supplémentaire dans un stade non sévère de la maladie. Dans le modèle américain,¹³⁹ le rapport coût-efficacité marginal était de 32 000 \$US par QALY si le traitement était débuté dans le stade léger de la maladie. De plus, le traitement médicamenteux retarderait la progression de la détérioration cognitive de 12 mois.¹³⁹ Ce résultat se situe à l'intérieur des valeurs proposées pour fournir une évidence modérée quant à l'adoption et à l'utilisation d'une nouvelle technologie (20 000 à 100 000 \$CAN par QALY; en valeurs de 1990).^{142,143}

Le seul modèle à avoir évalué spécifiquement le rapport coût-efficacité de différents dosages de E-2020 a conclu que les données économiques étayaient l'emploi des deux dosages, soit 5 ou 10 mg par jour. Lorsque le médicament était commencé dans le stade léger de la maladie, le coût marginal par an dans un stade non sévère de la maladie était de £7048 avec 5 mg par jour et de £5698 avec 10 mg par jour. Les résultats dans le stade modéré de la maladie étaient de £1210 et de £3565, respectivement.¹³⁶ Ce modèle était basé sur un coût d'acquisition du médicament qui était approximativement 1,4 fois plus élevé pour la dose de 10 mg par jour que pour celle de 5 mg par jour.

Le modèle canadien¹³⁸ a basé tous ses calculs sur la dose de 5 mg de E-2020 par jour. Le coût d'acquisition de E-2020 au Canada est le même pour la dose de 5 ou 10 mg par jour. Cependant, les données cliniques suggèrent qu'il y aurait une tendance vers de meilleurs résultats avec 10 mg par jour.⁷⁷ Ceci n'aurait donc pas été inclus dans ce modèle. Le modèle américain¹³⁹ a regroupé les données cliniques de 5 et 10 mg de E-2020 par jour et a utilisé un seul prix d'acquisition du traitement qui était indépendant du dosage (4 \$US par jour).¹⁴²

Finalement, deux modèles ont rapporté une très légèrement augmentation du nombre d'années dans un stade non sévère de la MA. Selon l'étude canadienne,¹³⁸ les individus atteints de la MA ne recevant pas E-2020 resteraient 2,21 années dans un stade non sévère de la maladie comparativement à 2,41 pour ceux traités (un gain d'un peu plus de 2 mois par malade). Selon les résultats de l'étude britannique,¹³⁹ les individus souffrant de la MA traités avec E-2020 resteraient en moyenne 0,12 année de plus dans un stade non sévère de la maladie.

4.4 DISCUSSION

Les soins sont fournis aux individus atteints de la MA dans plusieurs milieux incluant le domicile, les établissements pour personnes âgées, les hôpitaux psychiatriques et les centres de jour. Puisqu'on ne sait pas combien d'individus atteints sont soignés dans chacun de ces milieux, il est difficile d'évaluer le véritable impact économique de la maladie. Dans chaque milieu, différents tiers payeurs couvrent les soins et la source du tiers payeur pour un service particulier diffère parmi les malades et entre les pays.¹²⁵

En raison des différences de structure entre les systèmes de santé canadien, américain, britannique et français, il ne serait pas logique d'utiliser simplement les coûts économiques américains, britanniques ou français et de les transférer en des \$CAN (ou vice et versa). Une meilleure approche pourrait être de regarder les schémas et les niveaux d'utilisation des ressources des études étrangères et de leur attribuer des prix canadiens (arrivant ainsi à un coût économique canadien). Cette dernière approche n'est pas valide face aux différences de structure qui existent entre les systèmes de santé et les systèmes économiques de ces pays. Ces différences concernent, entre autres, la façon dont le système de santé prend en charge les individus atteints de la MA ainsi que la façon dont les malades et les aidants naturels sont financièrement affectés. Ceci souligne l'importance d'exécuter des évaluations économiques en utilisant des sujets et des schémas d'utilisation des ressources spécifiques au pays.

Les coûts à inclure dans l'évaluation pharmacoéconomique dépendent de la perspective choisie. La perspective sociétale semble la plus appropriée. Dans les essais cliniques internationaux, il peut y avoir des différences dans la source des coûts majeurs. Par exemple, dans un pays, la plupart des coûts seront liés à l'hospitalisation, tandis que dans un autre, les coûts majeurs peuvent être liés aux soins rémunérés à domicile et aux soins informels. En choisissant la perspective sociétale, il peut être assuré que tous les coûts pertinents à tous les pays seront inclus dans l'analyse.^{108,122}

Il y a une conviction répandue voulant que si nous pouvons retarder la progression de la MA, nous serons capables de garder les gens en dehors des établissements pour personnes âgées et, de ce fait, économiser des coûts. Cette économie de coût est difficile à prévoir. De plus, il est important de se rappeler que ce transfert de coût (c.-à-d., des soins en établissement aux soins à domicile) peut avoir d'autres conséquences. Les individus souffrant de la MA vivant à domicile vont probablement être soignés dans des cabinets de consultation médicale pour des maladies concomitantes (p. ex., la pneumonie), tandis que ceux-ci vivant en établissement pourraient être soignés dans un hôpital ou une unité de soins subaigus affiliés à l'établissement pour personnes âgées. Donc, tout comme une durée de survie augmentée dans la démence amène un coût plus élevé des soins de santé (parce que l'individu atteint est vivant et qu'il risque de souffrir de maladies

concomitantes et d'être traité pour celles-ci), le lieu où les soins sont fournis affectera aussi la nature et le coût des soins.¹¹⁹

Tandis que le coût total des soins en institution pour les individus atteints de la MA peut être réduit quand les malades sont capables de vivre à domicile plus longtemps, le fardeau supporté par les familles peut réellement augmenter. En milieu communautaire, les coûts sont souvent payés par le malade et sa famille. Ces coûts sont reconnus comme étant substantiels. De plus, la plupart des soins fournis dans ce milieu sont des soins informels.¹²⁵

Tout médicament ralentissant l'évolution de la MA peut donc avoir des implications positives ou négatives dépendant du stade de la maladie pendant lequel il est utilisé. Le ralentissement de l'évolution dans les premiers stades de la MA peut prolonger la durée d'autonomie relative. Cela résulterait vraisemblablement en une diminution initiale du coût des soins pour les individus atteints de la MA puisqu'ils nécessiteraient probablement moins de soins fournis par la famille ou par les professionnels de la santé.¹⁰⁸

Le ralentissement de l'évolution dans le stade modéré de la MA serait probablement coûteux à la société puisque la période pendant laquelle les malades nécessitent le plus d'assistance dans les AVQ serait prolongée.¹⁰⁸ Si des valeurs raisonnables sont attribuées au temps de l'aidant naturel, alors le fardeau économique total des soins pourrait augmenter puisque l'individu souffrant de la MA vit à domicile. Comme le maintien du malade à domicile est souvent souhaité par les familles, cet échange de coûts peut en être un que les familles seront prêtes à faire. De plus, la qualité de vie de l'individu atteint de la MA et de l'aidant naturel est un objectif important et pourrait bien être améliorée en retardant le placement en établissement pour personnes âgées.¹²⁵

Le ralentissement de l'évolution dans les stades sévères de la MA a des implications négatives significatives (telles que la prolongation de la souffrance) et serait probablement à éviter pour des raisons d'éthique.¹⁰⁸ Il y a peut-être un certain stade de gravité où il est préférable de ne pas ralentir l'évolution de la maladie. La mort peut, pour certains, devenir plus importante que le prolongement de la vie.¹¹⁹ Le ralentissement de l'évolution à tout stade de la maladie (même les premiers) augmentera la prévalence et pourrait, de ce fait, augmenter les coûts sur le cours entier de la maladie. Cela souligne l'importance de différencier les coûts relatifs à un stade particulier de la maladie des coûts associés à la durée totale de la maladie.¹⁰⁸

Même si un traitement médicamenteux augmente l'état cognitif des individus atteints de la MA au-dessus d'un niveau prévu ou de base, il reste à voir si ce changement dans la fonction cognitive diminue également les coûts.¹²⁰ L'impact pharmacoéconomique devrait être mesuré pendant les phases de développement du médicament et ce, bien avant la présentation des résultats aux autorités réglementaires. Au niveau du développement de thérapies médicamenteuses pour la MA,

il y a nettement un besoin de se concentrer non seulement sur des résultats statistiquement significatifs au niveau de l'efficacité primaire, mais également sur la large gamme d'effets cliniques, le rapport bénéfice/risque, la pharmacéconomie et la qualité de vie.¹³

En plus de démontrer une efficacité d'essai, il y a un besoin d'aborder les problèmes reliés à l'efficacité d'utilisation et à l'efficience afin de permettre une approche optimale du traitement dans le milieu communautaire habituel. Au-delà de l'efficacité d'essai, l'efficacité d'utilisation peut être vue comme le bénéfice clinique qui devrait être mesurable avec le nouveau traitement médicamenteux dans un plus grand échantillon d'individus atteints de la MA dans l'environnement de pratique clinique habituelle. Cette considération d'efficacité d'utilisation devrait également inclure une considération du rapport bénéfice/risque. Qui plus est, il y a un besoin de démontrer l'efficience d'une nouvelle thérapie à l'aide d'une analyse coûts-avantages et/ou d'une analyse coût-efficacité. Étant donné le cours particulièrement long et la dispersion chronologique des grandes étapes de la MA, des données réelles et la modélisation seront vraisemblablement nécessaires afin de démontrer l'efficacité d'utilisation et l'efficience.¹¹⁸

Afin d'évaluer l'impact à long terme d'un nouveau traitement médicamenteux de la MA sur les coûts et la santé, les analyses devraient être idéalement basées sur des données expérimentales et d'observation.¹²⁸ Un traitement symptomatique efficace devrait inclure une réduction du coût des soins et/ou une amélioration de la qualité de vie de l'individu souffrant de la MA et/ou de l'aidant naturel. Par exemple, les médicaments aidant à contrôler les symptômes psychiatriques (p. ex., l'errance et l'agressivité) devraient avoir un impact positif au niveau de l'individu souffrant de la MA et de l'aidant naturel et ainsi diminuer les coûts au niveau de la famille et de la société.¹⁰⁸ En effet, les aspects comportementaux de la MA (p. ex., l'agitation, la dépression, les hallucinations, les illusions, l'errance et les troubles du sommeil) sont centraux à la qualité de vie de l'individu souffrant de la MA et de l'aidant naturel. Jusqu'à tout récemment, ces symptômes ont été négligés parce que les investigateurs se sont plutôt concentrés sur les symptômes cognitifs de la MA. Cependant, les antidépresseurs et les neuroleptiques font probablement plus pour améliorer (ou diminuer, si les doses utilisées sont trop élevées) la qualité de vie du malade et de l'aidant naturel que les médicaments améliorant la fonction cognitive. Donc, les médicaments agissant sur le comportement peuvent avoir un impact pharmacéconomique significatif.¹¹⁹

Le rapport bénéfice/risque doit aussi être évalué selon la perspective pharmacéconomique. Devant la compression soutenue des fonds économiques du système de santé canadien, il y a un besoin de considérer non seulement l'efficacité mais aussi les coûts associés à un traitement particulier. Les formulaires provinciaux canadiens vont être confrontés à des décisions difficiles dans le choix des agents thérapeutiques qui bénéficieront d'une prise en charge par le système de santé. Ces décisions auront des implications importantes au niveau des coûts pour une population vieillissante avec des moyens limités. Le coût du monitoring pour une toxicité potentielle pourrait

bien poser une barrière supplémentaire à l'accès universel.¹³ Par contre, la nouvelle génération d'ICHÉ (E-2020, ENA-713 et métrifonate, entre autres) diffère de THA quant à la fréquence d'administration, au profil d'effets secondaires et au besoin d'un laboratoire de contrôle auxiliaire. De ce fait, une comparaison des coûts et des résultats sera essentielle lors de la comparaison de ces produits en clinique.¹¹⁹

Bien que l'analyse coût-utilité soit un type reconnu d'évaluation économique, il peut encore être difficile d'exécuter une telle analyse dans la pratique. Tout d'abord, lorsque l'on réalise une évaluation pharmacoéconomique d'un nouveau médicament chez des individus atteints de la MA, la source principale d'information sur la qualité de vie, les malades eux-mêmes, est peu fiable à cause des troubles cognitifs. La stratégie alternative est de demander à un proche (aidant naturel, membre de la famille, professionnel de la santé) d'objectiver la qualité de vie du malade. En plus de mesurer la qualité de vie de l'individu souffrant de la MA, la qualité de vie de l'aidant naturel est aussi fréquemment mesurée. Puisque les membres de la famille et les amis (plutôt que des professionnels de la santé) prennent souvent soin du malade, les soins informels devraient jouer un rôle important dans l'analyse.¹²² Le coût des soins informels a besoin d'être mesuré de façon à incorporer les dimensions quantitatives et qualitatives.¹²⁵ De plus, tout effet secondaire à la prolongation du fardeau de l'aidant naturel devrait aussi être considéré.¹⁰⁸ Cependant, il n'y a pas de consensus quant à la façon d'estimer les soins informels et de mesurer la qualité de vie de l'aidant naturel.¹²²

De façon concevable, le rapport coût-efficacité d'un nouveau médicament pourrait s'exprimer par le coût associé à un changement d'une unité sur le MMSE ou l'ADAS-Cog pour les individus souffrant de la MA recevant le médicament comparativement à ceux recevant le placebo. L'avantage d'utiliser le MMSE est qu'il est axé sur une dimension d'intérêt principal (la fonction cognitive) et qu'il est familier aux cliniciens qui traitent les individus souffrant de la MA.¹²⁸

Toutefois, les analyses de cette sorte sont restreintes par deux limites. La première est qu'il est difficile d'interpréter le MMSE puisque celui-ci n'est pas une échelle à intervalle. En effet, la différence entre un résultat de 28 et un résultat de 29 peut ne pas avoir la même signification clinique que la différence entre un résultat de 7 et un résultat de 8. Une deuxième limite est que le MMSE ne permet pas la comparaison entre les traitements de la MA et les interventions pour d'autres pathologies. Afin d'informer les preneurs de décision sur lesquelles parmi beaucoup d'interventions en compétition produisent le plus grand gain sur la santé pour les ressources consacrées, il est nécessaire d'évaluer le rapport coût-efficacité des diverses interventions médicales en des termes similaires. La comparaison des rapports coût-efficacité entre les traitements illustreraient alors les manières les plus efficaces de fournir des bénéfices de santé.¹²⁸

Cette discussion ne serait pas complète sans accentuer l'importance de considérer la qualité de vie du malade et de l'aidant naturel dans les évaluations de l'impact économique de la MA et des effets des traitements médicamenteux.¹⁴⁴ Lorsque l'on mesure la qualité de vie dans un essai clinique d'un nouveau médicament, il faudrait que l'instrument de mesure choisi mesure réellement la qualité de vie et qu'il possède les propriétés psychométriques nécessaires.¹²¹ Pour être préconisée, une intervention médicamenteuse devrait être perçue comme bénéfique à l'individu atteint de la MA en termes de dépendance diminuée et de qualité de vie améliorée.

Une amélioration au niveau de la fonction cognitive et des autres aires de fonctionnement est vraisemblablement perçue comme étant avantageuse par beaucoup d'individus atteints de la MA et d'aidants naturels. Cependant, certains malades peuvent être plongés dans l'affliction lorsqu'ils recouvrent la compréhension de leur capacité diminuée ou qu'ils désirent réaffirmer certains niveaux d'indépendance (tels que vivre seuls ou conduire un véhicule). Une considération supplémentaire est qu'avec l'amélioration de la fonction cognitive, certains problèmes comportementaux éprouvés auparavant peuvent réapparaître. Ceci peut rendre la prise en charge plus difficile. Ainsi, l'effet sur la qualité de vie a besoin d'être évalué sur une base individuelle.¹⁴²

Beaucoup de problèmes méthodologiques restent à être pris en considération dans le développement des évaluations pharmacoéconomiques de la MA. Premièrement, il y a des problèmes fondamentaux au niveau de l'évaluation des coûts et de la mesure des effets cliniques. Deuxièmement, il y a une incertitude face à la possibilité d'avancement au niveau de l'évaluation de la qualité de vie dans la MA. En effet, plusieurs sont inquiets que les évaluations en dollars (telles l'analyse coûts-avantages) ne captureront pas les effets pertinents, particulièrement dans la MA.¹¹⁹ Troisièmement, la définition de la gravité de la maladie est inconsistante et il y a un manque de précision dans sa mesure. Les échelles actuelles de gravité ne capturent pas les changements multiples qui surviennent au cours de la MA. Finalement, une caractéristique compliquant davantage la réalisation d'études pharmacoéconomiques est l'interaction complexe entre les besoins, les capacités et les incapacités des individus atteints de la MA et leurs aidants naturels pouvant eux-mêmes être âgés et avoir des problèmes de santé significatifs.¹⁰⁸

Il y a une préoccupation en ce qui concerne les coûts de la maladie survenant conséquemment à la prolongation de la vie. Actuellement, beaucoup d'individus souffrant de la MA meurent de complications liées à la démence. Cependant, le retardement ou la prévention de son apparition, le ralentissement de sa progression ou la guérison pourraient augmenter la durée de vie et permettre à d'autres problèmes médicaux d'émerger. Il est difficile de prédire comment cela pourrait affecter les malades, les familles et la société. Tôt ou tard, les individus atteints de la MA mourraient d'une maladie aiguë ou chronique. La mort causée par une maladie aiguë pourrait être moins coûteuse aux individus atteints (en termes de souffrance raccourcie) et à la société (en termes du coût diminué des soins). La mort causée par une maladie dégénérative chronique pourrait amener une

souffrance prolongée ainsi qu'une augmentation additionnelle du coût des soins. Il n'y a aucune façon de savoir lequel de ces scénarios divergents devrait prédominer. Les analyses pharmacoéconomiques n'incluent pas les coûts relatifs à la prolongation de la vie ou aux maladies n'ayant aucun rapport avec la MA. Néanmoins, il est important d'être conscient de ces préoccupations parce qu'elles sont fréquemment soulevées.¹⁰⁸

4.5 CONCLUSION

À date, l'étude de Ernst et Hay¹³⁰ est l'évaluation du coût économique de la MA la plus solide sur le plan méthodologique et celle de Østbye et Crosse¹³⁴ fournit les meilleures données du coût économique de la démence en général. Les études de Ernst et Hay¹³⁰ et de Østbye et Crosse¹³⁴ ont trouvé que les fardeaux économiques majeurs étaient reliés aux soins en établissement pour personnes âgées et aux soins fournis par les dispensateurs de soins (rémunérés et non rémunérés) dans la communauté.

En fait, les chercheurs citent souvent une caractéristique distinctive des coûts de la MA. En effet, le coût du temps non rémunéré de l'aidant naturel représente une part particulièrement grande (peut-être de la moitié aux deux tiers) du coût total.^{112,124} Cette caractéristique est indicative du lourd fardeau sur les aidants naturels (principalement la famille). Souëtre et al.¹¹² ont indiqué que la majeure partie des dépenses réelles associées à la MA est directement encourue par l'individu atteint et sa famille.

Étant donné l'implication croissante des femmes sur le marché du travail et la nature changeante de la composition de la famille, les individus souffrant de la MA pourraient être moins susceptibles d'avoir des aidants naturels disponibles dans les prochaines années. Cela pourrait sérieusement mettre de la pression sur les systèmes de santé puisque le fardeau serait déplacé vers les coûts du système de santé et des autres secteurs. En effet, plusieurs individus souffrant de la MA actuellement capables de vivre dans la communauté devraient vraisemblablement être placés en établissement pour personnes âgées. Inversement, s'il advenait que la disponibilité des lits en établissement pour personnes âgées diminue, les familles et les hôpitaux pour soins aigus assumeraient, par défaut, la responsabilité des soins. Ceci souligne la tension entre les familles et les gouvernements concernant la principale responsabilité du fardeau des soins.¹⁰⁸

La base de données pharmacoéconomiques est petite (bien qu'elle s'accroisse) et les problèmes méthodologiques sont évidents. Les conséquences économiques et sociales de la MA sont énormes et il y a des raisons de croire que les nouveaux médicaments pourraient avoir une influence positive sur la situation des individus atteints de la MA et des aidants naturels.¹⁴⁵ Le bénéfice économique potentiel des traitements médicamenteux de la MA est immense. Si une thérapie curative ou préventive de la maladie devait être trouvée, le coût sociétal diminuerait

dramatiquement. Le coût des soins rémunérés et informels pour les individus souffrant de la MA serait éliminé et seulement le coût du traitement devrait être considéré.¹²⁵

Cependant, la recherche actuelle inclut surtout des essais à court terme sur des individus souffrant d'une MA légère à modérée et porte essentiellement sur la fonction cognitive, les AVQ et, du point de vue économique, sur les effets du placement en établissement pour personnes âgées.¹⁴⁵ L'évaluation économique des traitements médicamenteux en expérimentation présente encore beaucoup de défis puisque les bénéfices du traitement influencent les coûts du malade et de sa famille (par la réduction du temps non rémunéré de l'aidant naturel) et améliorent la qualité de vie du malade et de l'aidant naturel.¹¹⁶

L'effet du traitement cholinergique sur le coût des soins de la MA reste encore à être évalué pleinement. La méthodologie de l'évaluation pharmacoéconomique dans la MA en est au début de son développement. Cependant, cette information sera d'une importance critique aux autorités réglementaires et aux tiers payeurs. Un élément important de cette évaluation devra inclure l'impact du traitement symptomatique sur l'individu atteint de la MA et l'aidant naturel.⁴³ La raison principale d'utiliser les médicaments ne devrait pas être seulement de réduire les coûts, mais devrait aussi être de maintenir ou d'améliorer la qualité de vie du malade et de l'aidant naturel.

4.5.1 IMPLICATIONS POUR LA PRATIQUE MÉDICALE ET LA SANTÉ PUBLIQUE

Suivant l'augmentation prévue du nombre d'individus à risque de développer la MA, son impact économique sur le coût des soins de longue durée sera substantiel. Puisque les gouvernements supportent une plus grande proportion du coût des soins en établissement pour personnes âgées comparativement aux soins à domicile, les coûts du secteur public seront élevés. Les rôles et les responsabilités du secteur public et du secteur privé dans la prise en charge des individus atteints de la MA requièrent d'être réexaminés attentivement et doivent tenir compte des changements dans la disponibilité des aidants naturels potentiels.¹¹⁵

Les décisions concernant les rôles et les responsabilités appropriés des secteurs public et privé dans la fourniture des soins pour les individus souffrant de la MA peuvent seulement être prises en considérant les valeurs ainsi que les préoccupations morales, éthiques et politiques. Celles-ci aident à concevoir le débat au niveau de l'allocation des ressources de santé. Cependant, il est clair que la majorité des soins sont actuellement fournis et payés par des sources privées (habituellement la famille de l'individu atteint). En outre, avec le vieillissement de la génération d'après-guerre (*baby boom*), le coût de la prise en charge des individus atteints de la MA augmentera dramatiquement et ce, pour aucune autre raison que l'augmentation du nombre de gens à risque de développer la maladie.¹¹⁵

Les coûts élevés au niveau de la fourniture des soins pour l'individu souffrant de la MA soulignent l'importance d'évaluer l'efficacité et la justesse des services destinés aux individus atteints de démence. Avec la prolifération de services spécialisés dans la démence, la diffusion des coûts des soins rémunérés et informels pourrait changer avec le temps. Le coût substantiel à la famille fournissant les soins informels a aussi un impact direct sur la viabilité financière de l'aidant naturel. Ce coût peut réduire la capacité de la famille de prendre soin du malade à domicile. Le placement des individus atteints de la MA en établissement pour personnes âgées augmentera la demande sur le secteur public.¹¹⁵

La plupart des thérapies actuellement en expérimentation sont conçues pour atténuer les symptômes et augmenter les capacités cognitives et fonctionnelles des individus atteints de la MA. Ces thérapies ne modifieront pas l'espérance de vie ou l'état de santé du malade. L'impact de tels traitements sur le coût général des soins est difficile à prédire. Les traitements médicamenteux qui permettent de garder l'individu atteint à domicile pour des périodes prolongées pourraient réduire les coûts associés aux soins en institution. Par contre, ces traitements pourraient aussi augmenter le fardeau économique de la famille. Les thérapies pourraient éventuellement améliorer la qualité de vie du malade sans changer le cours de la maladie et, de ce fait, accroître les coûts.^{125,126} Même lorsqu'un traitement augmente les coûts, le problème fondamental est de savoir s'il génère un accroissement suffisamment grand de la qualité de vie de l'individu souffrant de la MA et/ou de l'aidant naturel pour justifier les frais ajoutés.¹²⁴ Les améliorations de la qualité de vie du malade peuvent survenir aux dépens de la qualité de vie de l'aidant naturel. De telles concessions mutuelles soulèvent d'importants problèmes d'éthique.^{125,126}

Le rapport coût-efficacité de tout traitement médicamenteux de la MA doit être évalué à l'intérieur du contexte de son impact sociétal. Cela signifie que le fardeau de la famille, les services sociaux et les autres frais non remboursés requièrent d'être considérés dans l'analyse. Il serait inapproprié de caractériser un traitement comme étant coût-efficace si celui-ci gardait les individus atteints de la MA en dehors des établissements pour personnes âgées, mais étendait le fardeau des soins informels des membres de la famille par une valeur plus élevée en dollars (basée sur des coûts d'opportunité).¹⁴⁶

La relation entre l'évolution de la maladie, le milieu de vie et les coûts est complexe. La façon dont ces facteurs interagissent dépend de l'organisation des soins. Les systèmes de santé diffèrent beaucoup entre les pays, avec diverses alternatives de soin entre le domicile de l'individu souffrant de la MA et les établissements pour personnes âgées.¹⁴⁵ De plus, chaque système change avec le temps, suivant le développement de nouveaux traitements et le changement de la disponibilité des ressources (p. ex., aidants naturels, nombre de lits dans les établissements pour personnes âgées). Pour toutes ces raisons, il est difficile de généraliser les résultats des évaluations économiques à d'autres milieux que celui dans lequel elles ont été exécutées.¹⁰⁸

L'introduction de THA et de E-2020 a clairement démontré que les dirigeants des systèmes de santé ne seront prêts à rembourser de tels traitements que si les fabricants de ces produits peuvent prouver un avantage clair et pertinent en clinique.¹¹⁶ L'industrie pharmaceutique exige la démonstration que les nouveaux médicaments ont un impact positif sur la qualité de vie et ce, non seulement afin de soutenir une demande d'autorisation de mise sur le marché, mais également afin de faciliter la commercialisation des nouveaux médicaments et d'encourager l'acceptation et le remboursement de leurs produits par les gouvernements.¹²⁴ Comme il est difficile d'évaluer tout avantage des IChE, il sera encore plus difficile d'argumenter que le prix de ces médicaments est justifié et qu'ainsi le traitement est coût-efficace.¹¹⁶

4.5.2 IMPLICATIONS POUR LA RECHERCHE

Des discussions concernant l'efficacité d'essai versus l'efficacité d'utilisation sont essentielles lorsque les résultats des essais cliniques sont évalués. La représentativité de la population à l'étude, en termes de gravité de la MA (p. ex., exclusion des cas sévères de MA), d'âge, de genre et de situation familiale, ainsi que sa représentativité en ce qui concerne la répartition des soins (privé versus public) sont deux facteurs d'importance. Les effets potentiels des traitements médicamenteux en termes d'économies sont donc reliés aux effets du type de soin et du milieu de vie.¹⁴⁵

Le manque d'évaluations pharmacoéconomiques n'est pas autant dû aux problèmes méthodologiques non résolus qu'à l'absence de données nécessaires. Par conséquent, les besoins les plus immédiats sont au niveau de nouvelles données sur les coûts des soins de la MA et sur la qualité de vie de l'individu atteint de la MA et de l'aidant naturel. Jusqu'à ce que des traitements médicamenteux efficaces soient trouvés, la voie la plus prometteuse afin de minimiser les coûts et les pertes sociales causés par la MA doit identifier les options de soin et déterminer quelle option est la plus bénéfique à la société.¹²⁴

Au-delà de l'intérêt limité sur les coûts qui a existé jusqu'ici dans l'économie de la MA, les bénéfices du traitement doivent être évalués rigoureusement. La qualité de vie de l'individu souffrant de la MA et celle de l'aidant naturel ainsi que les améliorations de l'état de santé du malade requièrent d'être mesurées de façon adéquate. Dans le contexte d'une maladie caractérisée par une détérioration progressive de la fonction cognitive du malade, la plupart des mesures d'auto-évaluation de la qualité de vie reliée à la santé ayant été développées pour la population en général font face à des barrières substantielles de validité et de fiabilité. Ceci constitue une considération méthodologique à incorporer dans les futures études pharmacoéconomiques.¹⁴⁶

De plus, les bénéfices du traitement doivent être considérés d'une manière détaillée. En effet, même des améliorations légères de la fonction cognitive ou de la capacité fonctionnelle sont

hautement valorisées par certains aidants naturels. Avec une aussi grande proportion des coûts venant des soins informels (une dépense potentiellement discrétionnaire), il est important d'en savoir plus sur l'utilité que les aidants naturels et les autres dispensateurs des soins attribuent aux états cognitifs et fonctionnels des individus atteints de la MA. Ceci a également besoin d'être inclus dans les modèles économiques.¹⁴⁶

Des instruments sensibles aux circonstances uniques des individus atteints de la MA et de leurs aidants naturels et qui incluent les aspects quantitatifs (heures) et qualitatifs des soins informels doivent être développés.¹²⁵ Des mesures d'efficacité et des modèles économiques de la MA améliorés ont aussi besoin d'être développés. L'amélioration des mesures d'efficacité permettrait une évaluation plus pertinente et plus sensible de l'impact des médicaments tandis que l'amélioration des modèles économiques permettrait des simulations de l'impact économique des nouveaux traitements et augmenterait la généralisation des résultats aux autres pays.¹⁰⁸ Ultiment, l'impact du traitement médicamenteux peut ne pas être coût-efficace lorsque mesuré seulement en termes de dollars mais, en fait, peut être positif lorsque la qualité de vie est incorporée dans l'évaluation.

Jusqu'à présent, les durées de suivi des essais cliniques ont été courtes. Les effets à long terme peuvent être analysés avec diverses approches, telles que la modélisation (p. ex., modèle de Markov) et des essais au long cours. En ce qui concerne l'évolution de la MA et la durée de suivi, une approche intéressante serait l'établissement d'un lien entre les études longitudinales et les essais cliniques. Jusqu'ici, les essais cliniques n'ont évalué qu'un seul médicament à la fois et les résultats ont été modestes. Des essais d'association médicamenteuse (incluant des médicaments avec des mécanismes différents d'action) ainsi que des études se concentrant sur des stratégies combinées de traitement (p. ex., les médicaments combinés avec les centres de jour et le soutien aux membres de la famille) devraient aussi être exécutés.¹⁴⁵

Le domaine de la recherche devrait porter un intérêt non seulement sur la situation de l'aidant naturel (le fardeau, l'adaptation, la dépression, la qualité de vie et l'utilisation des ressources) mais aussi sur les principes d'attribuer des coûts aux soins informels. Ceci implique des problèmes méthodologiques et empiriques.¹⁴⁵ Lorsque l'on considère les services non rémunérés, il devient légèrement plus coûteux pour la société de garder les individus souffrant de la MA dans la communauté. Ceci est probablement causé par les économies d'échelle dans les soins rémunérés qui peuvent être faites par le placement en établissement pour personnes âgées. Les autres coûts du malade et de la famille, tels que la perte de revenu, la qualité de vie et l'impact émotionnel de la maladie sur le malade et sa famille, sont difficiles à évaluer. Conséquemment, ces facteurs n'ont pas été évalués dans la plupart des études. Cependant, ces coûts peuvent être d'une grande valeur économique et devraient justifier de futures recherches.

Il y a plusieurs problèmes importants qui devraient être pris en considération lorsque le cours de la maladie est analysé. Cela nécessite des données épidémiologiques, individuelles et longitudinales de bonne qualité, mais encore une certaine modélisation dans la manière de structurer les données. Dans le but d'exécuter une évaluation économique de la MA, il est important de bien comprendre comment la maladie évolue d'une MA légère, à modérée, à sévère. La majeure partie du cours de la MA survient dans le stade sévère causant une grande souffrance, une utilisation considérable des ressources et des coûts. Malgré cela, les effets des IChE à ce stade de la maladie sont très peu connus.¹⁴⁵

Une quantification des coûts et du fardeau de la maladie est importante à la lumière des nouveaux traitements. Il y aura nécessité de prendre en considération les coûts des médicaments utilisés spécifiquement pour la MA et ce, principalement dans les stades léger et modéré de la maladie. Un retardement de l'évolution au stade sévère (plus invalidant et coûteux) de 6 à 12 mois peut être une cible importante pour l'efficacité d'utilisation à long terme de ces médicaments. Cette efficacité d'utilisation doit être démontrée dans un essai de phase IV. Étant donné la forte relation entre le coût des soins de santé et la gravité de la détérioration cognitive, les améliorations cliniques modestes peuvent être associées avec de substantielles économies de coûts.¹²⁷

Est-ce que le traitement médicamenteux réduira le fardeau économique de la MA? La réponse dépend du fardeau considéré. Bien que le traitement médicamenteux puisse réduire les dollars dépensés pour les soins en établissement pour personnes âgées, une partie du fardeau est transférée à la famille et aux amis qui fournissent les soins informels à domicile. Cependant, pour un individu souffrant de la MA qui serait resté à domicile, le temps nécessaire pour les soins informels peut être réduit et la qualité de vie de celui-ci et de l'aidant naturel peut être améliorée. Clairement ces réponses sont spéculatives et une bonne recherche empirique est requise afin d'examiner ces problèmes.¹²⁵

La MA est l'une des maladies les plus dévastatrices et les plus coûteuses. Son impact sur les systèmes de santé de chaque pays augmentera. Étant donné la littérature actuelle, le besoin d'une grande expansion de la recherche sur l'économie de la MA est évident.¹⁴⁵ Dans l'optique de faire avancer le domaine, des instruments qui sont sensibles aux circonstances spécifiques des individus atteints de la MA et des aidants naturels doivent d'être développés.¹¹⁶ Il est essentiel de se rappeler que l'aidant naturel est intégral à la qualité de vie de l'individu souffrant de la MA et que sans sa contribution, il est impossible de formuler des plans de soins pratiques et significatifs. Donc, toute discussion de la qualité de vie doit prendre en considération le malade et l'aidant naturel. L'instrument idéal de mesure évaluera simultanément l'impact de la maladie sur l'état fonctionnel et émotionnel de l'individu souffrant de la MA et de l'aidant naturel.¹⁴⁴ Ceci est extrêmement important puisque nos sociétés seront prêtes à payer le coût élevé d'acquisition des nouveaux traitements

médicamenteux de la MA seulement lorsque la vraie valeur de ces traitements sera documentée scientifiquement.¹¹⁶

Bibliographie

1. ORGANIZING COMMITTEE, CANADIAN CONFERENCE OF THE ASSESSMENT OF DEMENTIA. *Assessing dementia: the Canadian consensus*. Canadian Medical Association Journal 1991; 144 : 851-3.
2. KERTESZ A, MOHS RC. Cognition. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London : Martin Dunitz, 1996 : 155-74.
3. GAUTHIER S, BURNS A, PETTIT W. *Alzheimer's disease in primary care*. London : Martin Dunitz, 1997.
4. BOUCHARD RW, ROSSOR MN. Typical Clinical Features. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London : Martin Dunitz, 1996 : 35-50.
5. SHELDON LJ. Clinical considerations in the diagnosis and management of geriatric delirium. Dans : Ancill RJ, Holliday SG, Mithani AH, éditeurs. *Therapeutics in geriatric neuropsychiatry*. Chichester : John Wiley & Sons, 1997 : 61-70.
6. SMALL GW, RABINS PV, BARRY PP, BUCKHOLTZ NS, DEKOSKY ST, FERRIS SH, FINKEL SI, GWYTHYER LP, KHACHATURIAN ZS, LEBOWITZ BD, MCRAE TD, MORRIS JC, OAKLEY F, SCHNEIDER LS, STREIM JE, SUNDERLAND T, TERI LA, TUNE LE. *Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders : consensus statement of the American Association for Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society*. Journal of the American Medical Association 1997; 278 : 1363-71.
7. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life*. American Journal of Psychiatry 1997; 154(5 Suppl S) : 1-39.
8. MCKHANN G, DRACHMAN D, FOLSTEIN M, KATZMAN R, PRICE D, STADLAN EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease*. Neurology 1984; 4 : 939-44.
9. BERG L. Alzheimer's disease. Dans : Morris JC, éditeur. *Handbook of dementing illnesses*. New York : Marcel Dekker, 1994 : 229-42.

10. CUMMINGS J, KHACHATURIAN Z. Definitions and diagnostic criteria. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London : Martin Dunitz, 1996 : 3-15.
11. BLASS JP, POIRIER J. Pathophysiology of the Alzheimer syndrome. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London : Martin Dunitz, 1996 : 17-31.
12. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *DSM-IV : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. 4ième édition*. Paris : Masson, 1996 : 167-71.
13. MOHR E, FELDMAN H, GAUTHIER S. *Canadian guidelines for the development of antidementia therapies : a conceptual summary*. Canadian Journal of Neurological Sciences 1995; 22 : 62-71.
14. DASTOOR D, MOHR E. Neuropsychological Assessment. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's Disease*. London : Martin Dunitz, 1996 : 71-81.
15. FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. "Mini-Mental State" : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research* 1975; 12 : 189-98.
16. PATTERSON CJS, GAUTHIER S, BERGMAN H, COHEN CA, FEIGHTNER JW, FELDMAN H, HOGAN DB. *Diagnostic, évaluation et traitement de la démence : conclusions de la Conférence canadienne de consensus sur la démence*. Canadian Medical Association Journal 1999; 160(12 Suppl) : SF1-SF18.
17. HOLLIDAY SG, ANCILL RJ, MYRONUK L. The cognitization of dementia. Dans : Ancill RJ, Holliday SG, Mithani AH, éditeurs. *Therapeutics in geriatric neuropsychiatry*. Chichester : John Wiley & Sons, 1997 : 141-152.
18. STEPHENSON J. *Researchers find evidence of a new gene for late-onset Alzheimer disease*. *Journal of the American Medical Association* 1997; 277 : 775.
19. HUGHES CP, BERG L, DANZINGER WL, COBEN LA, MARTIN RL. *A new clinical scale for the staging of dementia*. *British Journal of Psychiatry* 1982; 140 : 566-72.

20. MORRIS JC. *The clinical dementia rating (CDR) : current version and scoring rules.* Neurology 1993; 43 : 2412-4.
21. REISBERG B, FERRIS SH, DE LEON MJ, CROOK T. *The global deterioration scale for assessment of primary degenerative dementia.* American Journal of Psychiatry 1982; 139 : 1136-9.
22. ROCKWOOD K, MORRIS JC. Global Staging Measures in Dementia. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease.* London : Martin Dunitz, 1996 : 141-53.
23. MYRONUK L, ILLING M, GEIZER M. Electroconvulsive therapy in dementia. Dans : Ancill RJ, Holliday SG, Mithani AH, éditeurs. *Therapeutics in geriatric neuropsychiatry.* Chichester : John Wiley & Sons, 1997 : 79-94.
24. MITHANI AH. The agitated and aggressive elderly person in residential care. Dans : Ancill RJ, Holliday SG, Mithani AH, éditeurs. *Therapeutics in geriatric neuropsychiatry.* Chichester : John Wiley & Sons, 1997 : 51-60.
25. PANISSET M, STERN Y. Prognostic Factors. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease.* London : Martin Dunitz, 1996 : 129-39.
26. CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING. *The Canadian study of health and aging : risk factors for Alzheimer's disease in Canada.* Neurology 1994; 44 : 2073-80.
27. CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING. *Canadian study of health and aging : study methods and prevalence of dementia.* Canadian Medical Association Journal 1994; 150 : 899-913.
28. ROCKWOOD K, STADNYK K. *The prevalence of dementia in the elderly : a review.* Canadian Journal of Psychiatry 1994; 39 : 253-7.
29. JORM AF, KORTEN AE, HENDERSON AS. *The prevalence of dementia : a quantitative integration of the literature.* Acta Psychiatrica Scandinavica 1987; 76 : 465-79.
30. UNITED STATES GENERAL ACCOUNTING OFFICE. *Alzheimer's disease : estimates of prevalence in the United States.* Washington, DC : Health, Education, and Human Services Division 1998. GAO/HEHS-98-16. (B-277607)

31. HOFMAN A. Epidemiology of Alzheimer's disease. Dans : Wolters ECH, Scheltens P, éditeurs. *Alzheimer's disease : back to the future*. Dordrecht : ICG Publications, 1994 : 9-20.
32. NATIONAL INSTITUTE ON AGING - ALZHEIMER'S ASSOCIATION WORKING GROUP. *Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease*. *Lancet* 1996; 347 : 1091-5.
33. FARRER LA, CUPPLES LA, HAINES JL, HYMAN B, KUKULL WA, MAYEUX R, MYERS RH, PERICAK-VANCE MA, RISCH N, VAN DUIJN CM. *Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease*. *Journal of the American Medical Association* 1997; 278 : 1349-56.
34. HENDERSON AS. *Epidemiology of dementia disorders*. *Advances in neurology* 1990; 51 : 15-25.
35. KUMAR V, GOLDSTEIN MZ, DORAISWAMY PM. *Advances in pharmacotherapy for decline of memory and cognition in patients with Alzheimer's disease*. *Psychiatric Services* 1996; 47 : 249-53..
36. JOLLES J, VERHEY FRJ. On the rationale behind treatment studies in cognitive aging and dementia. Dans : Wolters ECH, Scheltens P, éditeurs. *Alzheimer's disease : Back to the future*. Dordrecht : ICG Publications, 1994 : 75-84.
37. SCHNEIDER LS. Experimental pharmacotherapy of primary symptoms of dementia. Dans : Morris JC, éditeur. *Handbook of dementing illnesses*. New York : Marcel Dekker, 1994 : 565-88.
38. SCHNEIDER LS, FORETTE F. Alzheimer's disease symptomatic drugs : tacrine. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London : Martin Dunitz, 1996 : 221-37.
39. SCHNEIDER LS. *New therapeutic approaches to Alzheimer's disease*. *Journal of Clinical Psychiatry* 1996; 57(suppl 14) : 30-6.
40. SIEGFRIED K, MURPHY MF. The cholinergic approach to the treatment of Alzheimer's disease. Dans : Wolters ECH, Scheltens P, éditeurs. *Alzheimer's disease : Back to the future*. Dordrecht : ICG Publications, 1994 : 97-106.

41. SMILEY JF, MESULAM MM. The anatomy of monoaminergic-cholinergic interactions in the primate basal forebrain. Dans : Becker R, Ezio Giacobini, éditeurs. *Alzheimer's disease : from molecular biology to therapy*. Boston : Birkhäuser, 1996 : 159-64.
42. GREIG NH, INGRAM DK, WALLACE WC. Phenserine : a selective, long-acting and brain-directed acetylcholinesterase inhibitor affecting cognition and β -APP processing. Dans : Becker R, Ezio Giacobini, éditeurs. *Alzheimer's disease : from molecular biology to therapy*. Boston : Birkhäuser, 1996 : 231-7.
43. FELDMAN H, GRACON S. Alzheimer's disease : symptomatic drugs under development. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London : Martin Dunitz, 1996 : 239-59.
44. McALLISTER TW, POWERS R. Approaches to the treatment of dementing illness. Dans : Emery VOB, Oxman TE, éditeurs. *Dementia : Presentations, differential diagnosis, and nosology*. Baltimore : The Johns Hopkins University Press, 1994 : 355-83.
45. GRAY JA, GAUTHIER S. Stabilization approaches to Alzheimer's disease. Dans : Gauthier S, éditeur. *Clinical diagnosis and management of Alzheimer's disease*. London : Martin Dunitz, 1996 : 261-7.
46. GILLES C. *Traiter les patients souffrant de démence*. Revue Médicale de Bruxelles 1994; 15 : 270-3.
47. MARX J. *Searching for drugs that combat Alzheimer's disease*. Science 1996; 273 : 50-3.
48. AISEN PS, DAVIS KL. *The search for disease-modifying treatment for Alzheimer's disease*. Neurology 1997; 48(suppl 6) : S35-S41.
49. STEPHENSON J. *More evidence links NSAID, estrogen use with reduced Alzheimer risk*. Journal of the American Medical Association 1996; 275 : 1389-90.
50. ROGERS J, KIRBY LC, HEMPELMAN SR, BERRY DL, McGEER PL, KASZNIAK AW, ZALINSKI J, COFIELD M, MANSUKHANI L, WILLSON P, KOGAN L. *Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease*. Neurology 1993; 43 : 1609-11.

51. SANO M, ERNESTO C, THOMAS RG, KLAUBER MR, SCHAFFER K, GRUNDMAN M, WOODBURY P, GROWDON J, COTMAN CW, PFEIFFER E, SCHNEIDER LS, THAL LJ. *A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment of Alzheimer's disease.* The New England Journal of Medicine 1997; 336 : 1216-22.
52. STEWART WF, KAWAS C, CORRADA M, METTER EJ. *Risk of Alzheimer's disease and duration of NSAID use.* Neurology 1997; 48 : 626-32.
53. KAWAS C, RESNICK S, MORRISON A, BROOKMEYER R, CORRADA M, ZONDERMAN A, BACAL C, LINGLE DD, METTER EJ. *A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease : the Baltimore Longitudinal Study of Aging.* Neurology 1997; 48 : 1517-21.
54. GILLIS JC, BENEFIELD P, MCTAVISH D. *Idebenone : a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in age-related cognitive disorders.* Drugs and Aging 1994; 5 : 133-52.
55. ADKINS JC, NOBLE S. *Idebenone : a review of its use in mild to moderate Alzheimer's disease.* CNS Drugs 1998; 9 : 403-19.
56. LE BARS PL, KATZ MM, BERMAN N, ITIL TM, FREEDMAN AM, SCHATZBERG AF, for the North American EGb Study Group. *A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia.* Journal of the American Medical Association 1997; 278 : 1327-32.
57. GIACOBINI E. Cholinesterase inhibitors do more than inhibit cholinesterase. Dans : Becker R, Ezio Giacobini, éditeurs. *Alzheimer's disease : from molecular biology to therapy.* Boston : Birkhäuser, 1996 : 187-204.
58. KNOPMAN D, SCHNEIDER L, DAVIS K, TALWALKER S, SMITH F, HOOVER T, GRACON S, and the Tacrine Study Group. *Long-term tacrine (Cognex) treatment : effects on nursing home placement and mortality.* Neurology 1996; 47 : 166-77.
59. BRUFANI M, FILOCAMO L. Rational design of new acetylcholinesterase inhibitors. Dans : Becker R, Ezio Giacobini, éditeurs. *Alzheimer's disease : from molecular biology to therapy.* Boston : Birkhäuser, 1996 : 171-77.
60. PARNETTI L, SENIN U, MECOCCI P. *Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease : the way forward [Review].* Drugs 1997; 53 : 752-68.

61. CORNWALL J, CORN TH. *Development of pharmacological treatments for Alzheimer-type dementia*. Journal of the Royal Society of Medicine 1994; 87(suppl 23) : 19-21.
62. ENZ A, FLOERSHEIM P. Cholinesterase inhibitors : an overview of their mechanisms of action. Dans : Becker R, Ezio Giacobini, éditeurs. *Alzheimer's disease : from molecular biology to therapy*. Boston : Birkhäuser, 1996 : 212-5.
63. BECKER RE, GIACOBINI E. *Mechanisms of cholinesterase inhibition in senile dementia of the Alzheimer type : clinical, pharmacological, and therapeutic aspects*. Drug Development Research 1988; 12 : 163-95.
64. HARRELL LE, CALLAWAY R, MORERE D, FALGOUT J. The effect of *long-term physostigmine administration in Alzheimer's disease*. Neurology 1990; 40 : 1350-54.
65. THAL LJ, SCHWARTZ G, SANO M, WEINER M, KNOPMAN D, HARRELL L, BODENHEIMER S, ROSSOR M, PHILPOT M, SCHOR J, GOLDBERG A, for the Physostigmine Study Group. *A multi-center double-blind study of controlled-release physostigmine for the treatment of symptoms secondary to Alzheimer's disease*. Neurology 1996; 47 : 1389-95.
66. EAGGER SA, LEVY R, SAHAKIAN BJ. *Tacrine in Alzheimer's disease*. Lancet 1991; 337 : 989-92.
67. DAVIS KL, THAL LJ, GAMZU ER, DAVIS CS, WOOLSON RF, GRACON SI, DRACHMAN DA, SCHNEIDER LS, WHITEHOUSE PJ, HOOVER TM, MORRIS JC, KAWAS CH, KNOPMAN DS, EARL NL, KUMAR V, DOODY RS, ant the Tacrine Collaborative Study Group. *A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine in Alzheimer's disease*. The New England Journal of Medicine 1992; 327 : 1253-9.
68. FARLOW M, GRACON SI, HERSHEY LA, LEWIS KW, SADOWSKY CH, DOLAN-URENO J, for the Tacrine Study Group *A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease*. Journal of the American Medical Association 1992; 268 : 2523-9.
69. WILCOCK GK, SURMON DJ, SCOTT M, BOYLE M, MULLIGAN K, NEUBAUER KA, O'NEILL D, ROYSTON VH. *An evaluation of the efficacy and safety of tetrahydroaminoacridine (THA) without lecithin in the treatment of Alzheimer's disease*. Age and Aging 1993; 22 : 316-24.

70. EAGGER SA, RICHARDS M, LEVY R. *Long-term effects of tacrine in Alzheimer's disease : an open study.* International Journal of Geriatric Psychiatry 1994; 9 : 643-7.
71. KNAPP MJ, KNOPMAN DS, SOLOMON PR, PENDLEBURY WW, DAVIS CS, GRACON SI. *A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease.* Journal of the American Medical Association 1994; 271 : 985-91.
72. SMITH F, TALWALKER S, GRACON S, SRIRAMA M. *The use of survival analysis techniques in evaluating the effect of long-term tacrine treatment on nursing home placement and mortality in patients with Alzheimer's disease.* Journal of Biopharmaceutical Statistics 1996; 6 : 395-409.
73. GIDAL BE, CRISMON ML, WAGNER ML, FAGAN SC, PRIVITERA MD, DALMADY-ISRAEL C, GRAVES NM. *Current developments in neurology, part II : Advances in the pharmacotherapy of Alzheimer disease, Parkinson disease, and stroke.* The Annals of Pharmacotherapy 1996; 30 : 1446-51.
74. SMUCKER WD. *Maximizing function in Alzheimer's disease : what role for tacrine?* American Family Physician 1996; 54 : 645-52.
75. ROGERS SL, FRIEDHOFF LT, and the Donepezil Study Group. *The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease : results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Dementia 1996; 7 : 293-303.
76. ROGERS SL, DOODY RS, MOHS RC, FRIEDHOFF LT, and the Donepezil Study Group. *Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease.* Archives of Internal Medicine 1998; 158 : 1021-31.
77. ROGERS SL, FARLOW MR, DOODY RS, MOHS R, FRIEDHOFF LT, and the Donepezil Study Group. *A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease.* Neurology 1998; 50 : 136-45.
78. ROGERS SL, FRIEDHOFF LT. *Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease : an interim analysis of the results of a US multicenter open label extension study.* European Neuropsychopharmacology 1998; 8 : 67-75.

79. ANAND R, HARTMAN RD, HAYES PE, GHARABAWI M. An overview of the development of SDZ ENA 713, a brain selective cholinesterase inhibitor. Dans : Becker R, Ezio Giacobini, éditeurs. *Alzheimer's disease : from molecular biology to therapy*. Boston : Birkhäuser, 1996 : 240-3.
80. ANAND R, GHARABAWI G, ENZ A. *Efficacy and safety results of the early phase studies with Exelon (ENA-713) in Alzheimer's disease : an overview*. Journal of Drug Development and Clinical Practice 1996; 8 : 109-16.
81. CUMMINGS JL, CYRUS PA, BIEBER F, MAS J, ORAZEM J, GULANSKI B, and the Metrifonate Study Group. *Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease*. Neurology 1998; 50 : 1214-21.
82. MORRIS JC, CYRUS PA, ORAZEM J, MAS J, BIEBER F, RUZICKA BB, GULANSKI B. *Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease*. Neurology 1998; 50 : 1222-30.
83. CANAL N, IMBIMBO BP, for the Eptastigmine Study Group. *Relationship between pharmacodynamic activity and cognitive effects of eptastigmine in patients with Alzheimer's disease*. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1996; 60 : 218-28.
84. IMBIMBO BP. Eptastigmine : a cholinergic approach to the treatment of Alzheimer's disease. Dans : Becker R, Ezio Giacobini, éditeurs. *Alzheimer's disease : from molecular biology to therapy*. Boston : Birkhäuser, 1996 : 223-30.
85. FULTON B, BENFIELD P. *Galanthamine*. Drugs and Aging 1996; 9 : 60-5.
86. MUCKE HAM. *Principles of therapeutics of galanthamine*. Drugs of Today 1997; 33 : 251-7.
87. RAINER M. *Galanthamine in Alzheimer's disease : a new alternative to tacrine?* CNS Drugs 1997; 7 : 89-97.
88. RAINER M. *Clinical studies with galanthamine*. Drugs of Today 1997; 33 : 273-9.
89. WILCOCK G, WILKINSON D. *Galanthamine hydrobromide : interim results of a group comparative, placebo controlled study of efficacy and safety in patients with a diagnosis of senile dementia of the Alzheimer's type*. Neurobiology of Aging 1996; 17(suppl 4) : 144.

90. ROCKWOOD K, BEATTIE BL, EASTWOOD MR, FELDMAN H, MOHR E, PRYSE-PHILLIPS W, GAUTHIER SERGE. *A randomized, controlled trial of Linopirdine in the treatment of Alzheimer's disease.* Canadian Journal of Neurological Sciences 1997; 24 : 140-5.
91. BODICK NC, OFFEN WW, LEVEY AI, CUTLER NR, GAUTHIER SG, SATLIN A, SHANNON HE, TOLLEFSON GD, RASMUSSEN K, BYMASTER FP, HURLEY DJ, POTTER WZ, PAUL SM. *Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease.* Archives of Neurology 1997; 54 : 465-73.
92. SCHNEIDER LS. *Efficacy of treatment for geropsychiatric patients with severe mental illness.* Psychopharmacology Bulletin 1993; 29 : 501-24.
93. SCHNEIDER LS, OLIN JT. *Overview of clinical trials of Hydergine in dementia.* Archives of Neurology 1994; 51 : 787-98.
94. NOBLE S, WAGSTAFF AJ. *Propentofylline : New drug profile.* CNS Drugs 1997; 8 : 257-64.
95. FORETTE F. *Alzheimer's Disease : a Medical and Social Challenge.* Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine 1996; 180 : 1731-46.
96. CUCHERAT M. *Méta-analyse des essais thérapeutiques.* Paris : Masson; 1997.
97. JORM AF. *Effects of cholinergic enhancement therapies on memory function in Alzheimer's disease : a meta-analysis of the literature.* Australian and New Zealand Journal of Psychiatry 1986; 20 : 237-40.
98. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. *An interim report from the FDA.* The New England Journal of Medicine 1991; 324 : 349-52.
99. GRIGOLETTO F. *Statistical issues in designing clinical trials in memory disorders.* Dans : Canal N, Hachinski VC, McKhann G, Franceschi M, éditeurs. *Guidelines for drug trials in memory disorders.* New York : Raven Press; 1993 : 99-113.
100. CONWAY EL. *A review of the randomized controlled trials of tacrine in the treatment of Alzheimer's disease : methodologic considerations.* Clinical Neuropharmacology 1998; 21 : 8-17.

101. LAWLOR BA, DAVIS BM. Issues of design and assessment may affect the determination of efficacy in cholinergic treatment studies in Alzheimer disease. Dans : Canal N, Hachinski VC, McKhann G, Franceschi M, éditeurs. *Guidelines for drug trials in memory disorders*. New York : Raven Press; 1993 : 277-86.
102. LEBER PD. Developing safe and effective antidementia drugs. Dans : Becker R, Giacobini E, éditeurs. *Alzheimer's disease : from molecular biology to therapy*. Boston : Birkhäuser; 1996 : 579-84.
103. WILCOCK GK. End points, duration, and side effects. Dans : Canal N, Hachinski VC, McKhann G, Franceschi M, éditeurs. *Guidelines for drug trials in memory disorders*. New York : Raven Press, 1993 : 115-24.
104. PETITTI D. Other statistical issues in meta-analysis. Dans : Petitti D, éditeur. *Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis : methods for quantitative synthesis in medicine*. New York : Oxford University Press, 1994 : 115-30.
105. THAL LJ. Special considerations in the design of Alzheimer disease trials. Dans : Canal N, Hachinski VC, McKhann G, Franceschi M, éditeurs. *Guidelines for drug trials in memory disorders*. New York : Raven Press, 1993 : 143-50.
106. KNOPMAN D. *Tacrine for Alzheimer's disease. Cost and benefits*. *Pharmacoeconomics* 1995; 7 : 275-9.
107. KAUFER DI, CUMMINGS JL, CHRISTINE D. *Effect of tacrine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease : an open-label study*. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1996; 9 : 1-6.
108. MOLNAR FJ, DALZIEL WB. *The pharmacoeconomics of dementia therapies : bringing the clinical, research and economic perspectives together*. *Drugs and Aging* 1997; 10 : 219-33.
109. BLAND RC, NEWMAN SC, ORN H. *Prevalence of psychiatric disorders in the elderly in Edmonton*. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1988; 77(suppl 338) : 57-63.
110. LUBECK DP, MAZONSON PD, BOWE T. *The potential impact of tacrine on expenditures for Alzheimer's disease*. *Medical Interface* 1994; 7 : 130-8.

111. MEEK PD, MCKEITHAN EK, SCHUMOCK GT. *Economic considerations in Alzheimer's disease*. *Pharmacotherapy* 1998; 18(2 pt 2) : 68S-73S.
112. SOUËTRE EJ, QING W, VIGOUREUX I, DARTIGUES JF, LOZET H, LACOMBLEZ L, DEROUESNÉ C. *Economic analysis of Alzheimer's disease in outpatients : impact of symptom severity*. *International Psychogeriatrics* 1995; 7 : 115-22.
113. THE CANADIAN STUDY OF HEALTH AND AGING. *Patterns of caring for people with dementia in Canada*. *Canadian Journal on Aging* 1994; 13(4): 470-87.
114. HU TW, HUANG LF, CARTWRIGHT WS. *Evaluation of the costs of caring for the senile demented elderly : a pilot study*. *Gerontologist* 1986; 26 : 158-63.
115. RICE DP, FOX PJ, MAX W, WEBBER PA, LINDEMAN DA, HAUCK WW, SEGURA E. *The economic burden of caring for people with Alzheimer's disease*. *Health Affairs* 1993; 12 : 164-76.
116. HARDENS M. Health economic aspects of Alzheimer's disease and the implications for drug development and pricing. Dans : Becker R, Giacobini E, éditeurs. *Alzheimer disease : from molecular biology to therapy*. Boston : Birkhäuser, 1996 : 567-72.
117. WIMO A, KARLSSON G, NORDBERG A, WINBLAD B. *Treatment of Alzheimer disease with tacrine : a cost-analysis model*. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1997; 11 : 191-200.
118. FELDMAN H, PRIGENT B. Clinical and economic considerations of anti-dementia drug treatment. Dans : Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B, éditeurs. *Health economics of dementia*. Chichester : John Wiley & Sons, 1998 : 501-15.
119. WHITEHOUSE PJ. *Pharmacoeconomics of dementia*. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1997; 11(suppl 5) : S22-S33.
120. ERNST RL, HAY JW, FENN C, TINKLENBERG J, YESAVAGE JA. *Cognitive function and the costs of Alzheimer disease : an exploratory study*. *Archives of Neurology* 1997; 54: 687-93.
121. SALEK SS, WALKER MD, BAYER AJ. *A review of quality of life in Alzheimer's disease. Part 2 : issues in assessing drug effects*. *Pharmacoeconomics* 1998; 14 : 613-27.

122. BUSSCHBACH JJV, BROUWER WBF, VAN DER DONK A, PASSCHIER J, RUTTEN FFH. *An outline for a cost-effectiveness analysis of a drug for patients with Alzheimer's disease.* Pharmacoeconomics 1998; 13 (1 pt 1); 21-34.
123. SPRANGERS MAG, AARONSON NK. *The role of health care providers and significant others in evaluating the quality of life of patients with chronic disease : a review.* Journal of Clinical Epidemiology 1992; 45 : 743-60.
124. ERNST RL, HAY JW. *Economic research on Alzheimer disease : a review of the literature.* Alzheimer Disease and Associated Disorders 1997; 11(suppl 6) : 135-45.
125. MAX W. *The cost of Alzheimer's disease. Will drug treatment ease the burden?* Pharmacoeconomics 1996; 9: 5-10.
126. MAX W. *The economic impact of Alzheimer's disease.* Neurology 1993; 43(suppl 4) : S6-S10.
127. HUX MJ, O'BRIEN BJ, ISKEDJIAN M, GOEREE R, GAGNON M, GAUTHIER S. *Relationship between severity of Alzheimer's disease and costs of caring.* Canadian Medical Association Journal 1998; 159 : 457-65.
128. NEUMANN PJ, HERMANN RC, BERENBAUM PA, WEINSTEIN MC. *Methods of cost-effectiveness analysis in the assessment of new drugs for Alzheimer's disease.* Psychiatric Services 1997; 48 : 1440-4.
129. HAY JW, ERNST RL. *The economic costs of Alzheimer's disease.* American Journal of Public Health 1987; 77 : 1169-75.
130. ERNST RL, HAY JW. *The US economic and social costs of Alzheimer's disease revisited.* American Journal of Public Health 1994; 84 : 1261-4.
131. HUANG LF, CARTWRIGHT WS, HU TW. *The economic cost of senile dementia in the United States.* Public Health Report 1988; 103 : 3-7.
132. DRUMMOND MF, O'BRIEN B, STODDART GL, TORRANCE GW. *Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2ième édition.* New York : Oxford Medical Publications, 1997.

133. HOLMES J, PUGNER K, PHILLIPS R, DEMPSEY G, CAYTON H. *Managing Alzheimer's disease : the cost of care per patient*. British Journal of Health Care Management 1998; 40 : 332-7.
134. ØSTBYE T, CROSSE E. *Net economic costs of dementia in Canada*. Canadian Medical Association Journal 1994; 151(10) : 1457-64.
135. LEON J, CHENG CK, NEUMANN PJ. *Alzheimer's disease care : costs and potential savings*. Health Affairs 1998; 17 : 206-16.
136. STEWART A, PHILLIPS R, DEMPSEY G. *Pharmacotherapy for people with Alzheimer's disease : a Markov-cycle evaluation of five years therapy using donepezil*. International Journal of Geriatric Psychiatry 1998; 13 : 445-53.
137. HENKE CJ, BURCHMORE MJ. *The economic impact of the tacrine in the treatment of Alzheimer's disease*. Clinical Therapeutics 1997; 19 : 330-45.
138. O'BRIEN BJ, GOEREE R, HUX M, ISKEDJIAN M, BLACKHOUSE G, GAGNON M, GAUTHIER S. *Economic evaluation of donepezil for the treatment of Alzheimer's disease in Canada*. Journal of the American Geriatrics Society 1999; 47 : 570-8.
139. NEUMANN PJ, HERMANN RC, KUNTZ KM, ARAKI SS, DUFF SB, LEON J, BERENBAUM PA, GOLDMAN PA, WILLIAMS LW, WEINSTEIN MC. *Cost-effectiveness of donepezil in the treatment of mild or moderate Alzheimer's disease*. Neurology 1999; 52 : 1138-45.
140. MASON J, FREEMANTLE N. *The dilemma of new drugs. Are costs rising faster than effectiveness?* Pharmacoeconomics 1998; 13 : 653-7.
141. SMALL GW, DONOHUE JA, BROOKS RL. *An economic evaluation of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease*. Clinical Therapeutics 1998; 20 : 838-50.
142. FOSTER RH, PLOSKER GL. *Donepezil : pharmacoeconomic implications of therapy*. Pharmacoeconomics 1999; 16 : 99-114.
143. LAUPACIS A, FEENY D, DETSKY AS, TUGWELL PX. *How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations*. Canadian Medical Association Journal 1992; 146 : 473-81.

144. WALKER MD, SALEK SS, BAYER AJ. *A review of quality of life in Alzheimer's disease. Part 1 : issues in assessing disease impact.* Pharmacoeconomics 1998; 14 : 499-530.
145. WINBLAD B, KARLSSON G, JÖNSSON B, WIMO A. A proposed health economics research agenda for dementia. Dans : Wimo A, Jönsson B, Karlsson G, Winblad B, éditeurs. *Health economics of dementia.* Chichester : John Wiley & Sons, 1998 : 563-5.
146. HAY JW, SANO M, WHITEHOUSE PJ. *The costs and social burdens of Alzheimer disease : what can and should be done?* Alzheimer Disease and Associated Disorders 1997; 11 : 181-3.

ANNEXES

ANNEXE I

STRATÉGIES DE RECHERCHE SUR MEDLINE, EMBASE ET CURRENT CONTENTS

STRATÉGIES DE RECHERCHE

MEDLINE

*Les comptes rendus d'essais cliniques ont été sélectionnés par le champ «type de publication» en utilisant *PT=Randomized Clinical Trial* pour les années subséquentes à 1992. Pour les années antérieures à 1992, les rapports d'essais cliniques randomisés ont été identifiés par les mots-clés *Randomized Clinical Trial* et *Random Allocation*.

Le domaine fut recherché en utilisant la stratégie suivante :

Phase I

1. RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL (pt)
2. RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS
3. RANDOM ALLOCATION
4. DOUBLE-BLIND METHOD
5. SINGLE-BLIND METHOD
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5
7. limit 6 to G=HUMAN

Phase II

8. CLINICAL-TRIAL (pt)
9. explode CLINICAL-TRIALS
10. (clin\$ and trial\$) (ti)
11. (clin\$ and trial\$) (ab)
12. (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) (ti)
13. (blind\$ or mask\$) (ti)
14. 12 and 13
15. (singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) (ab)
16. (blind\$ or mask\$) (ab)
17. 15 and 16
18. PLACEBOS
19. placebo\$ (ti)
20. placebo\$ (ab)
21. random\$ (ti)
22. random\$ (ab)
23. RESEARCH DESIGN
24. 8 or 9 or 10 or 11 or 14 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23
25. limit 24 to G=HUMAN
26. 25 not 7

Phase III

27. COMPARATIVE STUDY
28. explode EVALUATION STUDIES
29. FOLLOW-UP STUDIES

STRATÉGIES DE RECHERCHE

MEDLINE

30. PROSPECTIVE STUDIES
31. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$) (ti)
32. (control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$) (ab)
33. 27 or 28 or 29 or 30 or 31 or 32
34. limit 32 to G=HUMAN
35. 34 not (7 or 26)

Phase IV

36. ALZHEIMER DISEASE in dt
37. ALZHEIMER DISEASE in th
38. DEMENTIA in dt
39. DEMENTIA in th
40. COGNITION DISORDERS in dt
41. COGNITION DISORDERS in th
42. 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41

Phase V

43. DONEPEZIL or E-2020 or ENA-713 or EPTASTIGMINE or GALANTAMINE or METRIFONATE or PHYSOSTIGMINE or RIVASTIGMINE or TACRINE or THA
44. CHOLINESTERASE INHIBITORS
45. 43 or 44

Phase VI

46. 7 or 26 or 35
47. 42 and 45 and 46

STRATÉGIES DE RECHERCHE

EMBASE

Le domaine fut recherché en utilisant la stratégie suivante :

Phase I

1. explode DEMENTIA / drug-comparison, clinical-trial, drug-therapy, therapy

Phase II

2. explode DONEPEZIL-CLINICAL-TRIAL / all subheadings
3. explode ENA-713-CLINICAL-TRIAL / all subheadings
4. explode HEPTYLSTIGMINE TARTRATE(EPTASTIGMINE)-CLINICAL-TRIAL / all subheadings
5. explode GALANTHAMINE-CLINICAL-TRIAL / all subheadings
6. explode METRIFONATE-CLINICAL-TRIAL / all subheadings
7. explode PHYSOSTIGMINE-CLINICAL-TRIAL / all subheadings
8. explode RIVASTIGMINE-CLINICAL-TRIAL / all subheadings
9. explode TACRINE-CLINICAL-TRIAL / all subheadings
10. explode CHOLINESTERASE-INHIBITOR / all subheadings
11. 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10

Phase III

12. explode CLINICAL-TRIAL / all subheadings

Phase IV

13. 1 and 11 and 12
14. limit 13 to HUMAN
15. limit 14 to language=french or english

STRATÉGIES DE RECHERCHE

CURRENT CONTENTS

Le domaine fut recherché en utilisant la stratégie suivante :

Phase I

1. ALZHEIMER'S DISEASE
2. ALZHEIMER DISEASE
3. ALZHEIMER
4. DEMENTIA OF THE ALZHEIMER TYPE
5. DEMENTIA
6. 1 or 2 or 3 or 4 or 5

Phase II

7. DONEPEZIL
8. E-2020
9. ENA-713
10. EPTASTIGMINE
11. GALANTHAMINE
12. METRIFONATE
13. PHYSOSTIGMINE
14. RIVASTIGMINE
15. TACRINE
16. THA
17. CHOLINESTERASE INHIBITORS
18. CHOLINESTERASE INHIBITOR
19. CHOLINESTERASE INHIBITOR AGENTS
20. CHOLINESTERASE INHIBITOR AGENT
21. CHOLINESTERASE INHIBITOR DRUGS
22. CHOLINESTERASE INHIBITOR DRUG
23. ANTICHOLINESTERASES
24. ANTICHOLINESTERASE
25. ANTICHOLINESTERASE AGENTS
26. ANTICHOLINESTERASE AGENT
27. ANTICHOLINESTERASE DRUGS
28. ANTICHOLINESTERASE DRUG
29. ANTIDEMENTIA
30. ANTIDEMENTIA AGENTS
31. ANTIDEMENTIA AGENT
32. ANTIDEMENTIA DRUGS
33. ANTIDEMENTIA DRUG
34. OR / 7 à 33

STRATÉGIES DE RECHERCHE

CURRENT CONTENTS

Phase III

- 35. CLINICAL TRIALS
- 36. CLINICAL TRIAL
- 37. RANDOM
- 38. CONTROLLED TRIALS
- 39. CONTROLLED TRIAL
- 40. RANDOMIZED TRIALS
- 41. RANDOMIZED TRIAL
- 42. 35 or 36 or 37 or 38 or 39 or 40 or 41

Phase IV

- 43. 6 and 34 and 42

ANNEXE II

FICHES D'INCLUSION ET DE RECUEIL D'INFORMATION STANDARDISÉE

FICHE D'INCLUSION

Méta-analyse inhibiteurs de la cholinestérase

Identification de l'essai

Lecteur	
----------------	--

--

Date de publication		Langue de publication	
Titre :			
Essai multicentrique...oui non		Période d'inclusion	

Randomisation	
OUI, méthode non décrite	<input type="checkbox"/>
OUI, méthode décrite et appropriée	<input type="checkbox"/>
OUI, méthode inappropriée	<input type="checkbox"/>
NON	<input type="checkbox"/>

Aveugle	
Double (et satisfaisant)	<input type="checkbox"/>
Simple	<input type="checkbox"/>
Non précisé	<input type="checkbox"/>

Critères de sélection			
Essai thérapeutique	oui	non	certain
Traitement OK	oui	non	certain
Analyse stricte	oui	non	certain
Intention de traiter	oui	non	certain
Critères cliniques	oui	non	certain

Plan d'expérience	
Non contrôlé	<input type="checkbox"/>
Groupes parallèles	<input type="checkbox"/>
Autres	<input type="checkbox"/>

Critères diagnostiques	
DSM-III-R	<input type="checkbox"/>
NINCDS-ADRDA	<input type="checkbox"/>
Autres	<input type="checkbox"/>

Référence(s) bibliographique(s)

Essai non sélectionné <input type="checkbox"/> ⇒ STOP
--

FICHE DE RECUEIL D'INFORMATION STANDARDISÉE

Méta-analyse inhibiteurs de la cholinestérase

Identification de l'essai

Lecteur

Nb de patients randomisés	
Nb de patients évalués (pour le critère principal)	
% de perdus de vue	

Durée de suivi

Type de traitement

Groupe	Description des traitements (nature, posologie, durée, adaptation)	Effectif randomisé
T. contrôle		
T. étudié(s)		

Critères d'inclusion

--

Critères d'exclusion

--

Caractéristiques des sujets		
	T. contrôle	T. étudié(s)
Âge (ans) moyen (\pm écart type)		

âges extrêmes		
Sexe masculin (%)		

féminin (%)		
Race caucasien (%)		

noire (%)		

autre (%)		
MMSE (score initial) moyen (\pm écart type)		

valeurs extrêmes		
ADAS-Cog (score initial) moyen (\pm écart type)		

valeurs extrêmes		

Abandons		
	T. contrôle	T. étudié(s)
Nombre total (%)		

raisons : effet(s) adverse(s)		

Critère de jugement continu		
Principale méthode d'évaluation de la fonction cognitive utilisée :		
	T. contrôle	T. étudié(s)
Score initial moyen (\pmécart-type)		
valeurs extrêmes		
Score final moyen (\pmécart-type)		
valeurs extrêmes		
Changement moyen (\pmécart-type)		
valeurs extrêmes		

Critère de jugement binaire		
Principale méthode d'évaluation clinique globale utilisée :		
	T. contrôle	T. étudié(s)
Score final moyen (\pmécart-type)		
valeurs extrêmes		
Taux de succès		

Commentaires

Mesure d'efficacité secondaire		
Méthode d'évaluation utilisée :		
	T. contrôle	T. étudié(s)
Score initial moyen (\pm écart-type)		
----- valeurs extrêmes		
Score final moyen (\pm écart-type)		
----- valeurs extrêmes		
<i>Changement</i> moyen (\pm écart-type)		
----- valeurs extrêmes		

Mesure d'efficacité secondaire		
Méthode d'évaluation utilisée :		
	T. contrôle	T. étudié(s)
Score initial moyen (\pm écart-type)		
----- valeurs extrêmes		
Score final moyen (\pm écart-type)		
----- valeurs extrêmes		
<i>Changement</i> moyen (\pm écart-type)		
----- valeurs extrêmes		

Commentaires

--

ANNEXE III

**FORMULES POUR LE CALCUL DE L'EFFET STANDARDISÉ ET DE L'EFFET TRAITEMENT
COMMUN**

FORMULES
EFFET STANDARDISÉ^{96,104}

*Lorsque le résultat est mesuré sur des mesures d'efficacité différentes

Estimation de l'effet standardisé

1. Estimation de l'écart type commun pour chaque essai :

$$SD_{pi} = \sqrt{\frac{(n_{ei} - 1)SD_{ei}^2 + (n_{ci} - 1)SD_{ci}^2}{n_{ei} + n_{ci} - 2}}$$

ou

$$SE(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)_{pi} = SD_{pi} \sqrt{\frac{1}{n_{ei}} + \frac{1}{n_{ci}}}$$

2. Estimateur de l'effet standardisé pour chaque essai:

$$g_i = \frac{\text{moyenne}_{ei} - \text{moyenne}_{ci}}{SD_{pi}}$$

3. Estimateur sans biais :

$$d_i = \left[1 - \frac{3}{4N_i - 9} \right] \times g_i \quad \text{où} \quad N_i = n_{ei} + n_{ci}$$

4. Estimation de la variance de d pour chaque essai :

$$\text{variance}_{di} = \frac{n_{ei} + n_{ci}}{n_{ei} \times n_{ci}} + \frac{d_i^2}{2(n_{ei} + n_{ci})}$$

5. Estimation de l'effet standardisé commun :

$$d_c = \left[\sum \frac{d_i}{\text{var}_{di}} \right] / \left[\sum \frac{1}{\text{var}_{di}} \right]$$

6. Estimation de la variance de d_c :

$$\text{variance}_{dc} = \left[\sum \frac{1}{\text{var}_{di}} \right]^{-1}$$

7. Estimation de l'intervalle de confiance à 95% pour l'effet standardisé commun :

$$IC = d_c \pm 1,96 \times \sqrt{\text{variance}_{dc}}$$

FORMULES
EFFET STANDARDISÉ^{96,104}

Calcul de la statistique Q, une statistique pour tester l'hypothèse homogénéité des effets

$$Q = \sum \frac{d_i^2}{\text{var}_{d_i}} - \frac{\left[\sum \frac{d_i}{\text{var}_{d_i}} \right]^2}{\left[\sum \frac{1}{\text{var}_{d_i}} \right]}$$

Sous l'hypothèse nulle d'homogénéité, la statistique Q est distribuée selon une loi du Chi-deux avec un nombre de degrés de liberté égal au nombre d'essais moins un.

Test d'association

$$z = \frac{d_c}{\sqrt{\text{variance}_{d_c}}}$$

Sous l'hypothèse nulle d'absence d'association, la statistique z suit une loi normale centrée réduite N(0,1). En situation bilatérale, lorsque $|z| \geq 2,575$, le test est significatif au seuil de 1%.

FORMULES

EFFET TRAITEMENT COMMUN^{96,104}

*Lorsque le résultat est mesuré sur la même mesure d'efficacité (ADAS-Cog, CIBIC-plus et MMSE)

Estimation de l'effet traitement commun

1. Estimation de la différence moyenne entre le traitement et le placebo pour chaque essai :

$$\text{moyenne}_i = \text{moyenne}_{ei} - \text{moyenne}_{ci}$$

2. Estimation de la variance commune (*pooled variance*) pour chaque essai :

$$\text{variance}_{pi} = \left[\frac{SD_{ei}^2}{n_{ei}} \right] + \left[\frac{SD_{ci}^2}{n_{ci}} \right]$$

ou

$$\text{variance}_{pi} = SEM_{ei}^2 + SEM_{ci}^2$$

ou

$$\text{variance}_{pi} = SE(\bar{x}_1 - \bar{x}_2)_{pi}^2$$

3. Calcul du poids (*weight*) pour chaque essai :

$$\text{poids}_i = \frac{1}{\text{variance}_{pi}}$$

4. Calcul du produit du poids et de la différence moyenne pour chaque essai :

$$\text{produit}_i = \text{poids}_i \times \text{moyenne}_i$$

5. Calcul de la somme des produits :

$$\text{somme des produits}_i = \text{produit}_1 + \text{produit}_2 + \dots + \text{produit}_i$$

6. Calcul de la somme des poids :

$$\text{somme des poids}_i = \text{poids}_1 + \text{poids}_2 + \dots + \text{poids}_i$$

7. Calcul de la moyenne sommaire :

$$\text{moyenne}_s = \frac{\text{somme des produits}_i}{\text{somme des poids}_i}$$

FORMULES

EFFET TRAITEMENT COMMUN^{96,104}Calcul de la statistique Q, une statistique pour tester l'hypothèse d'homogénéité des effets

1. Calcul du carré de la différence entre la différence moyenne de chaque essai et la moyenne sommaire :

$$(\text{moyenne}_i - \text{moyenne}_s)^2$$

2. Calcul du produit du poids et du carré de la différence pour chaque essai :

$$\text{poids}_i \times (\text{moyenne}_i - \text{moyenne}_s)^2$$

3. Calcul de la statistique Q comme la somme des résultats de l'étape précédente :

$$Q = [\text{poids}_1 \times (\text{moyenne}_1 - \text{moyenne}_s)^2] + \dots + [\text{poids}_i \times (\text{moyenne}_i - \text{moyenne}_s)^2]$$

Sous l'hypothèse nulle d'homogénéité, la statistique Q est distribuée selon une loi du Chi-deux avec un nombre de degrés de liberté égal au nombre d'essais moins un. S'il n'y a aucune évidence statistique d'un manque d'homogénéité, il est approprié d'utiliser la moyenne sommaire pondérée (*summary weighted mean*) pour estimer l'effet traitement commun.

Estimation de l'intervalle de confiance à 95%

1. Estimation de l'intervalle de confiance à 95% pour la moyenne sommaire :

$$\text{IC} = \text{moyenne}_s \pm 1,96 \times \sqrt{\text{variance}_s}$$

et

$$\text{variance}_s = \frac{1}{\text{somme des poids}_i}$$

Test d'association

$$z = \frac{\text{moyenne}_s}{\sqrt{\text{variance}_s}}$$

Sous l'hypothèse nulle d'absence d'association, la statistique z suit une loi normale centrée réduite N(0,1). En situation bilatérale, lorsque $|z| \geq 2,575$, le test est significatif au seuil de 1%.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Donépézil-01 ROGERS SL, FRIEDHOFF LT, THE DONEPEZIL STUDY GROUP. *The efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease : results of a US multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Dementia 1996; 7 : 293-303.
- Donépézil-02 ROGERS SL, FARLOW MR, DOODY RS, MOHS R, FRIEDHOFF LT, THE DONEPEZIL STUDY GROUP. *A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease.* Neurology 1998; 50 : 136-45.
- Donépézil-03 ROGERS SL, DOODY RS, MOHS RC, FRIEDHOFF LT, THE DONEPEZIL STUDY GROUP. *Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer disease : a 15-week, double-blind, placebo-controlled study.* Archives of Internal Medicine 1998; 158 : 1021-31.
- Eptastigmine-01 SRAMEK JJ, BLOCK GA, REINES SA, SAWIN SF, BARCHOWSKY A, CUTLER NR. *A multicenter-dose safety trial of eptastigmine in Alzheimer's disease, with pharmacodynamic observations of red blood cell cholinesterase.* Life Sciences 1995; 56 : 319-26.
- Eptastigmine-02 CANAL N, IMBIMBO BP; for the EPTASTIGMINE STUDY GROUP. *Relationship between pharmacodynamic activity and cognitive effects of eptastigmine in patients with Alzheimer's disease.* Clinical Pharmacology and Therapeutics 1996; 60 : 218-28.
- Galanthamine-01 DAL-BIANCO P, MALY J, WÖBER CH, LIND C, KOCH G, HUGFARD J, MARSCHALL I, MRAZ M, DEECKE L. *Galanthamine treatment in Alzheimer's disease.* Journal of Neural Transmission 1991; 33(suppl) : 59-63.
- Galanthamine-02 WILCOCK GK, SCOTT M, PEARSALL T, NEUBAUER K, BOYLE M, RAZAY G. *Galanthamine and the treatment of Alzheimer's disease.* International Journal of Geriatric Psychiatry 1993; 8 : 781-2.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Galanthamine-03 KEWITZ H, BERZEWSKI H, RAINER M, DAL-BIANCO P, FRIEDL E, DEISENHAMMER E, KUMMER J, UEBELHACK R, ENGEL R, LEE C, HARTUNG U. *Galanthamine, a selective nontoxic acetylcholinesterase inhibitor is significantly superior over placebo in the treatment of SDAT.* Neuropsychopharmacology 1994; 10(3S/part 2) : P-58-147.
- Galanthamine-04 RAINER M, MUCKE H, JANOCH P, REISS A, HAUSHOFER M, KEWITZ H. *Galanthamine treatment in Alzheimer's disease: the identification of responders.* Neuropsychopharmacology 1994; 10(3S/part 2) : P-174.
- Galanthamine-05 WILCOCK G, WILKINSON D (GALANTHAMINE STUDY GROUP). *Galanthamine hydrobromide - Interim results of a group comparative, placebo controlled, study of efficacy and safety in patients with a diagnosis of senile dementia of the Alzheimer's type.* 5th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders : 1996 Jul; Osaka, Abstract no. 578. Neurobiology of Aging 1996; 17(suppl 4S) : 144.
- Métrifonate-01 BECKER RE, COLLIVER J, ELBLE R, FELDMAN E, GIACOBINI E, KUMAR V, MARKWELL S, MORIEARTY P, PARKS R, SHILLCUTT SD, UNNI L, VICARI S, WOMACK C, ZEC RF. *Effects of metrifonate, a long-acting cholinesterase inhibitor, in Alzheimer disease : report of an open trial.* Drug Development Research 1990; 19 : 425-34.
- Métrifonate-02 BECKER RE, COLLIVER JA, MARKWELL SJ, MORIEARTY PL, UNNI LK, VICARI S. *Double-blind, placebo-controlled study of metrifonate, an acetylcholinesterase inhibitor, for Alzheimer disease.* Alzheimer Disease and Associated Disorders 1996; 10 : 124-31.
- Métrifonate-03 BECKER RE, COLLIVER JA, MARKWELL SJ, MORIEARTY PL, UNNI LK, VICARI S. *Effects of metrifonate on cognitive decline in Alzheimer disease : a double-blind, placebo-controlled, 6-month study.* Alzheimer Disease and Associated Disorders 1998; 12 : 54-7.
- Métrifonate-04 CUMMINGS JL, CYRUS PA, BIEBER F, MAS J, ORAZEM J, GULANSKI B, THE METRIFONATE STUDY GROUP. *Metrifonate treatment of the cognitive deficits of Alzheimer's disease.* Neurology 1998; 50 : 1214-21.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Métrifonate-05 MORRIS JC, CYRUS PA, ORAZEM J, MAS J, BIEBER F, RUZICKA BB, GULANSKI B. *Metrifonate benefits cognitive, behavioral, and global function in patients with Alzheimer's disease*. *Neurology* 1998; 50 : 1222-30.
- Métrifonate-06 MCKEITH IG. *The clinical trial protocol of the metrifonate in Alzheimer's trial (MALT)*. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders* 1998; 9(suppl 2) : 2-7.
- Physostigmine-01 PETERS BH, LEVIN HS. *Effects of physostigmine and lecithin on memory in Alzheimer disease*. *Annals of Neurology* 1979; 6 : 219-21.
- Physostigmine-02 CHRISTIE JE, SHERING A, FERGUSON J, GLEN AIM. *Physostigmine and arecoline : effects of intravenous infusions in Alzheimer presenile dementia*. *British Journal of Psychiatry* 1981; 138 : 46-50.
- Physostigmine-03 ASHFORD JW, SOLDINGER S, SCHAEFFER J, COCHRAN L, JARVIK LF. *Physostigmine and its effect on six patients with dementia*. *American Journal of Psychiatry* 1981; 138 : 829-30.
- Physostigmine-04 CALTAGIRONE C, ALBANESE A, GAINOTTI G, MASULLO C. *Acute administration of individual dose of physostigmine fails to improve mnemonic performances in Alzheimer's presenile dementia*. *International Journal of Neuroscience* 1983; 18 : 143-7.
- Physostigmine-05 WETTSTEIN A. *No effect from double-blind trial of physostigmine and lecithin in Alzheimer disease*. *Annals of Neurology* 1983; 13 : 210-12.
- Physostigmine-06 THAL LJ, FULD PA, MASUR DM, SHARPLESS NS. *Oral physostigmine and lecithin improve memory in Alzheimer disease*. *Annals of Neurology* 1983; 13 : 491-6.
- Physostigmine-07 JOTKOWITZ S. *Lack of clinical efficacy of chronic oral physostigmine in Alzheimer's disease*. *Annals of Neurology* 1983; 14 : 690-1.
- Physostigmine-08 MOHS RC, DAVIS BM, JOHNS CA, MATHÉ AA, GREENWALD BS, HORVATH TH, DAVIS KL. *Oral physostigmine treatment of patients with Alzheimer's disease*. *American Journal of Psychiatry* 1985; 142 : 28-33.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Physostigmine-09 BELLER SA, OVERALL JE, SWANN AC. *Efficacy of oral physostigmine in primary degenerative dementia. A double-blind study of response to different dose level.* Psychopharmacology 1985; 87 : 147-51.
- Physostigmine-10 SCHWARTZ AS, KOHLSTAEDT EV. *Physostigmine effects in Alzheimer's disease : relationship to dementia severity.* Life Sciences 1986; 38 : 1021-8.
- Physostigmine-11 STERN Y, SANO M, MAYEUX R. *Effects of oral physostigmine in Alzheimer's disease.* Annals of Neurology 1987; 22 : 306-10.
- Physostigmine-12 THAL LJ, MASUR DM, BLAU AD, FULD PA, KLAUBER MR. *Chronic oral physostigmine without lecithin improves memory in Alzheimer's disease.* Journal of the American Geriatrics Society 1989; 37 : 42-8.
- Physostigmine-13 JENIKE MA, ALBERT MS, HELLER H, GUNTHER J, GOFF D. *Oral physostigmine treatment for patients with presenile and senile dementia of the Alzheimer's type : a double-blind placebo-controlled trial.* Journal Clinical Psychiatry 1990; 51 : 3-7.
- Physostigmine-14 JENIKE MA, ALBERT M, BAER L, GUNTHER J. *Oral physostigmine as treatment for primary degenerative dementia : a double-blind placebo-controlled inpatient trial.* Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology 1990; 3 : 13-7.
- Physostigmine-15 HARRELL LE, JOPE RS, FALGOUT J, CALLAWAY R, AVERY C, SPIERS M, LELI D, MORERE D, HALSEY JH. *Biological and neuropsychological characterization of physostigmine responders and non responders in Alzheimer's disease.* Journal of the American Geriatrics Society 1990; 38 : 113-22.
- Physostigmine-16 SEVUSH S, GUTERMAN A, VILLALON AV. *Improved verbal learning after outpatient oral physostigmine therapy in patients with dementia of the Alzheimer type.* Journal Clinical Psychiatry 1991; 52 : 300-3.
- Physostigmine-17 SANO M, BELL K, MARDER K, STRICKS L, STERN Y, MAYEUX R. *Safety and efficacy of oral physostigmine in the treatment of Alzheimer disease.* Clinical Neuropharmacology 1993; 16 : 61-9.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Physostigmine-18 BIERER LM, AISEN PS, DAVIDSON M, RYAN TM, STERN RG, SCHMEIDLER J, DAVIS KL. *A pilot study of oral physostigmine plus yohimbine in patients with Alzheimer's disease.* Alzheimer Disease and Associated Disorders 1993; 7 : 98-104.
- Physostigmine-19 BIERER LM, AISEN PS, DAVIDSON M, RYAN TM, SCHMEIDLER J, DAVIS KL. *A pilot study of clonidine plus physostigmine in Alzheimer's disease.* Dementia 1994; 5 : 243-6.
- Physostigmine-20 LEVY A, BRANDEIS R, TREVES TA, MESHULAM Y, MAWASSI F, FEILER D, WENGIER A, GLIKFELD P, GRUNWALD J, DACHIR S, RABEY JM, LEVY D, KORCZYN AD. *Transdermal physostigmine in the treatment of Alzheimer's disease.* Alzheimer Disease and Associated Disorders 1994; 8 : 15-21.
- Physostigmine-21 ASTHANA S, RAFFAELE KC, BERARDI A, GREIG NH, HAXBY JV, SCHAPIRO MB, SONCRANT TT. *Treatment of Alzheimer disease by continuous intravenous infusion of physostigmine.* Alzheimer Disease and Associated Disorders 1995; 9 : 223-32.
- Physostigmine-22 MARIN DB, BIERER LM, LAWLOR BA, RYAN TM, JACOBSON R, SCHMEIDLER J, MOHS RC, DAVIS KL. *L-deprenyl and physostigmine for the treatment of Alzheimer's disease.* Psychiatry Research 1995; 58 : 181-9.
- Physostigmine-23 THAL LJ, SCHWARTZ G, SANO M, WEINER M, KNOPMAN D, HARRELL L, BODENHEIMER S, ROSSOR M, PHILPOT M, SHCOR J, GOLDBERG A, for the PHYSOSTIGMINE STUDY GROUP. *A multicenter double-blind study of controlled-release physostigmine for the treatment of symptoms secondary to Alzheimer's disease.* Neurology 1996; 47 : 1389-95.
- Tacrine-01 KAYE WH, SITARAM N, WEINGARTNER H, EBERT MH, SMALLBERG S, GILLIN JC. *Modest facilitation of memory in dementia with combined lecithin ad anticholinesterase treatment.* Biological Psychiatry 1982; 17 : 275-80.
- Tacrine-02 SUMMERS WK, MAJOVSKI LV, MARSH GM, TACHIKI K, KLING A. *Oral tetrahydroaminoacridine in long-term treatment of senile dementia, Alzheimer type.* The New England Journal of Medicine 1986; 315 : 1241-5.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Tacrine-03 LE PENSEC D, BRAGUER D, CREVAT A, HABIB M, KHALIL R. Therapeutic trial of tetrahydroaminoacridine in Alzheimer's disease. *Journal de Pharmacologie Clinique* 1998; 11 : 121-30. (français)
- Tacrine-04 DAVIES B, ANDREWES D, STARGATT R, AMES D, TUCKWELL V, DAVIS S. Tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet* 1989; ii : 163-4.
- Tacrine-05 FITTEN LJ, PERRYMAN KM, GROSS PL, FINE H, CUMMINS J, MARSHALL C. Treatment of Alzheimer's disease with short- and long-term oral THA and lecithin : a double-blind study. *American Journal of Psychiatry* 1990; 147 : 239-42.
- Tacrine-06 DAVIES B, ANDREWES D, STARGATT R, AMES D, TUCKWELL V, DAVIS S. Tetrahydroaminoacridine in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1990; 5 : 317-21.
- Tacrine-07 CHATELLIER G, LACOMBLEZ L, on behalf of Groupe Français d'Étude de la Tétrahydroaminoacridine. Tacrine (tetrahydroaminoacridine; THA) and lecithin in senile dementia of the Alzheimer type : a multicentre trial. *British Medical Journal* 1990; 300 : 495-9.
- Tacrine-08 GAUTHIER S, BOUCHARD R, LAMONTAGNE A, BAILEY P, BERGMAN H, RATNER J, TESFAYE J, SAINT-MARTIN M, BACHER Y, CARRIER L, CHARBONNEAU R, CLARFIELD AM, COLLIER B, DASTOOR D, GAUTHIER L, GERMAIN M, KISSEL C, KRIEGER M, KUSHNIR S, MASSON H, MORIN J, NAIR V, NEIRINCK L, SUISSA S. Tetrahydroaminoacridine-lecithin combination treatment in patients with intermediate-stage Alzheimer's disease. Results of a Canadian double-blind, crossover, multicenter study. *The New England Journal of Medicine* 1990; 322 : 1272-6.
- Tacrine-09 AHLIN A, NYBACK H, JUNTHE T, OHMAN G, NORDGREN I. Tetrahydroaminoacridine in Alzheimer's dementia : clinical and biochemical results of a double-blind crossover trial. *Human Psychopharmacology* 1991; 6 : 109-18.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Tacrine-10 MOLLOY DW, GUYATT GH, WILSON DB, DUKE R, REES L, SINGER J. Effect of tetrahydroaminoacridine on cognition, function and behaviour in Alzheimer's disease. *Canadian Medical Association Journal* 1991; 144 : 29-34.
- Tacrine-11 WEINSTEIN HC, TEUNISSE S, VAN GOOL WA. Tetrahydroaminoacridine and lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. Effect on cognition, functioning in daily life, behavioural disturbances and burden experienced by the carers. *Journal of Neurology* 1991; 238 : 34-8.
- Tacrine-12A EAGGER SA, LEVY R, SAHAKIAN BJ. Tacrine in Alzheimer's disease. *Lancet* 1991; 337 : 989-92.
- SAHAKIAN BJ, OWEN AM, MORANT NJ, EAGGER SA, BODDINGTON S, CRAYTON L, CROCKFORD HA, CROOKS M, LEVY R. Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease : assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Psychopharmacology* 1993; 110 : 395-401.
- Tacrine-12B EAGGER SA, MORANT NJ, LEVY R. *Parallel group analysis of the effects of tacrine versus placebo in Alzheimer's disease*. *Dementia* 1991; 2 : 207-11.
- Tacrine-13 DAVIS KL, THAL LJ, GAMZU ER, DAVIS CS, WOOLSON RF, GRACON SI, DRACHMAN DA, SCHNEIDER LS, WHITEHOUSE PJ, HOOVER TM, MORRIS JC, KAWAS CH, KNOPMAN DS, EARL NL, KUMAR V, DOODY RS, the TACRINE COLLABORATIVE STUDY GROUP. A double-blind, placebo-controlled multicenter study of tacrine for Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine* 1992; 327 : 1253-9.
- Tacrine-14 FARLOW M, GRACON SI, HERSHEY LA, LEWIS KW, SADOWSKY CH, DOLAN-URENO J; for the TACRINE STUDY GROUP. *A controlled trial of tacrine in Alzheimer's disease*. *Journal of the American Medical Association* 1992; 268 : 2523-9.
- Tacrine-15 MINTHON L, GUSTAFSON L, DALFELT G, HAGBERG B, NILSSON K, RISBERG J, ROSÉN I, SEIVING B, WENDT PE. Oral tetrahydroaminoacridine treatment in Alzheimer's disease evaluated clinically and by regional blood flow and EEG. *Dementia* 1993; 4 : 32-42.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Tacrine-16 SAHAKIAN BJ, OWEN AM, MORANT NJ, EAGGER SA, BODDINGTON S, CRAYTON L, CROCKFORD HA, CROOKS M, HILL K, LEVY R. Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine (THA) in Alzheimer's disease : assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB. *Psychopharmacology* 1993; 110 : 395-401.
- Tacrine-17 WILCOCK GK, SURMON DJ, SCOTT M, BOYLE M, MULLIGAN K, NEUBAUER KA, O'NEILL D, ROYSTON VH. An evaluation of the efficacy and safety of tetrahydroaminoacridine (THA) without lecithin in the treatment of Alzheimer's disease. *Age and Ageing* 1993; 22 : 316-24.
- Tacrine-18 WOOD PC, CASTLEDEN M. *A double-blind, placebo controlled, multicentre study of tacrine for Alzheimer's disease.* *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1994; 9 : 649-54.
- Tacrine-19 SAHAKIAN BJ, COULL JT. Nicotine and tetrahydroaminoacridine : evidence for improved attention in patients with dementia of the Alzheimer type. *Drug Development Research* 1994; 31 : 80-8.
- Tacrine-20 MALTBY N, BROE GA, CREASEY H, JORM AF, CHRISTENSEN H, BROOKS WS. *Efficacy of tacrine and lecithin in mild to moderate Alzheimer's disease : double blind trial.* *British Medical Journal* 1994; 308 : 879-83.
- Tacrine-21 KNAPP MJ, KNOPMAN DS, SOLOMON PR, PENDLEBURY WW, DAVIS CS, GRACON SI; for the TACRINE STUDY GROUP. *A 30-week randomized controlled trial of high-dose tacrine in patients with Alzheimer's disease.* *Journal of the American Medical Association* 1994; 271 : 985-91.
- KNAPP MJ, GRACON SI, DAVIS CS, SOLOMON PR, PENDLEBURY WW, KNOPMAN DS. Efficacy and safety of high-dose tacrine : a 30-week evaluation. *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 1994; 8 : S22-31.

RÉFÉRENCES DES ESSAIS CLINIQUES

- Tacrine-22 FORETTE F, HOOVER T, GRACON S, DE ROTROU J, HERVY MP, LECHEVALIER B, MICAS M, PETIT H, ORGOGOZO JM, GUARD O, SAUDEAU D, FORETTE B, MICHEL B, EMILE J, AUGUSTIN P, WANG A, VIGNAT J, ALLAIN H, CUNY G, LEGER JM, COLLARD M, JOYEUX O, KHALIL R. A double-blind, placebo-controlled, enriched population study of tacrine in patients with Alzheimer's disease. *European Journal of Neurology* 1995; 2 : 229-38.
- Tacrine-23 FOSTER NL, PETERSEN RC, GRACON SI, LEWIS K. An enriched-population, double-blind, placebo-controlled, crossover study of tacrine and lecithin in Alzheimer's disease. The Tacrine 970-6 Study Group. *Dementia* 1996; 7 : 260-6.

TABLEAU I : CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES EXCLUS

Tableau I

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES EXCLUS

Essais	Caractéristiques	Raison(s) pour l'exclusion
Eptastigmine-01	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 14 jours	durée de suivi trop courte essai clinique sur la sécurité d'emploi (<i>safety trial</i>)
Eptastigmine-02	multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 4 semaines	durée de suivi trop courte
Galanthamine-01	non multicentrique, non randomisé, ouvert, non contrôlé avec placebo, durée de 2 à 6 mois	essai ouvert non randomisé non contrôlé avec placebo pas d'évaluation clinique globale
Galanthamine-02	non multicentrique, non randomisé, ouvert, type croisé, non contrôlé avec placebo, durée de 2 x 6 semaines	essai ouvert non randomisé non contrôlé avec placebo durée de suivi trop courte plan d'expérience de type croisé
Galanthamine-03	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 10 semaines (résumé de conférence; résultats préliminaires)	durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale résultats préliminaires
Galanthamine-04	non multicentrique, non randomisé, simple insu, non contrôlé avec placebo, durée de 3 semaines (résumé de conférence)	non randomisé non contrôlé avec placebo simple insu durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Galanthamine-05	multicentrique (non précisé), randomisé (méthode non décrite), insu (non précisé), groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 10 semaines (résumé de conférence; résultats préliminaires)	durée de suivi trop courte résultats préliminaires (essai non complété)
Métrifonate-01	non multicentrique, non randomisé, ouvert, non contrôlé avec placebo, durée de 1 à 3 mois	essai ouvert non randomisé non contrôlé avec placebo durée de suivi pouvait être trop courte
Métrifonate-06	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 24 semaines	discussion / présentation du protocole de recherche (les résultats seront publiés dans un article ultérieur)
Physostigmine-01	non multicentrique, randomisé (non précisé), double insu, type croisé (non précisé), contrôlé avec placebo, durée ? (résumé venant de Medline)	randomisé (non précisé) plan d'expérience de type croisé (non précisé) durée de suivi non précisée pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-02	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 3 injections	plan d'expérience de type croisé durée de suivie trop courte pas d'évaluation clinique globale

Tableau I

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES EXCLUS

Essais	Caractéristiques	Raison(s) pour l'exclusion
Physostigmine-03	non multicentrique, randomisé (méthode inappropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 1 journée	randomisé (méthode inappropriée) plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-04	non multicentrique, randomisé (non précisé), insu (non précisé), groupes parallèles, non contrôlé avec placebo, durée ? (résumé venant de Medline)	randomisé (non précisé) non contrôlé avec placebo insu (non précisé) durée de suivi non précisée pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-05	non multicentrique, randomisé (non précisé), double insu, type croisé simple, contrôlé avec placebo, durée de 6 semaines	randomisé (non précisé) plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale n'a pas utilisé les critères diagnostiques choisis
Physostigmine-06	NON multicentrique, randomisé (non précisé), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 2 à 3 jours	randomisé (non précisé) plan d'expérience de type croisé durée de suivie trop courte pas d'évaluation clinique globale n'a pas utilisé les critères diagnostiques choisis
Physostigmine-07	multicentrique (non précisé), randomisé (méthode non décrite), simple insu, type croisé multiple, contrôlé avec placebo, durée jusqu'à 10 mois (médiane 6 mois)	simple insu plan d'expérience de type croisé multiple pas d'évaluation clinique globale n'a pas utilisé les critères diagnostiques choisis
Physostigmine-08	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), insu (non précisé), type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 3 à 5 jours	insu (non précisé) plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale n'a pas utilisé les critères diagnostiques choisis
Physostigmine-09	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 4 x 2 jours	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-10	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée ?	plan d'expérience de type croisé durée de suivi non précisée pas d'évaluation clinique globale n'a pas utilisé les critères diagnostiques choisis
Physostigmine-11	NON multicentrique, randomisé (non précisé), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 3 jours	randomisé (non précisé) plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale

Tableau I

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES EXCLUS

Essais	Caractéristiques	Raison(s) pour l'exclusion
Physostigmine-12	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 12 semaines (mais seulement 9 semaines sous physostigmine)	durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-13	non multicentrique, randomisé (non précisé), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 4 jours	randomisé (non précisé) plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-14	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 1 semaine	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale n'a pas utilisé les critères diagnostiques choisis
Physostigmine-15	non multicentrique, randomisé (décrite et appropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 2 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-16	non multicentrique, randomisé (méthode inappropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 3 semaines	randomisé (méthode inappropriée) plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-17	non multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 6 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-18	non multicentrique, non randomisé, double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 6 jours	non randomisé plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-19	non multicentrique, randomisé (non précisé), insu (non précisé), type croisé (non précisé), contrôlé avec placebo, durée de 2 semaines (résumé venant de Medline et de Embase)	randomisé (non précisé) insu (non précisé) plan d'expérience de type croisé (non précisé) durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-20	non multicentrique, non randomisé, simple insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 2 semaines	non randomisé simple insu plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-21	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 5 jours	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Physostigmine-22	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 4 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale

Tableau I

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES EXCLUS

Essais	Caractéristiques	Raison(s) pour l'exclusion
Physostigmine-23	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 6 semaines	durée de suivi trop courte
Tacrine-01	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), insu (non précisé), type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 4 x 1 jour	insu (non précisé) plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-02	multicentrique (2 sites), randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 3 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte n'a pas utilisé les critères diagnostiques choisis
Tacrine-03	non multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 3 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-04	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 4 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-05	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 1 semaine	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-06	multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 4 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-07	multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 4 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-08	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 8 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-09	non multicentrique, randomisé (non précisé), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 9 semaines (résumé venant de Embase)	randomisé (non précisé) plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-10	non multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, type croisé multiple, contrôlé avec placebo, durée de 3 x 3 semaines	plan d'expérience de type croisé multiple durée de suivi trop courte pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-11	non multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 12 semaines	N trop petit (N = 12 sujets soit $n_e = 6$ et $n_c = 6$) pas d'évaluation clinique globale CAMCOG comme mesure d'efficacité primaire pour la fonction cognitive (fiabilité non évaluée)

Tableau I

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES EXCLUS

Essais	Caractéristiques	Raison(s) pour l'exclusion
Tacrine-12A	non multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 13 semaines	plan d'expérience de type croisé pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-13	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 6 semaines	durée de suivi trop courte
Tacrine-15	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 6 semaines	plan d'expérience de type croisé durée de suivi trop courte
Tacrine-16	non multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 13 semaines (même essai que Tacrine-12A; analyse approfondie)	plan d'expérience de type croisé pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-17	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 2 x 12 semaines	plan d'expérience de type croisé pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-19	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 13 semaines	plan d'expérience de type croisé pas d'évaluation clinique globale
Tacrine-22	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 6 semaines (même essai que Tacrine-13 à l'exception que seules les données venant des centres Français ont été analysées)	durée de suivi trop courte
Tacrine-23	multicentrique (non précisé), randomisé (méthode non décrite), double insu, type croisé, contrôlé avec placebo, durée de 8 semaines (résumé venant de Medline, Current Contents et Embase)	plan d'expérience croisé durée de suivi trop courte il n'est pas précisé quelles mesures d'efficacité primaires ont été utilisées

TABLEAU II : CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essais	Plan d'expérience	Sujets	Traitements (n)	Mesures d'efficacité	Notes
Donépézil-01	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 12 semaines	161 sujets randomisés 20 abandons soit 12,4% critères d'inclusion : homme ou femme entre 55 et 85 ans; MA légère à modérément sévère (selon les critères du DSM-III-R ou du NINCDS-ADRDA); MA diagnostiquée depuis au moins 1 an; diagnostic supporté par un CT scan ou un MRI (au moins 6 mois avant inclusion); CDR de 1 ou 2; MMSE entre 10 et 26 inclusivement; ambulatoire ou capable de marcher avec une aide; bonne acuité visuelle et auditive; 2 ans postménopause ou stérile par chirurgie (femme). critères d'exclusion : évidence de désordre neurologique ou psychiatrique; histoire de maladie rénale, hépatique, endocrinienne, cardio-vasculaire ou gastro-intestinale; diabète (toutes formes); carence en folates ou en vitamine B12; désordre hématoLOGIQUE, cancer ou MPOC récent (moins de 2 ans); abus d'alcool ou de drogues; allergie aux IChE; prise d'un médicament sous investigation 1 mois avant inclusion.	1. placebo (40) E-2020 : 2. 1 mg/j (42) 3. 3 mg/j (40) 4. 5 mg/j (39)	primaires : ADAS-Cog, CGIC secondaires : ADL, CDR-SB, MMSE, QoL-C, QoL-P	méta-analyse « stricte » et « étendue » les résultats de l'évaluation globale CGIC sont présentés en % uniquement
Donépézil-02	multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 24 semaines	473 sujets randomisés 105 abandons soit 22,2% critères d'inclusion : MA non compliquée; homme ou femme âgée de 50 ans et plus; MA probable	1. placebo (162) E-2020 : 2. 5 mg/j (154) 3. 10 mg/j (157)	primaires : ADAS-Cog, CIBIC-plus secondaires : CDR-SB, MMSE, QoL-P	méta-analyse « stricte » et « étendue » aucuns résultats présentés pour

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essais	Plan d'expérience	Sujets	Traitements (n)	Mesures d'efficacité	Notes
Donépézil-03	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 12 semaines	<p>diagnostiquée selon les critères NINCDS-ADRD et DSM-III-R; MMSE entre 10 et 26; CDR de 1 ou 2.</p> <p>critères d'exclusion : désordre endocrinien ou diabète de type I; asthme ou MPOC; maladie hépatique, cardio-vasculaire ou gastro-intestinale non contrôlée; évidence clinique ou de laboratoire pouvant être la cause de la démence; allergie aux IChE; THA ou médicament sous investigation pris 1 mois avant inclusion.</p>	<p>1. placebo (153)</p> <p>E-2020 : 2. 5 mg/j (157) 3. 10 mg/j (158)</p>	<p>primaires : ADAS-Cog, CIBIC-plus</p> <p>secondaires : CDR-SB, MMSE, QoL-P</p>	<p>l'évaluation de la qualité de vie QoL-P</p> <p>méta-analyse « stricte » et « étendue »</p>
		<p>468 sujets randomisés 56 abandons soit 12,0%</p> <p>critères d'inclusion : homme ou femme âgé de plus de 50 ans; MA probable diagnostiquée selon les critères du NINCDS-ADRD et du DSM-III-R; MA légère à modérément sévère; MMSE entre 10 et 26; CDR-SB de 1 ou 2; CT scan ou MRI au plus 6 mois avant inclusion; ambulatoire ou ambulatoire lorsqu'aide avec une canne ou une marchette; bonne acuité visuelle et auditive.</p> <p>critères d'exclusion : histoire d'abus d'alcool ou de drogues; MA compliquée par un diagnostic de délire ou de dépression; diabète type I, asthme ou MPOC; carence en folates ou en vitamine B12; histoire de cancer ou de désordre</p>			

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essais	Plan d'expérience	Sujets	Traitements (n)	Mesures d'efficacité	Notes
Métrifonate-02	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 3 mois	<p>hématologique dans les 2 dernières années; allergie aux IChE; maladie rénale, cardio-vasculaire, hépatique, endocrinienne ou gastro-intestinale cliniquement active ou non contrôlée; désordre psychiatrique ou neurologique (maladie de Parkinson, ACV ou schizophrénie); score Hachinski de 5 ou plus; médicament sous investigation pris 1 mois avant inclusion.</p> <p>51 sujets randomisés 1 abandon soit 2,0%</p> <p>critères d'inclusion : MA probable selon les critères NINCDS-ADRD; MMSE > 8; score Hachinski Ischemia Scale < 4; âge < 90 ans.</p> <p>critères d'exclusion : prise concomitante de médicaments pouvant affecter la fonction cognitive.</p>	<p>1. placebo (23) métrifonate : 2. 5,0 mg/kg 1 fois par sem x 2 sem puis 4,9 mg/kg 1 fois par sem x 1 sem puis 2,1 mg/kg 1 fois par sem (27)</p> <p>(niveau d'inhibition de l'acétylcholinestérase globulaire entre 40 et 60%)</p>	<p>primaire : ADAS-Cog</p> <p>secondaires : ADAS-Noncog, ADAS-Total, ADLC, GIS, MMSE</p>	<p>méta-analyse « étendue »</p> <p>l'analyse a été faite avec les résultats des 50 sujets ayant complété l'essai</p> <p>analyse NON en intention de traiter</p> <p>la valeur du p pour l'ADAS-Cog est approximative (p<0,01)</p>
Métrifonate-03	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 6 mois	<p>47 sujets randomisés 1 abandon soit 2,1%</p> <p>critères d'inclusion : MA probable selon les critères NINCDS-ADRD; MMSE > 10; score Hachinski Ischemia Scale < 4; âge < 90 ans.</p>	<p>1. placebo (24) métrifonate : 2. 2,0 mg/kg die x 5 j puis 0,95 mg/kg le 6^e j puis 2,9 mg/kg 1 fois par sem (23)</p>	<p>primaire : ADAS-Cog</p> <p>secondaires : ADAS-Noncog, ADLC, GIS, MMSE</p>	<p>méta-analyse « étendue »</p> <p>plan d'expérience avec population enrichie</p>

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essais	Plan d'expérience	Sujets	Traitements (n)	Mesures d'efficacité	Notes
Métrifonate-04	multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 12 semaines	critères d'exclusion : prise concomitante de médicaments pouvant affecter la fonction cognitive. 480 sujets randomisés 37 abandons soit 7,7% critères d'inclusion : MA probable selon les critères NINCDS-ADRDA; MMSE entre 10 et 26; GDS de 3 à 6; poids entre 98 et 207 livres (45 à 94 kg); CT scan ou MRI dans les 12 derniers mois. critères d'exclusion : dépression majeure, retardement mental, maladie bipolaire, schizophrénie ou abus de substance; hydrocéphalie, démence vasculaire ou masse/lésion intracrânienne; démence due à une hypothyroïdie ou à une carence en vitamine B12; asthme ou MPOC; histoire de traumatisme crânien; désordre neurologique (maladie de Parkinson ou de Huntington, épilepsie); histoire de cancer dans les 5 dernières années; diabète non contrôlé; pression systolique > 180 mmHg ou < 100 mmHg; insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque; problème de conduction cardiaque, bradycardie (<50 bpm), MI (< 4 mois) ou arythmies; prise de psychotropes, médicaments contre la démence, agents cholinergiques ou anticholinergiques, antiacides, cimétidine ou anticonvulsivants;	(niveau d'inhibition de l'acétylcholinestérase globulaire entre 50 et 70%) 1. placebo (120) métrifonate : 2. 0,5 mg/kg [25 à 45 mg] die x 2 sem puis 0,2 mg/kg [10 à 20 mg] die x 10 sem (121) 3. 0,9 mg/kg [45 à 80 mg] die x 2 sem puis 0,3 mg/kg [15 à 25 mg] die x 10 sem (120) 4. 2,0 mg/kg [100 à 180 mg] die x 2 sem puis 0,65 mg/kg [30 à 60 mg] die x 10 sem (119)	primaires : ADAS-Cog, CIBIC-plus secondaires : CIBIS-plus, GERRI, IADL, MMSE, PSMS	la valeur du p pour l'ADAS-Cog est approximative (p<0,03) méta-analyse « stricte » et « étendue » aucuns résultats présentés pour CIBIS-plus, GERRI, IADL, PSMS (ils n'ont pas atteints un degré de signification statistique)

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essais	Plan d'expérience	Sujets	Traitements (n)	Mesures d'efficacité	Notes
Métrifonate-05	multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 26 semaines	<p>antihypertenseurs actifs au niveau du SNC; médicamenteusement sous investigation pris dans les 30 derniers jours.</p> <p>408 sujets randomisés 74 abandons soit 18,1%</p> <p>critères d'inclusion : MA probable selon les critères NINCDS-ADRDA; Modified Ischemia Scale < 4; MMSE entre 10 et 26 inclusivement; poids de 45 à 94 kg inclusivement (98 et 207 livres); contact avec un dispensateur de soins au moins 4 fois par semaine.</p> <p>critères d'exclusion : démence d'étiologie autre que la MA; troubles cognitifs attribuables à des causes toxiques, alcooliques ou traumatiques; histoire d'autre désordre neurologique ou psychiatrique; troubles cardio-vasculaires; histoire de cancer dans les 5 dernières années; diabète non contrôlé; asthme ou MPOC; obstruction gastro-intestinale; insuffisance rénale, hépatique, pulmonaire ou cardiaque; prise d'agents cholinergiques ou anticholinergiques, psychotropes, anticonvulsivants, antiacides ou cimétidine, médicaments contre la démence; antihypertenseurs actifs au niveau du SNC; prise antérieure de métrifonate; prise d'un médicament sous investigation dans les 30 derniers jours.</p>	<p>1. placebo (135)</p> <p>métrifonate : 2. 2,0 mg/kg [100 à 180 mg] die x 2 sem puis 0,65 mg/kg [30 à 60 mg] die x 24 sem (273)</p>	<p>primaires : ADAS-Cog, CIBIC-plus</p> <p>secondaires : ADAS-NonCog, CIBIS-plus, DAD, GDS, MMSE, NPI</p>	<p>méta-analyse « stricte » et « étendue »</p> <p>aucuns résultats présentés pour CIBIS-plus (n'a pas atteint un degré de signification statistique)</p>

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essais	Plan d'expérience	Sujets	Traitements (n)	Mesures d'efficacité	Notes
Tacrine-12B	non multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 13 semaines	89 sujets randomisés 16 abandons soit 18,0% critères d'inclusion : sujets se présentant à la clinique de mémoire Maudsley Hospital; MA probable selon les critères NINCDS-ADRDA; MA légère à modérée selon le CDR; MMSE > 8 et < 28; CT scan confirmant le diagnostic; dispensateur de soins de confiance disponible. critères d'exclusion : démence secondaire; autres maladies significatives (dépression clinique, ACV, maladie hépatique substantielle, toute autre maladie psychiatrique); prise concomitante de médicaments pouvant interférer avec tacrine ou confondre l'interprétation ou l'effet anticipé de tacrine.	1. placebo* (43) THA* : 2. 50 à 150 mg/j (30) (dose maximale tolérée) *+ lécithine de soja 10.8 g/j	primaires : ADL, AMTS, MMSE secondaires : ADAS-Noncog, Retrospective Global Clinical Ratings	méta-analyse « étendue » aucuns résultats présentés pour l'ADAS-Noncog analyse a été faite avec les données des 73 sujets ayant complétés l'essai analyse NON en intention de traiter la valeur du p pour l'ADAS-Cog est approximative (p<0,001)
Tacrine-14	multicentrique, randomisé (méthode non-décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 12 semaines	468 sujets randomisés 195 abandons soit 41,7% critères d'inclusion : homme ou femme âgé d'au moins 50 ans; MA probable selon les critères NINCDS-ADRDA; MMSE de 10 à 26. critères d'exclusion : Hachinski ischemia scale > 5; histoire de tumeur, ACV, hydrocéphalus ou hématome subdural; prise d'anxiolytiques, stimulants, d'anticholinergiques, anticonvulsivants,	1. placebo x 12 sem (77) THA : 2. placebo x 6 sem puis tacrine 20 mg/j x 6 sem (81) 3. 20 mg/j x 12 sem (77) 4. 20 mg/j x 6 sem puis 40 mg/j x 6 sem (78) 5. 40 mg/j x 12 sem	primaires : ADAS-Cog, CGIC secondaires : ADAS-Noncog, ADAS-Total, MMSE, CGIC-caregiver, PDS	méta-analyse « étendue » durée de 12 semaines = 2 périodes de 6 semaines consécutives analyse <i>Evaluable Patients</i> seulement (les résultats de l'analyse en

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essais	Plan d'expérience	Sujets	Traitements (n)	Mesures d'efficacité	Notes
Tacrine-18	multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 12 semaines	154 sujets randomisés 23 abandons soit 14,9% critères d'inclusion : MA probable selon les critères NINCDS-ADRDA; CDR de 1 (MA légère) ou 2 (MA modérée); MMSE > 10. critères d'exclusion : maladies concomitantes (dépression clinique, ACV avec évidence au CT scan, autre diagnostic psychiatrique) ou maladie hépatique; prise concomitante de médicaments pouvant possiblement interférer ou confondre l'interprétation des effets anticipés de THA; absence d'un dispensateur de soins.	<p>(78)</p> <p>6. 40 mg/j x 6 sem puis 80 mg/j x 6 sem (77)</p> <p>1. placebo (68)</p> <p>tacrine :</p> <p>2. 50 à 150 mg/j (61) (dose maximale tolérée)</p>	<p>primaires : CGRS, MMSE</p> <p>secondaires : ADAS-Noncog, AMTS, Blessed Scale, GBS, RGRS</p>	<p>intention de traiter n'ont pas été publiés)</p> <p>méta-analyse « étendue »</p> <p>l'analyse a été faite avec les résultats des 131 sujets inclus dans l'analyse <i>per protocol</i> (les résultats de l'analyse en intention de traiter n'ont pas été publiés)</p>
Tacrine-20	non multicentrique, randomisé (méthode non décrite), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 36 semaines	41 sujets randomisés 9 abandons soit 22,0% critères d'inclusion : MA diagnostiquée selon les critères DSM-III-R; MA probable selon les critères NINCDS-ADRDA; sujets vivant à la maison avec un dispensateur de soins pouvant compléter les questionnaires.	<p>1. placebo* (18)</p> <p>tacrine* :</p> <p>2. 25 à 100 mg/j (14) (dose maximale tolérée)</p> <p>*+ lécithine de soja 10.8 g/j</p>	<p>primaires : SRT-Verbal, SRT-Visual</p> <p>secondaires : General Health Questionnaire (caregiver), IADL, London Psychogeriatric Rating Scale, MMSE</p>	<p>méta-analyse « étendue »</p> <p>plan d'expérience avec population enrichie</p> <p>l'analyse a été faite avec les résultats</p>

Tableau II

CARACTÉRISTIQUES DES ESSAIS CLINIQUES INCLUS

Essais	Plan d'expérience	Sujets	Traitements (n)	Mesures d'efficacité	Notes
Tacrine-21	multicentrique, randomisé (méthode décrite et appropriée), double insu, groupes parallèles, contrôlé avec placebo, durée de 30 semaines	critères d'exclusion : maladie en phase terminale; insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale; incapacité de parler anglais; incapacité de comprendre les instructions du Selective Reminding Task-Verbal. 663 sujets randomisés 384 abandons soit 57,9%	3. placebo (181) THA : 4. 40 mg/j x 6 sem puis 80 mg/j x 24 sem (60) 5. 40 mg/j x 6 sem puis 80 mg/j x 6 sem puis 120 mg/j x 18 sem (174) 6. 40 mg/j x 6 sem puis 80 mg/j x 6 sem puis 120 mg/j x 6 sem puis 160 mg/j x 12 sem (238)	primaires : ADAS-Cog, CIBI secondaires : ADAS-Noncog, ADAS- Total, GDS, MMSE	des 32 sujets ayant complété l'essai analyse NON en intention de traiter
		critères d'inclusion : homme ou femme âgé d'au moins 50 ans; MA probable selon les critères NINCDS- ADRDA; MA légère à modérée; MMSE entre 10 à 26; présence des symptômes depuis au moins 1 an; absence de maladie cardiaque, cardio-vasculaire ou hépatique, de diabète type I, d'insuffisance rénale chronique. critères d'exclusion : prise de théophylline ou de cimétidine; aucun médicament pouvant masquer les effets secondaires cholinergiques de la THA; exposition antérieure à la THA ou analogues; aucun médicament avec des effets sur le SNC (antidépresseurs, antihypertenseurs actifs au niveau du SNC, antipsychotiques ou hypno-sédatifs).			

ANNEXE VII

TABLEAU XI : CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES

Tableau XI

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût économique par malade	Coût économique annuel total societal
Canada					
Østbye et Crosse ¹³⁴	perspective sociétale, en \$CAN de 1991	individus atteints de démence	coûts 1 : examens complémentaires du diagnostic, soins hospitaliers, médicaments, coûts 2 : frais déboursés par le sujet et sa famille, soins informels coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, recherche	13 900 \$CAN	3,9 milliards \$CAN
Hux et al. ¹²⁷	perspective sociétale, en \$CAN de 1996, gravité de la MA vs les coûts des soins	individus atteints de la MA	coûts 1 : médicaments coûts 2 : temps non rémunéré de l'aidant naturel coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services communautaires	légère : 9451 \$CAN légère à modérée : 16 054 \$CAN modérée : 25 724 \$CAN sévère : 36 794 \$CAN	

Tableau XI

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût économique par malade	Coût économique annuel total societal
États-Unis Hay and Ernst ¹²⁹	perspective sociétale, en \$US de 1983	individus atteints de la MA, de tout âge	coûts 1 : examens complémentaires du diagnostic, soins aigus en centre hospitalier, soins de longue durée en hôpital psychiatrique, consultations médicales, médicaments, fournitures médicales coûts 2 : soins informels, voyage, temps pour les consultations médicales coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux, recherche, formation	première année : 18 517 \$US années subséquentes : 17 643 \$US	27,9 à 31,2 milliards \$US
Hu et al. ¹¹⁴	perspective sociétale, en \$US de 1983, gravité de la MA vs les coûts des soins	individus atteints de démence	coûts 2 : temps non rémunéré de l'aidant naturel coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux	11 735 \$US légère à modérée : 6515 \$US sévère : 14 815 \$US	

Tableau XI

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût économique annuel total par malade	Coût économique annuel total sociétal
Huang et al. ¹³¹	perspective sociétale, en \$US de 1985	individus atteints de démence sénile, âgés de 65 ans et plus	coûts 1 : consultations médicales, médicaments, hospitalisations de courte durée, autres dépenses médicales coûts 2 : perte de productivité et mort prématurée, soins informels coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux	première année : 35 040 \$US années subséquentes : 33 590 \$US	87,89 milliards \$US
Ernst et Hay ¹³⁰	perspective sociétale, en \$US de 1991	individus atteints de la MA, de tout âge	coûts 1 : examens complémentaires du diagnostic, soins aigus en centre hospitalier, soins de longue durée en hôpital psychiatrique, consultations médicales, soins médicaux supplémentaires fournis à l'aidant naturel coûts 2 : soins informels coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux	première année : 35 040 \$US années subséquentes : 33 590 \$US	67 milliards \$US

Tableau XI

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût économique annuel total par malade	Coût économique annuel total societal
Rice et al. ¹¹⁵	perspective sociétale, en \$US de 1991, gravité de la MA vs les coûts des soins	individus atteints de la MA vivant dans la communauté et en institution	<p>coûts 1 : hospitalisations, consultations médicales, médicaments, fournitures médicales</p> <p>coûts 2 : temps non rémunéré de l'aidant naturel</p> <p>coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux</p>	<p>communauté : 47 083 \$US</p> <p>légère à modérée : 39 558 \$US</p> <p>sévère : 52 667 \$US</p> <p>institution : 47 591 \$US</p>	
Ernst et al. ¹²⁰	perspective sociétale, en \$US de 1993, fonction cognitive vs les coûts des soins	individus atteints de la MA vivant dans la communauté et en institution	<p>coûts 1 : hospitalisations, consultations médicales, soins aigus en centre hospitalier, médicaments</p> <p>coûts 2 : temps non rémunéré de l'aidant naturel</p> <p>coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux</p>	<p>légère à modérée : 37 729 \$US</p> <p>sévère : 48 205 \$US</p> <p>légère à sévère : 35 287 \$US</p>	

Tableau XI

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût économique annuel total par malade	Coût économique annuel total sociétal
Leon et al. ¹³⁵	perspective sociétale, en \$US de 1996, gravité de la MA vs les coûts des soins	individus atteints de la MA vivant dans la communauté et en institution	<p>coûts 1 : hospitalisations, consultations médicales, soins aigus en centre hospitalier, médicaments</p> <p>coûts 2 : temps non rémunéré de l'aidant naturel</p> <p>coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux</p>	<p>27 672 \$US</p> <p>légère : 18 408 \$US</p> <p>modérée : 30 096 \$US</p> <p>sévère : 36 132 \$US</p>	<p>51,3 milliards \$US</p> <p>légère : 14,9 milliards \$US</p> <p>modérée à sévère : 36,4 milliards \$US</p>
Royaume Uni					
Holmes et al. ¹³³	perspective sociétale, en £ de 1997	individus atteints de la MA, de tout âge	<p>coûts 1 : soins aigus en centre hospitalier, consultations médicales</p> <p>coûts 2 : frais déboursés par le sujet et sa famille, perte de productivité des sujets en âge de travailler et de l'aidant naturel, perte de temps de loisir de l'aidant naturel</p> <p>coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux</p>	<p>trois premières années : £21 000</p> <p>après neuf années : £29 700</p>	

Tableau XI

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS ÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût économique annuel total par malade	Coût économique annuel total societal
France					
Souétre et al. ¹¹²	perspective sociétale, en \$US de 1991, fonction cognitive vs les coûts des soins	individus atteints de la MA, âgés de 60 ans et plus	coûts 1 : hospitalisations, consultations médicales, examens complémentaires du diagnostic, médicaments coûts 2 : frais déboursés par le sujet et sa famille, temps non rémunéré de l'aidant naturel coûts 3 : réadaptation, services sociaux	MMSE > 15 : 8400 \$US MMSE ≤ 15 : 5156 \$US	

**TABLEAU XII : CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS
PHARMACOÉCONOMIQUES**

Tableau XII

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS PHARMACOÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût total du traitement par malade	résultats ¹
<i>Tacrine</i>					
Lubeck et al. ¹¹⁰	perspective du système de santé, en \$US de 1993, extrapolation des données de Knapp et al. ⁷¹	individus atteints de la MA, stade léger à modéré : 1. doses variées de THA (incluant les échecs thérapeutiques) 2. 160 mg de THA	coûts 1 : THA, monitoring, soins aigus en centre hospitalier, consultations médicales coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux		doses variées de THA : ↓ 2243 \$US/année 160 mg de THA : ↓ 4052 \$US/année
Wfmo et al. ¹⁰⁶	perspective du système de santé, en SEK de 1993	individus atteints de la MA, MMSE de 10 à 24 : 1. THA 2. Ø ³ THA	coûts 1 : examens complémentaires du diagnostic, THA, monitoring, consultations médicales soins aigus en centre hospitalier, autres médicaments coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux		↓ 2900 SEK /année ↓ 14 500 SEK /durée de vie
Henke et Burchmore ¹³⁷	perspective du système de santé, en \$US de 1994, extrapolation des données de Knopman ¹⁰⁶	individus atteints de la MA, stade léger à modéré : 1. THA 2. Ø THA	coûts 1 : THA, monitoring, traitement des effets secondaires, consultations médicales, coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux	THA : 114 548 \$US Ø THA : 123 798 \$US	↓ 9250 \$US /durée de vie

¹ médicament versus alternative (groupe témoin)² diminution des coûts³ sans le médicament

Tableau XII

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS PHARMACOÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût total du traitement par malade	Coût total du traitement résultats ¹
<i>Donépézil</i>					
Small et al. ¹²⁹	perspective du système de santé, en \$US de 1997, enquête auprès d'aidants naturels, durée de 6 mois	individus atteints de la MA : 1. E-2020 2. Ø E-2020	coûts 1 : soins aigus en centre hospitalier, hospitalisations, consultations médicales, médicaments coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux	E-2020 : 3443 \$US Ø E-2020 : 3476 \$US	↓ 33 \$US /6 mois
O'Brien et al. ¹³⁸	perspective sociétale, en \$CAN de 1997, modèle de Markov avec 11 cycles de 24 semaines équivalent à 5 années de progression de la maladie, données d'efficacité de l'essai de Rogers et al. ⁷⁷	individus atteints de la MA, stade léger à modéré : 1. 5 mg de E-2020 2. Ø E-2020	coûts 1 : médicaments coûts 2 : temps non rémunéré de l'aidant naturel coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux	E-2020 : 80 305 \$CAN Ø E-2020 : 81 187 \$CAN	↓ 882 \$CAN /5 années

Tableau XII

CARACTÉRISTIQUES ET RÉSULTATS DES ÉVALUATIONS PHARMACOÉCONOMIQUES

Essais	Plan d'expérience	Population à l'étude	Types de coûts	Coût total du traitement par malade	Résultats ¹
Stewart et al. ¹⁴¹	perspective sociétale, en \$CAN de 1997, modèle de Markov avec 11 cycles de 6 mois équivalent à 5 années de progression de la maladie, données d'efficacité de l'essai de Rogers et al. ⁷⁷	individus atteints de la MA, stade léger, âgés de 75 ans ou plus au moment du diagnostic : 1. 5 mg de E-2020 2. 10 mg de E-2020 3. Ø E-2020	coûts 1 : médicaments coûts 2 : temps non rémunéré de l'aidant naturel coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux	5 mg de E-2020 : £45 119 10 mg de E-2020 : £45 694 Ø E-2020 : £44 278	5 mg : ↑ £841 /5 années 10 mg : ↑ £1416 /5 années
Neumann et al. ¹³⁹	perspective sociétale, en \$US de 1997, modèle de Markov avec 8 cycles de 6 semaines équivalent à 1 année de progression de la maladie, données d'efficacité de l'essai de Rogers et al. ⁷⁷	individus atteints de la MA, stade léger : 1. 5 ou 10 mg de E-2020 2. Ø E-2020	coûts 1 : médicaments, consultations médicales liées à la prise de médicaments coûts 2 : temps non rémunéré de l'aidant naturel coûts 3 : soins en établissement pour personnes âgées, services sociaux	E-2020 : 50 239 \$US Ø E-2020 : 49 750 \$US	↑ 489 \$US /année

Remerciements

Pour un encadrement académique exceptionnel et grandement apprécié:

Ralph Crott, M.Sc., Ph.D.
Co-directeur de recherche
Faculté de pharmacie
Université de Montréal

Michèle Rivard, Sc.D.
Co-directeur de recherche
Département de médecine sociale et préventive et GRIS
Faculté de médecine
Université de Montréal

Pour les conseils :

Johanne Monette, M.D., M.Sc.
Géiatre
Hôpital Général Juif - Sir Mortimer B. Davis
Montréal