



UNIVERSITE LILLE 2 DROIT ET SANTE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2019

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses de la
maladie d'Alzheimer : une « *umbrella review* »**

Présentée et soutenue publiquement le mercredi 19 juin 2019 à 14 heures
Au Pôle Formation
Par Magalie VASSEUR

JURY

Président :

Madame la Professeure Florence Pasquier

Asseseurs :

Monsieur le Professeur Christophe Berkhout

Madame le Docteur Sophie Gautier

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Michaël Rochoy

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADAS-cog	<i>Alzheimer Disease Assessment Scale - cognitive</i>
ANSM	Agence Nationale de Sureté du Médicament et des produits de santé
DNF	Dégénérescence neurofibrillaire
EMD	<i>Empirical Mean Difference</i>
HAS	Haute Autorité de Santé
MCI	<i>Mild Cognitive Impairment</i> ou trouble cognitif léger
MD	Mean Difference
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i> [®]
PE	<i>Pooled Effect</i>
SIB	<i>Severe Impairment Battery</i>
SMD	<i>Standardized Mean Difference</i>
SMRC	<i>Standardized Mean Change score using Raw score standardization</i>
WMD	<i>Weighted Mean Difference</i>

TABLE DES MATIERES

RESUME	1
INTRODUCTION	2
MATERIELS ET METHODES	5
1. STRATEGIE DE RECHERCHE ET MOTS-CLES	5
2. EXTRACTION DES DONNEES	6
3. QUALITE DES ETUDES INCLUSES.....	6
4. PRESENTATION DES DONNEES	7
RESULTATS	8
1. DIAGRAMME DE FLUX.....	8
2. QUALITE DES ETUDES INCLUSES.....	9
3. RESULTATS PRINCIPAUX : EFFICACITE DES THERAPEUTIQUES	10
1. <i>Antagoniste des récepteurs de la NMDA : mémantine</i>	10
2. <i>Anticholinestérasiques</i>	12
3. <i>Autres thérapeutiques médicamenteuses</i>	18
4. <i>Interventions cognitives, physiques et/ou nutritives</i>	20
DISCUSSION	22
1. RESULTATS PRINCIPAUX	22
2. COMPARAISON AUX DONNEES ACTUELLES	23
3. FORCES ET LIMITES.....	24
4. IMPLICATIONS CLINIQUES ET EN RECHERCHE.....	25
CONCLUSION	27
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	28
ANNEXES.....	33
ANNEXE 1 : MMSE (VERSION CONSENSUELLE DU GRECO).....	33
ANNEXE 2 : ALZHEIMER DISEASE ASSESSMENT SCALE – COGNITIVE SUBSCALE (ADAS-COG)	35
ANNEXE 3 : SEVERE IMPAIRMENT BATTERY.....	36

RESUME

Introduction : La maladie d'Alzheimer est un enjeu de santé publique majeur au niveau mondial. La perte de reconnaissance des traitements médicamenteux ces dernières années a amené à réévaluer la prise en soins de ces patients. L'objectif de notre étude était de synthétiser les données d'efficacité disponibles sur les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une *umbrella review*, incluant des méta-analyses et revues systématiques référencées sur MEDLINE, évaluant l'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer, sur une ou plusieurs des 3 échelles d'évaluation suivantes : MMSE, l'ADAS-cog ou le SIB.

Résultats : Nous avons inclus 725 articles, dont 36 analysés. Parmi les thérapeutiques médicamenteuses (16 articles), les anticholinestérasiques et la mémantine ont montré une différence statistiquement significative contre placebo, mais avec une taille d'effet modérée (environ 2 et 1 points respectivement sur l'ADAS-Cog, et 1 point sur le MMSE). Parmi les autres thérapeutiques médicamenteuses retrouvées, seule la cérébrolyline semblait pouvoir ralentir le déclin cognitif des patients atteints (inférieur à 1 point sur le MMSE). Parmi les thérapeutiques non médicamenteuses, l'activité physique semble montrer une efficacité sur les troubles cognitifs (environ 2 points sur le MMSE). Les thérapies cognitives globales peuvent également apporter un bénéfice modéré. Les interventions nutritives ne semblent pas être efficaces.

Conclusion : L'approche médicamenteuse est en 2019 au second plan de la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la balance bénéfice-risque étant en leur défaveur. L'activité physique pourrait être une alternative proposée à ces patients.

INTRODUCTION

Dans le monde, 50 millions de personnes souffrent de maladie d'Alzheimer ; ce chiffre devrait tripler d'ici à 2050 (1). En France, la maladie d'Alzheimer affecterait environ 800 000 personnes, avec un taux de prévalence croissant (4 % après 60 ans, 18 % après 75 ans). En incluant les aidants, 3 millions de personnes sont indirectement concernées par cette maladie (2).

La maladie d'Alzheimer est une maladie d'évolution lente et irréversible. Si les troubles cognitifs sont au premier plan, au fil des années apparaissent des troubles praxiques, de communication et parfois des troubles du comportement. On peut diviser la maladie en trois stades de gravité : le stade débutant où les troubles de mémoire légers apparaissent, le stade intermédiaire où les patients commencent à avoir des troubles de communication et de reconnaissance, le stade sévère où la personne est dépendante pour tous les actes de la vie quotidienne (1).

La physiopathologie n'est pas encore entièrement élucidée. Deux marqueurs histologiques ont été clairement identifiés : l'accumulation de protéines β amyloïde ($A\beta$) responsables de la formation de plaques séniles, et l'accumulation de protéines tau anormalement phosphorylées responsable de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) (1). Ces lésions apparaissent initialement dans la région hippocampique, puis dans les aires temporales et les aires associatives. Si la « cascade amyloïde » a longtemps été l'hypothèse physiopathologique privilégiée, plusieurs limites sont soulevées : absence de corrélation entre plaques séniles, perte neuronale et symptomatologie clinique ; début précoce de la DNF parfois sans plaque amyloïde (3).

Plusieurs facteurs ont été associés à la maladie d'Alzheimer : âge, génétique, diabète, tabagisme actif, hypertension artérielle, etc. (4–6). De nouvelles associations continuent d'être découvertes pour cette maladie d'origine plurifactorielle.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer repose sur des critères précis, définis par la classification internationale des maladies, le DSM-5 et par le *National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders*

Association (NINCDS-ADRDA) (7–10).

En pratique, le repérage de troubles cognitifs précoces en médecine générale avec des outils adaptés (GP-Cog, CODEX, etc.) permet l'évaluation de ces troubles avec des tests neuropsychologiques plus précis (dont le MMSE ou le *Montreal Cognitive Assessment* ou MoCA) et la réalisation d'examens paracliniques recommandés par la Haute autorité de santé avec un bilan biologique (hémogramme, TSH, CRP, natrémie, calcémie, glycémie, albuminémie, créatininémie) et une imagerie (idéalement IRM cérébrale) (11,12). D'autres examens peuvent être nécessaires dans certaines situations et permettent le diagnostic différentiel avec les autres troubles neurocognitifs (vasculaires, démence à corps de Lewy, liés à une maladie de Parkinson, etc). La prise en charge est multidisciplinaire, et peut impliquer les gériatres, neurologues ou psychiatres, notamment dans le cadre des « consultation mémoire » dédiées au sein des Centres de Mémoire de Ressources et de Recherche (13).

Il n'existe à l'heure actuelle aucun traitement étiologique de la maladie d'Alzheimer.

Les traitements symptomatiques existent depuis les années 1990 : il s'agit des anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine et galantamine), et d'un antagoniste des récepteurs de la NMDA (mémantine). Leur mécanisme d'action repose sur l'amélioration de la transmission nerveuse en augmentant le taux de neurotransmetteurs au niveau cérébral. Ils ont vécu ces dernières années une perte de reconnaissance : diminution du service médical rendu en 2007 et 2012 par l'Agence Nationale de Sûreté du Médicament et des produits de santé (ANSM) en France ; la dernière réévaluation de 2016 concluait à un « service médical insuffisant » motivant les autorités de santé à décider de leur déremboursement en France (14), en raison d'une efficacité limitée et d'effets secondaires potentiellement graves (15). Ils restent cependant au niveau mondial les seuls médicaments autorisés sur le marché dans cette pathologie.

Plusieurs thérapeutiques non médicamenteuses existent également et se développent dans la prise en charge de ces patients, impliquant des interventions cognitives et/ou physiques variées, de manière individuelle ou en groupe. Certaines peuvent être mises en place avec l'aide des maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer (MAIA) et des équipes spécialisées Alzheimer à domicile (ESAD). Leur objectif reste le même que les thérapies pharmacologiques actuelles : ralentir le déclin cognitif pour préserver au maximum l'autonomie et le bien-être des patients (16).

Pour le médecin généraliste, la maladie d'Alzheimer est un sujet fréquent, grave et complexe, impliquant le recours à de multiples partenaires (médicaux, paramédicaux et sociaux). Dans ce contexte de déremboursement des thérapeutiques médicamenteuses et de développement de thérapeutiques non médicamenteuses (faisant l'objet de nombreuses publications), il est difficile de cerner l'efficacité de ces moyens à disposition pour la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer,

Notre objectif était donc de synthétiser les données d'efficacité disponibles sur les traitements médicamenteux et non médicamenteux de la maladie d'Alzheimer, par une *umbrella review*.

MATERIELS ET METHODES

1. Stratégie de recherche et mots-clés

Nous avons réalisé une *umbrella review* (revue de revues de littérature, ou revue parapluie) qui consiste à rassembler les informations des méta-analyses et revues systématiques sur un sujet précis. La méthodologie d'une *umbrella review* est bien codifiée ; elle a pour but de résumer et synthétiser les preuves obtenues à partir de multiples recherches, afin d'aider à la prise de décision pour les recommandations sur cette thématique (17).

Nous avons recherché dans la base MEDLINE (via le moteur PubMed) les revues systématiques et méta-analyses publiées jusqu'en octobre 2018 étudiant l'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer. Deux algorithmes de recherche ont été utilisés avec les mots-clés suivants :

- (dementia OR Alzheimer) AND (systematic review OR meta-analysis) AND placebo pour le premier algorithme ;
- (Alzheimer) AND (meta-analysis) AND treatment pour le second algorithme.

Nous avons inclus les articles si :

- le type d'étude était une revue systématique ou une méta-analyse,
- l'article rapportait des résultats en terme d'efficacité sur les troubles cognitifs,
- l'article incluait l'une et/ou l'autre des échelles de mesure suivantes :
 - « *Mini Mental State Examination* » (MMSE) (Annexe 1)
 - « *l'Alzheimer Disease Assessment Scale – cognitive* » (ADAS-cog) (Annexe 2)
 - le « *Severe Impairment Battery* » (SIB) (Annexe 3)

Nous avons exclu les articles si :

- ils ne concernaient pas la maladie d'Alzheimer (troubles neurocognitifs vasculaires, *mild cognitive impairment*, etc.)
- ils ne concernaient pas les thérapeutiques (recherche de facteurs associés, etc.)

- ils ne concernaient pas l'efficacité des thérapeutiques, ou avec d'autres échelles que le MMSE et/ou l'ADAS-cog et/ou le SIB,
- ils incluaient moins de 3 études ou n'avaient pas de groupe contrôle,
- ils n'étaient pas rédigés en anglais ou en français.

2. Extraction des données

Sur chaque article inclus nous avons noté les informations concernant le premier auteur, l'année de publication, le traitement étudié, le comparateur, le nombre d'études intégrées dans l'article, la durée moyenne de traitement, les échelles de mesure utilisées. Nous avons recueilli les données sur la population notamment le nombre de sujets inclus pour l'étude, l'âge moyen de la population incluse et/ou le stade de sévérité de la maladie des sujets inclus.

Nous avons rapporté le résultat statistique principal sous forme de gain, de « *mean difference* » (MD), « *standard mean difference* » (SMD), ou leurs équivalents traduisant les variations par rapport au score de base : « *empirical mean difference* » (EMD), « *standardized mean change score using raw score standardization* » (SMRC), « *weighted mean difference* » (WMD).

Si l'échelle de mesure principale était l'ADAS-cog, la déviation attendue devait être négative (un score ADAS-cog proche de zéro signifiant des capacités cognitives maintenues) ; si l'échelle de mesure était le MMSE ou l'association de 2 ou 3 échelles, la déviation attendue devait être positive (un score MMSE élevé reflétant des fonctions cognitives normales). Ces résultats étaient complétés par l'intervalle de confiance à 95 % et le test d'hétérogénéité lorsque ces résultats étaient disponibles.

3. Qualité des études incluses

Suivant les recommandations méthodologiques pour la rédaction d'une *umbrella review* (17), nous avons répondu aux questions suivantes pour évaluer la qualité des articles inclus :

- Q1 - la question posée dans l'article est claire et explicite,
- Q2 – les critères d'inclusion sont appropriés pour la question,
- Q3 – la stratégie de recherche est appropriée (critères PICO),
- Q4 – les sources de recherche sont adéquates,
- Q5 – les critères d'évaluation sont appropriés,
- Q6 – il a 2 ou plus évaluateurs,
- Q7 – les méthodes pour combiner les études sont appropriées,
- Q8 – les biais de publication ont été évalués,

- Q9 – les recommandations de bonne pratique soutiennent les données rapportées,
- Q10 – les directives pour les prochaines recherches sont appropriées.

Nous avons également rapporté pour chaque article l'échelle d'évaluation de la qualité des études incluses utilisée par les auteurs eux-mêmes.

4. Présentation des données

Les données ont été rassemblées sous forme de tableur. Elles ont été classées en fonction de l'intervention étudiée, puis par ordre décroissant en fonction de l'année de publication des articles correspondants.

RESULTATS

1. Diagramme de flux

Nous avons identifié 725 articles répondant aux critères de recherche : 486 d'entre eux ont été exclus d'après le titre et 151 exclus après lecture du résumé. Sur les 88 articles restants, 52 n'ont pas été retenus après lecture. Les causes d'exclusion de ces articles sont détaillées dans le diagramme de flux (**Figure 1**). Au total, 36 articles ont donc été analysés.

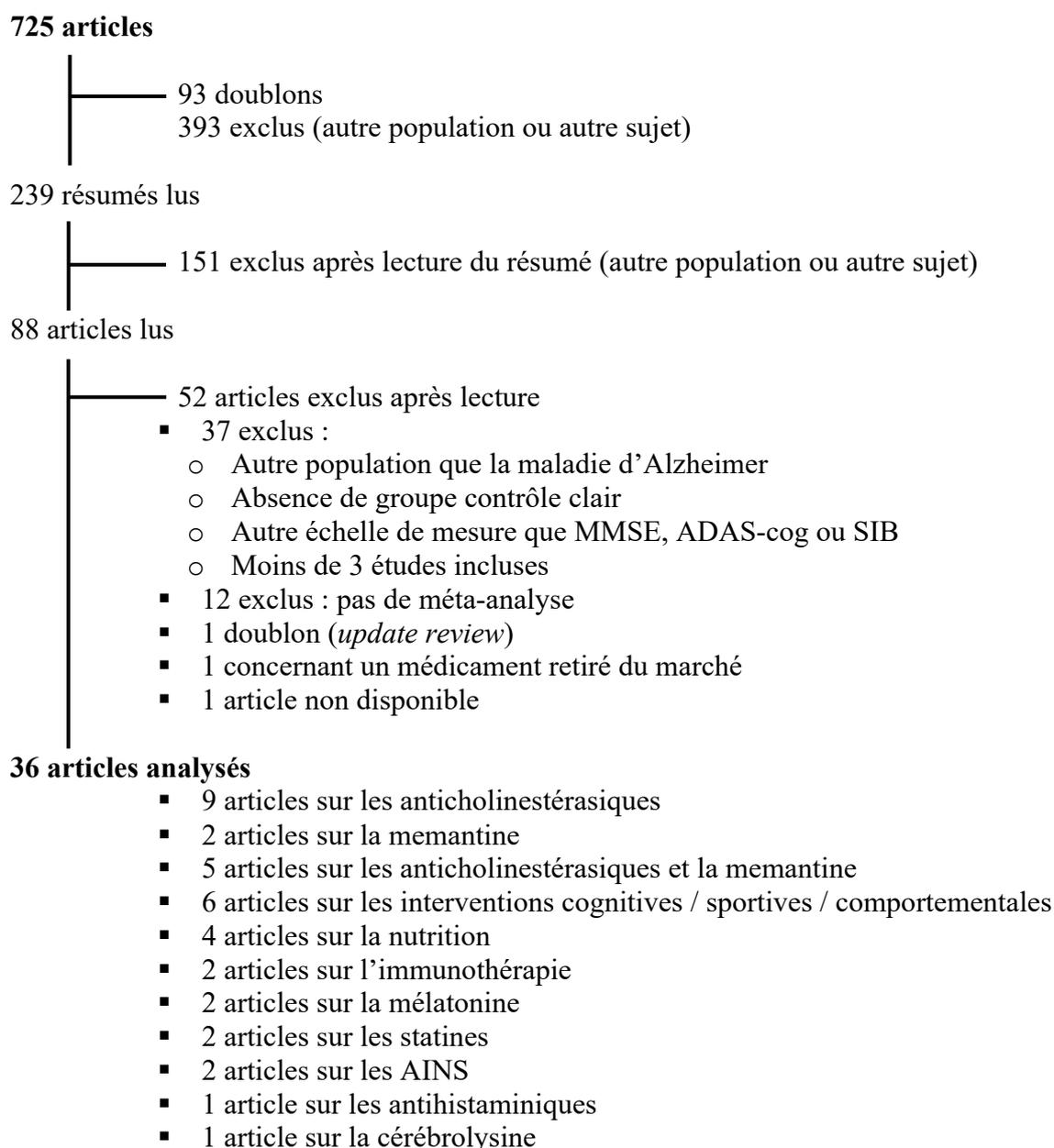


Figure 1 : Flow chart

2. Qualité des études incluses

Nous avons validé la qualité des 36 études par 10 questions. Sur ces 360 items, 329 étaient positifs (91,4 %) ; 16 études sur 36 (44,4 %) respectaient les 10 items (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Qualité des études incluses

	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Q8	Q9	Q10	Echelle d'évaluation utilisée
Blanco-Silvente et al 2018	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane collaboration
Birks et al 2018	O	O	O	O	O	N	O	NP	O	O	Cochrane collaboration tool
Liang et al 2018	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane collaboration
Tsoi et al 2018	O	O	O	O	O	O	O	NP	O	O	Cochrane
Knight et al 2018	O	O	NP	O	O	O	O	O	O	NP	Cochrane risk of bias
Tricco et al 2017	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane ROB tool
Kishi et al 2017	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane risk of bias
Abushouk et al 2017	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	Cochrane
Zhang et al 2017	O	O	O	O	O	NP	O	N	O	O	Cochrane
Blanco Silvente et al 2017	O	O	NP	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane collaboration
Karssemeijer et al 2017	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane collaboration tool
Folkerts et al 2017	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane collaboration tool
Munoz et al 2017	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	NP
Wang et al 2016	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	Cochrane risk of bias tool
Penninkilampi et al 2016	O	O	NP	O	O	O	NP	O	O	O	Jadad scale
Groot et al 2016	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane collaboration tool
Kobayashi et al 2015	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	NP
Onakpoya et al 2015	O	O	O	O	O	O	O	NA	O	O	Cochrane Collaboration risk of bias
Strohle et al 2015	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane collaboration tool
Kubo et al 2015	O	NP	NP	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane risk of bias
Liang et al 2015	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Jadad scale
Birks et al 2015	O	O	O	O	O	N	O	N	O	O	Cochrane Collaboration risk of bias
Huntley et al 2015	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	Cochrane
Miguel-Alvarez et al 2015	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane Collaboration risk of bias
Jiang et al 2014	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane Collaboration risk of bias
Gupta et al 2015	O	O	O	O	O	O	O	NP	O	O	NP
Tsoi et al 2015	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Cochrane collaboration tool
Xu et al 2015	O	O	NP	O	O	O	O	O	O	O	GRADE
McGuinness et al 2014	O	O	O	O	O	O	O	N	O	O	Cochrane Collaboration risk of bias
Yang et al 2014	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Jadad score + Cochrane collaboration
Tan et al 2014	O	O	O	O	O	NP	O	N	O	NP	GRADE
Xing et al 2014	O	O	O	O	O	O	O	O	O	O	Jadad scale
Matsunaga et al 2014	O	O	NP	O	O	O	O	NP	O	O	Cochrane risk of bias
DiSanto et al 2013	O	O	O	O	O	N	O	O	O	NP	Critères personnalisés
Raina et al 2008	O	O	O	O	O	O	O	NP	O	O	Jadad scale
Wei et al 2007	O	O	O	O	O	N	O	N	O	O	Jadad scale

O=OUI ; N=NON ; NP=Non Précisé ; NA=Non Applicable ; Q1 : la question posée dans l'article est claire et explicite, Q2 : les critères d'inclusion sont appropriés pour la question, Q3 : la stratégie de recherche est

appropriée (critères PICO), Q4 : les sources de recherche sont adéquates, Q5 : les critères d'évaluation sont appropriés, Q6 : il a 2 ou plus évaluateurs, Q7 : les méthodes pour combiner les études sont appropriées, Q8 : les biais de publication ont été évalués, Q9 : les recommandations de bonne pratique soutiennent les données rapportées, Q10 : les directives pour les prochaines recherches sont appropriées.

3. Résultats principaux : efficacité des thérapeutiques

1. Antagoniste des récepteurs de la NMDA : mémantine

Huit études rapportaient des résultats sur l'efficacité de la **mémantine** (18–25) (**Tableau 2**). Les échantillons d'étude étaient importants, rassemblant jusqu'à 4336 patients dans une méta-analyse (18). Les études duraient de 3 mois à 2 ans. Les résultats étaient statistiquement significatifs pour six études, avec des variables allant de 0,11 à 0,65 pour les variables positives, et allant de -1,29 à -1,02 pour les variations attendues sur l'ADAS-cog. Le taux d'hétérogénéité était faible, allant de 0 % à 38,1 % au maximum. Deux études n'ont pas retrouvé de différence significative entre la mémantine et le placebo (19,21) .

Tableau 2 : Efficacité de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer

Intervention	Référence article	Comparateur	Nb d'études incluses	Nb de sujets inclus	Age moyen / population	Durée moyenne de traitement	Echelle(s) utilisée(s)	Résultat principal	Intervalle de confiance 95 %	Hétérogénéité
Mémantine	Blanco Silvente 2018	placebo	16	4336	75,8	39 semaines	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMD = 0,15	(0,08 ; 0,22)	I²=24,3%
	Tsoi 2018	placebo	4	np	mild to moderate	12 à 104 semaines	MMSE	MD = 0,21	(-0,48 ; 0,91)	np
			4	np	mild to moderate	13 à 104 semaines	ADAS-cog	MD = 1,68	(-0,81 ; 4,17)	np
			7	np	moderate to severe	14 à 104 semaines	MMSE	MD = 0,08	(-1,74 ; 1,78)	np
			7	np	moderate to severe	15 à 104 semaines	ADAS-cog	MD = 3,02	(-9,30 ; 15,46)	np
	Knight 2018	placebo	4	np	75,9	3 mois	MMSE + ADAS-cog	0,65	(0,37 ; 0,94)	I ² =0%
			8	np	75,9	6 mois	MMSE + ADAS-cog	0,4	(0,05 ; 0,75)	I ² =19,7%
			3	np	75,9	12 mois	MMSE + ADAS-cog	0,41	(-0,44 ; 1,26)	I ² =0%
	Tricco 2017	placebo	6	1142	np	np	ADAS-cog	MD = -2,58	(-5,32 ; 0,19)	np
	Kishi 2017	placebo	10	3004	75,5 / toute sévérité	28,4 semaines	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMD = -0,24	(-0,34 ; -0,15)	I²=35%
			6	1393	np	np	MMSE	SMD = -0,85	(-1,18 ; -0,52)	I ² =0%
			4	1430	np	np	ADAS-cog	SMD = -1,02	(-1,66 ; -0,39)	I ² =0%
	Strohle 2015	placebo	11	3283	np	12 à 28 semaines	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMRC = 0,11	(0,08 ; 0,17)	np
	Tan 2014	placebo	2	873	74,5 / mild to moderate	24 semaines	ADAS-cog	MD = -1,29	(-2,30 ; -0,28)	I ² =1%
	Di Santo 2013	placebo	6	2261	mild to severe	np	MMSE	SMD = -0,21	(-0,30 ; -0,12)	I ² =38,1%

np = non précisé ; SMRC = Standardized Mean change score using Raw Score standardization ; les résultats en gras sont ceux significatifs au seuil de 5 %.

2. Anticholinestérasiques

Concernant le **donépézil**, nous avons synthétisé les résultats de 10 études de 2004 à 2008 (19–21,23–29) (**Tableau 3**). Toutes ces études ont montré des résultats statistiquement significatifs en faveur du donépézil contre placebo.

Les effets les plus importants étaient observés sur l'ADAS-cog, notamment dans l'étude de Tricco et al. (MD = -3,29 ; IC95% [-4,57 ; -1,99], n=3293, I² non précisé) et dans l'étude de Raina et al. (MD = -2,83 ; IC95% [-3,29 ; -2,37], n=4120, I²=0%).

Concernant le **galantamine**, nous avons également retrouvé 10 études (19–21,23–25,27–30) (**Tableau 4**). 8 études parmi elles retrouvaient des résultats significatifs en faveur du galantamine en comparaison du placebo. Ce traitement a été testé principalement sur des stades « débutants à modérés » de la maladie. L'effet le plus important était observé sur l'ADAS-cog dans l'étude de Tan et al. de 2014, pour un dosage journalier de 24 mg (MD = -3,03 ; IC95% [-3,66 ; -2,41], n= 1553, I² = 0%). L'étude de Tricco et al. retrouvait à la fois un résultat significatif sur l'ADAS-cog (MD = -2,13 ; IC95% [-3,91 ; -0,27], n = 2924, I²=np), et un résultat non significatif sur le MMSE (MD = 0,61 ; IC95% [-1,19 ; 2,38], n= 1809, I²=np). Les taux d'hétérogénéité étaient plutôt importants (de 64,7% à 93,8%).

Concernant la **rivastigmine**, 10 études rapportaient des résultats sur l'efficacité (19–21,23–25,27–29,31) (**Tableau 5**). L'étude de Tsoi et al. de 2018 montrait une différence significative avec le placebo sur le MMSE dans les stades « débutants à modérés » (MD = 1,08 ; IC95% [0,63 ; 1,53]), mais pas dans les stades « modérés à sévère ». L'étude de Tricco et al. de 2017 distinguait les comprimés oraux des dispositifs transdermiques : ces derniers montraient une différence significative par rapport au placebo sur le MMSE (MD = 2,02 ; IC 95% [0,02 ; 4,08], n=1028, I²=np), non retrouvé avec les comprimés oraux (MD = 0,86 ; IC95% [-0,55 ; 2,29], n=1791, I²=np). L'effet le plus important était retrouvé dans l'étude de Raina et al. (2008) sur l'ADAS-cog (MD = -3,91 ; IC95% [-5,48 ; -2,34], n=2834), mais avec une hétérogénéité importante (I²=90,8%).

Tableau 3 : Efficacité du donépézil dans la maladie d'Alzheimer

Intervention	Référence article	Comparateur	Nb d'études incluses	Nb de sujets inclus	Age moyen / population	Durée moyenne de traitement	Echelle(s) utilisée(s)	Résultat principal	Intervalle de confiance 95 %	Hétérogénéité	
Donépézil	Birks 2018	placebo	5	1130	np	24-26 semaines	ADAS-cog	MD = -2,67	(-3,31 ; -2,02)	np	
		placebo	7	1757	np	24-26 semaines	MMSE	MD = 1,05	(0,73 ; 1,37)	np	
	Tsoi 2018	placebo	21	np	mild to moderate	4-52 semaines	MMSE	MD = 0,64	(0,24 ; 1,04)	np	
		placebo	21	np	mild to moderate	np	ADAS-cog	MD = 1,91	(1,08 ; 2,76)	np	
		placebo	6	np	moderate to severe	np	MMSE	MD = 0,76	(-1,07 ; 2,60)	np	
	Knight 2018	3-5mg	placebo	17	np	np	3 mois	MMSE + ADAS-cog	1,15	(0,69 ; 1,61)	I ² =85 %
			placebo	10	np	np	6 mois	MMSE + ADAS-cog	1,52	(0,74 ; 2,30)	I ² =89,8%
		10mg	placebo	20	np	np	3 mois	MMSE + ADAS-cog	1,07	(0,91 ; 1,23)	I ² =0%
			placebo	17	np	np	6 mois	MMSE + ADAS-cog	1,13	(0,94 ; 1,33)	I ² =0%
	Tricco 2017	placebo	24	3740	np	np	np	MMSE	MD = 1,39	(0,53 ; 2,24)	np
			21	3293	np	np	np	ADAS-cog	MD = -3,29	(-4,57 ; -1,99)	np
	Blanco-Silvente 2017	placebo	27	5755	74,8	26 semaines	MMSE + ADAS-cog	SMD = 0,38	(0,230 ; 0,536)	np	
	Kobayashi 2015	placebo	7	np	72,2 / mild to moderate	12 à 24 semaines	ADAS-cog	SMD = -2,1	(-2,9 ; -1,3)	I ² =30,5 %	
	Strohle 2015	placebo	15	5009	np	12 à 26 semaines	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMRC = 0,25	(0,21 ; 0,29)	np	
	Tan 2014										
		5mg	placebo	3	1059	71,3 / mild to moderately severe	24 semaines	ADAS-cog	MD = -1,95	(-2,60 ; -1,29)	I ² =24%
		10mg	placebo	4	1147	72,43 / mild to severe	24 semaines	ADAS-cog	MD = -2,48	(-3,23 ; -1,73)	I ² =0%
Di Santo 2013	placebo	19	5067	mild to moderate	np	MMSE	SMD = -0,38	(-0,43 ; -0,33)	I ² =36,9%		
Raina 2008	placebo	10	4120	toute sévérité	np	ADAS-cog	WMD = -2,83	(-3,29 ; -2,37)	I ² =0%		
		14	5967	toute sévérité	np	MMSE	WMD = 1,14	(0,76 ; 1,53)	I ² =55,6%		

np = non précisé ; MD : Mean Difference ; SMD : Standard Mean Difference ; SMRC : Standardized Mean change score using Raw Score standardization ; WMD : Weighted Mean Difference ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; les résultats en gras sont ceux significatifs au seuil de 5 %.

Tableau 4 : Efficacité du galantamine dans la maladie d'Alzheimer

Intervention	Référence article	Comparateur	Nb d'études incluses	Nb de sujets inclus	Age moyen / population	Durée moyenne de traitement	Echelle(s) utilisée(s)	Résultat principal	Intervalle de confiance 95 %	Hétérogénéité
Galantamine	Tsoi 2018	placebo	13	np	mild to moderate	12 à 104 sem	MMSE	MD = 0,62	(0,01 ; 1,21)	np
		placebo	13	np	mild to moderate	12 à 104 sem	ADAS-cog	MD = 2,83	(1,87 ; 3,77)	Np
	Knight 2018	placebo	17	np	np	3 mois	MMSE + ADAS-cog	1,1	(0,83 ; 1,36)	I ² =75,1%
		placebo	11	np	np	6 mois	MMSE + ADAS-cog	1,39	(0,79 ; 2)	I ² =93,8%
	Tricco 2017	placebo	3	1809	np	np	MMSE	MD = 0,61	(-1,19 ; 2,38)	Np
				9	2924	np	np	ADAS-cog	MD = -2,13	(-3,91 ; -0,27)
	Blanco Silvente 2017	placebo	17	6390	74,8	26 semaines	MMSE + ADAS-cog	SMD = -0,087	(-0,319 ; 0,146)	np
	Kobayashi 2015	placebo	5	NP	75 / mild to moderate	12 à 26 semaines	ADAS-cog	EMD = -3,1	(-3,9 ; -2,2)	I ² =0%
	Strohle 2015	placebo	8	4004	np	13 à 26 semaines	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMRC = 0,28	(0,25 ; 0,31)	np
	Jiang 2014	placebo	11	3148	74,81	8 à 28 semaines	ADAS-cog	MD = -2,95	(-3,32 ; -2,57)	I ² =12%
				4	224	np	8 à 28 semaines	MMSE	MD = 2,50	(0,86 ; 4,15)
	Tan 2014	placebo	3	1553	75,3 / mild to severe	24 semaines	ADAS-cog	MD = -3,03	(-3,66 ; -2,41)	I ² =0%
	Di Santo 2013	placebo	8	4118	mild to moderate	np	MMSE	SMD = -0,46	(-0,52 ; -0,41)	I ² =64,7%
Raina 2008	placebo	8	7617	mild to moderate	np	ADAS-cog	WMD = -2,46	(-3,47 ; -1,44)	I ² =75,2%	

np = non précisé ; MD : Mean Difference ; SMD : Standard Mean Difference ; EMD : Empirical Mean Difference ; SMRC : Standardized Mean change score using Raw Score standardization ; WMD : Weighted Mean Difference ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; les résultats en gras sont ceux significatifs au seuil de 5 %.

Tableau 5 : Efficacité de la rivastigmine dans la maladie d'Alzheimer

Intervention	Référence article	Comparateur	Nb d'études incluses	Nb de sujets inclus	Age moyen / population	Durée moyenne de traitement	Echelle(s) utilisée(s)	Résultat principal	Intervalle de confiance 95 %	Hétérogénéité	
Rivastigmine	Tsoi 2018	placebo	7	np	mild to moderate	12 à 26 semaines	MMSE	MD = 1,08	(0,63 ; 1,53)	np	
		placebo	7	np	mild to moderate	12 à 26 semaines	ADAS-cog	MD = 1,90	(0,74 ; 3,07)	np	
		placebo	2	np	moderate to severe	12 à 26 semaines	MMSE	MD = 0,10	(-1,22 ; 3,80)	np	
		placebo	2	np	moderate to severe	12 à 26 semaines	ADAS-cog	MD = -2,93	(-7,93 ; 2,01)	np	
		Knight 2018	placebo	6	np	np	3 mois	MMSE + ADAS-cog	0,98	(0,32 ; 1,63)	I²=68,4%
			placebo	14	np	np	6 mois	MMSE + ADAS-cog	0,69	(0,43 ; 0,95)	I²=59,1%
		Tricco 2017									
		oral	placebo	6	1791	np	np	MMSE	MD = 0,86	(-0,55 ; 2,29)	np
			placebo	6	2016	np	np	ADAS-cog	MD = -1,47	(-3,62 ; 0,60)	np
		transdermique	placebo	7	1028	np	np	MMSE	MD = 2,02	(0,02 ; 4,08)	np
			placebo	2	1076	np	np	ADAS-cog	MD = -2,52	(-6,14 ; 1,01)	np
		Blanco-Silvente 2017	placebo	17	4100	74,8	26 semaines	MMSE + ADAS-cog	SMD = 0,079	(-0,166 ; 0,323)	np
		Kobayashi 2015	placebo	6	NP	73,05 / mild to moderate	18 à 28 semaines	ADAS-cog	EMD = -2,2	(-3,0 ; -1,5)	I²=63,8%
		Strohle 2015	placebo	6	3813	np	13 à 16 semaines	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMRC = 0,18	(0,14 ; 0,23)	np
	Birks 2015	placebo	6	3232	75 / mild to moderate	26 semaines	ADAS-cog	MD = -1,79	(-2,21 ; -1,37)	np	
			6	3205	75 / mild to moderate	26 semaines	MMSE	MD = 0,74	(0,52 ; 0,97)	np	
	Tan 2014	placebo	3	1530	72,3 / mild to moderate	24-26 semaines	ADAS-cog	MD = -2,01	(-2,69 ; -1,32)	I²=39%	
	Di Santo 2013	placebo	7	4330	mild to moderate	np	MMSE	SMD = -0,30	(-0,35 ; -0,25)	I²=80,2%	
	Raina 2008	placebo	4	2834	toute sévérité		ADAS-cog	WMD = -3,91	(-5,48 ; -2,34)	I²=90,8%	

np = non précisé ; MD : Mean Difference ; SMD : Standard Mean Difference ; EMD : Empirical Mean Difference ; SMRC : Standardized Mean change score using Raw Score standardization ; WMD : Weighted Mean Difference ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; les résultats en gras sont ceux significatifs au seuil de 5 %.

Quatre études rassemblaient des résultats sur tous anticholinestérasiques confondus (20,23,27,32) (**Tableau 6**). L'étude de Knight et al. de 2018 retrouvait des résultats significatifs, que ce soit à 3, 6 ou 12 mois, mais avec un effet modéré (MD proche de 1 point) et des taux d'hétérogénéité importants (entre 68,2 et 79%). L'étude la plus large de Ströhle et al. de 2015 rassemble les résultats de 45 études avec 18 434 patients inclus. Les résultats étaient statistiquement significatifs pour les anticholinestérasiques contre placebo avec un effet très modéré SMRC = 0,23 (IC95% [0,20 ; 0,26]) et une forte hétérogénéité ($I^2=72,1\%$).

L'association mémantine et anticholinestérasiques a également été étudiée et rapportée ici dans 3 études (21,22,33). Une seule étude de 2017 retrouvait des résultats statistiquement significatifs en faveur de l'association contre placebo (MD = 2,59 ; IC95% [0,12 ; 4,98]), mais n'incluait que 25 sujets de 4 études différentes. Les études plus larges comparant l'association contre un traitement anticholinestérasique seul ou contre placebo ne montrait pas de différence significative (**Tableau 6**).

Tableau 6 : Études d'efficacité sur les anticholinestérasiques (tous confondus) et l'association mémantine + anticholinestérasique dans la maladie d'Alzheimer

Intervention	Référence article	Comparateur	Nb d'études incluses	Nb de sujets inclus	Age moyen / population	Durée moyenne de traitement	Echelle(s) utilisée(s)	Résultat principal	Intervalle de confiance 95 %	Hétérogénéité
Anticholinestérasiques	Knight 2018	placebo	42	np	73,8	3 mois	MMSE + ADAS-cog	1,08	(0,92 ; 1,23)	I²=68,2%
			38	np	73,8	6 mois	MMSE + ADAS-cog	1	(0,83 ; 1,16)	I²=69,9%
			4	np	73,8	12 mois	MMSE + ADAS-cog	1,1	(0,48 ; 1,72)	I²=79%
	Blanco-Silvente 2017	placebo	41	12012	74,5	26 semaines	MMSE + ADAS-cog	SMD = 0,38	(0,28 ; 0,47)	I ² =41,1%
	Tsoi 2016	placebo 6 mois puis traitement	5	1128	76	12 mois	ADAS-cog	MD = -0,49	(-1,67 ; 0,69)	I ² =97%
Strohle 2015	placebo	45	18434	np	np	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMCR = 0,23	(0,20 ; 0,26)	I²=72,1%	
Mémantine + anticholinestérasiques	Tricco 2017	placebo	4	25	np	np	MMSE	MD = 2,59	(0,12 ; 4,98)	np
	Kishi 2017	anticholinestérasique seul	14	3402	76,5 / toute sévérité	29,4 semaines	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMD = -0,11	(-0,22 ; 0,01)	I ² =56%
			8	1269	np	np	MMSE	SMD = -0,32	(-1,06 ; 0,29)	I ² =50%
			7	1129	np	np	ADAS-cog	SMD = 0,11	(-0,30 ; 0,52)	I ² =3%
	Matsunaga 2014	placebo ou anticholinestérasique seul	6	2027	76 ans	27 semaines	MMSE + ADAS-cog + SIB	SMD = -0,13	(-0,26 ; 0,01)	I ² =52%

np = non précisé ; MD : *Mean Difference* ; SMD : *Standard Mean Difference* ; MMSE : *Mini-Mental State Examination* ; les résultats en gras sont ceux significatifs au seuil de 5 %.

3. Autres thérapeutiques médicamenteuses

Deux études incluses traitaient de l'**immunothérapie**. L'étude menée par Penninkilampi de 2016 (34) synthétisait les données de plusieurs études portant sur différentes immunothérapies anti-béta-amyloïde (bapineuzumab, solanezumab, AN 1792), tandis que l'étude de 2017 menée par Abushouk (35) se concentrait sur le bapineuzumab. Ces deux méta-analyses n'ont pas montré de différence statistiquement significative contre placebo concernant l'efficacité sur les échelles de cognition, avec des risques d'effets secondaires surajoutés.

Les deux études rapportant les effets de la **mélatonine** (36,37) n'ont pas montré d'efficacité significative sur la cognition comparativement au placebo.

Les deux méta-analyses rassemblant les données d'efficacité concernant les **statines** n'ont pas permis de mettre en évidence de différence significative entre le traitement par statines et le placebo (38,39).

Deux articles de 2015 n'ont pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les **anti-inflammatoires** et le placebo, malgré de grands échantillons, et un suivi allant jusque 18 mois (40,41).

La revue de 2015 réunissant les résultats de 3 méta-analyses ne permettaient pas de mettre en évidence une différence significative entre les **anti-histaminiques** et le placebo (42).

Une revue de 2007 étudiait l'effet de la **cérébrolysine** contre placebo (43). Les résultats étaient statistiquement significatifs sur le MMSE, mais pas sur l'ADAS-cog, sans précision sur l'hétérogénéité, et avec peu d'études incluses (4 études réunissant 494 patients).

Ces résultats sont résumés dans le **Tableau 7**.

Tableau 7 : Études d'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses hors anticholinestérasiques et mémantine dans la maladie d'Alzheimer

Thérapeutique	Référence article	Comparateur	Nb d'étude incluse	Nb de sujets inclus	Age moyen / population	Durée moyenne de traitement	Echelle(s) utilisée(s)	Résultat principal	Intervalle de confiance 95 %	Hétérogénéité
Immunothérapie	Abushouk 2017	placebo	4	2459	mild to moderate	np	ADAS-cog	MD=0,14	(-0,72;0,99)	I ² =25 %
			5	2267	mild to moderate	np	MMSE	MD= 0,08	(-0,31;0,47)	I ² =0 %
	Penninkilampi 2016	placebo	4	4628	72,7	65-78semaines	ADAS-cog	MD = -0,30	(-1,13 ; 0,53)	I ² =99,6%
			3	3588	72,7	65-78semaines	MMSE	MD = 0,44	(0,07 ; 0,81)	I ² =99,5%
Mélatonine	Wang 2016	placebo	4	220	np	2 à 24 semaines	MMSE	SMD = 0,33	(-0,06;0,73)	I ² =38%
			2	93	np	3 à 24 semaines	ADAS-cog	SMD=-0,25	(-0,70;0,21)	I ² =0%
	Xu 2015	placebo	7	455	np	2 à 24 semaines	MMSE	MD = 0,06	(-0,55 ; 0,67)	I ² =0%
Statines	Liang 2015	placebo	4	1044	73	26 semaines à 1 an	MMSE	MD=-0,91	(-2,10;0,29)	I ² =80%
					73	27 semaines à 1 an	ADAS-cog	MD=-1,01	(-2,84;0,81)	I ² =53%
	McGuinness 2014	placebo	4	1127	68-78 ans	6 à 18mois	MMSE	MD= -0,32	(-0,71;0,06)	I ² =81%
			4	1110		6 à 18mois	ADAS-cog	MD=-0,26	(-1,05;0,52)	I ² =62%
AINS	Miguel-Alvarez 2015	placebo	4	1442	73,45	2,5 à 18 mois	MMSE	PE=0,35	(-0,34 ; 1,04)	I ² =15,6%
			7	2097	73,83	2,5 à 18 mois	ADAS-cog	PE=-0,24	(-1,04;0,57)	I ² =4,4%
	Gupta 2015	placebo	6	411	np	np	ADAS-cog	MD = 3,17	(-0,70 ; 7,04)	I ² =77,1%
			5	1712	np	np	MMSE	MD = 1,39	(0,32 ; 2,46)	I ² =94,2%
Anti-histaminiques	Kubo 2015	placebo	3	392	probable AD	4 à 16 semaines	MMSE	SMD=0,05	(-0,19;0,28)	I ² =27%
Cérébrolysine	Wei 2007	placebo	3	NP	mild to moderate	4 à 12 semaines	MMSE	MD = -0,78	(-1,39 ; -0,17)	np
			4	494	mild to moderate	4 à 12 semaines	ADAS-cog	MD = -2,01	(-4,03;0,01)	np

np = non précisé ; MD : *Mean Difference* ; SMD : *Standard Mean Difference* ; MMSE : *Mini-Mental State Examination* ; PE : pooled effect ; le résultat en gras est celui significatif au seuil de 5 %.

4. Interventions cognitives, physiques et/ou nutritives

Quatre études ont étudié les effets de l'**activité physique** sur la cognition (**Tableau 8**). Parmi elles, trois étudiaient l'activité physique seule (23,44,45), et une étude combinait activité physique et stimulation cognitive (46). Les activités physiques étudiées étaient très variées : marche quotidienne, cours mené par un kinésithérapeute, séances d'aérobic ou autre cours de fitness, bowling, etc. Toutes ces études montraient un effet statistiquement significatif et cliniquement modéré sur la cognition, en comparaison avec un groupe contrôle actif ou passif (SMD allant de 0,36 à 2,1). Les taux d'hétérogénéité étaient importants (autour de 61%).

Trois études ont rapporté des résultats sur les **interventions cognitives** testées dans l'Alzheimer. L'étude de Liang et al. (44) se concentrait sur la **musicothérapie et les activités menées sur ordinateur**. Les résultats ne montraient pas d'amélioration significative du MMSE.

L'étude de Folkerts et al. (47) proposaient des exercices variés, allant des **exercices sur papier ou ordinateur, des tests d'orientation ou de réminiscence**, avec un effet modérément positif, comparé soit à un groupe contrôle actif (SMD = 0,55 ; IC95% [0,22 ; 0,89], I²=50%) ou à un groupe contrôle passif (SMD = 0,47 ; IC95% [0,27 ; 0,67], I²=40%).

L'étude de Huntley et al (48) différenciait les **exercices d'entraînement cognitif** (centré sur une tâche particulière visant à améliorer une fonction cognitive particulière), et la **stimulation cognitive** (exercices variées stimulant l'individu de manière global et donc les fonctions cognitives globales). On observait à six mois une amélioration sur le MMSE concernant la stimulation cognitive, que ce soit comparativement à un groupe contrôle actif (gain = 0,35, IC95% [0,06 ; 0,64], I²=0%) ou un groupe contrôle passif (gain = 0,51, IC95% [0,35 ; 0,66], I²=24,9%). On ne notait pas de modification concernant les exercices d'entraînement cognitif, seuls ou combinés avec la stimulation cognitive.

La combinaison **exercice physique et stimulation cognitive** montraient également une amélioration sur le MMSE (SMD = 0,36 ; IC95% [0,12 ; 0,60]) (46).

Six études ont étudié l'effet d'un **support nutritionnel** unique (vitamine B, omega 3, acide folique, ginkgo biloba, huperzine A) (49–52), ou multiple (complexe polymérique, anti oxydant composite) (44,53). Une différence statistiquement significative a été retrouvée uniquement pour l'huperzine A, anticholinestérasique naturel, sur l'ADAS cog (MD = 2,78 ; IC95% [1,83 ; 3,74]), mais avec un taux d'hétérogénéité important (I²= 87%).

Tableau 8 : Études d'efficacité des thérapeutiques non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer

Intervention	Référence article	Comparateur	Nb d'études incluses	Nb de sujets inclus	Age moyen / population	Durée moyenne de traitement	Echelle(s) utilisée(s)	Résultat principal	Intervalle de confiance 95 %	Hétérogénéité
activité physique	Liang 2018	groupe contrôle	4	np	AD+MCI	np	MMSE	MD = 2,1	(0,44 ; 3,8)	I²=61,3%
	Groot 2016	pas d'activité physique	6	210	77,4	6 à 24 semaines	MMSE	SMD = 0,38	(0,09 ; 0,66)	np
	Strohle 2015	pas d'activité physique	4	119	AD + MCI	12 à 24 semaines	MMSE	SMRC = 0,83	(0,59 ; 1,07)	I²=61,6 %
combinaison activité physique et intervention cognitive	Karssemeijer 2017	groupe actif ou passif	5	271	72,1	2 à 12 mois	MMSE et / ou ADAS - cog	SMD = 0,36	(0,12 ; 0,60)	np
musicothérapie	Liang 2018	groupe contrôle	3	np	AD+MCI	np	MMSE	MD = 1	(-2,3 ; 4,3)	I ² =47,6%
exercices sur ordinateur	Liang 2018	groupe contrôle	4	np	AD+MCI	np	MMSE	MD = 0,97	(-1,4 ; 3,4)	I ² =0%
intervention cognitive	Folkerts 2017	groupe contrôle non actif	7	407	LTC	3 sem à 1 an	MMSE / ADAS-cog	SMD = 0,47	(0,27 ; 0,67)	I²=40%
		groupe contrôle actif	5	158	LTC	4 sem à 1 an	MMSE / RCP / ACE	SMD = 0,55	(0,22 ; 0,89)	I²=50%
entraînement cognitif	Huntley 2015	groupe contrôle actif	3	87	np	6 mois	MMSE	0,22	(-0,745 ; 1,180)	I ² =6,9%
stimulation cognitive	Huntley 2015	groupe contrôle actif	3	191	np	6 mois	MMSE	0,35	(0,06 ; 0,64)	I²=0%
		groupe contrôle non actif	17	1010	np	6 mois	MMSE	0,51	(0,35 ; 0,66)	I²=24,9%
stimulation + entraînement cognitif	Huntley 2015	groupe contrôle actif	3	84	np	6 mois	MMSE	0,253	(-0,179; 0,686)	I ² =0%
		groupe contrôle non actif	3	68	np	6 mois	MMSE	0,447	(-0,568 ; 1,462)	I ² =73,8%
thérapie nutritionnelle	Liang 2018	groupe contrôle	4	np	AD + MCI	np	MMSE	MD = -0,13	(-2,1 ; 1,9)	I ² =0%
Vitamine B et acide folique	Zhang 2017	placebo	4	679	moderate	6 à 18 mois	MMSE	MD=0,027	(-0,518 ; 0,573)	I ² =0%
Anti-oxydant	Munoz 2017	placebo ou contrôle	7	574	np	6 mois à 4 ans	MMSE	WMD = -0	(-0,85 ; 0,84)	I ² =46%
Composite anti oxydant	Munoz 2017	placebo ou contrôle	3	234	74,01	4 mois à 2 ans	MMSE	WMD = 0,10	(-2,34 ; 2,54)	I ² =81%
Vitamine B	Munoz 2017	placebo ou contrôle	3	521	75,85	6 à 18 mois	MMSE	WMD = 0,52	(-0,05 ; 1,09)	I ² =0%
Omega 3	Munoz 2017	placebo ou contrôle	4	627	74,98	6 à 18 mois	MMSE	WMD = -0	(-0,62 ; 0,62)	I ² =0%
Polymeric formula	Munoz 2017	placebo ou contrôle	2	237	75,15	3 à 6 mois	MMSE	WMD = 0,33	(-0,53 ; 1,19)	I ² =0%
Proline-rich polypeptide	Munoz 2017	placebo ou contrôle	2	136	70,93	3 à 12 mois	MMSE	WMD = 6,93	(-3,04 ; 16,89)	I ² =98%
Souvenaid	Onakpoya 2015	placebo	2	727	mild to moderate	12 à 24 semaines	ADAS-cog	MD = 0,08	(-0,71 ; 0,88)	I ² =0%
Gingko Biloba	Yang 2014	placebo	3	1062	np	24-26 semaines	ADAS-cog	SMD = -0,78	(-1,79 ; 0,23)	I ² =97%
Huperzine A	Xing 2014	placebo	8	733	tous stades	8 à 24 semaines	MMSE	MD = 2,79	(1,83 ; 3,74)	I²=87%

np = non précisé ; MD : Mean Difference ; SMD : Standard Mean Difference ; SMRC : Standardized Mean change score using Raw Score standardization ; WMD : Weighted Mean Difference ; MMSE : Mini-Mental State Examination ; les résultats en gras sont ceux significatifs au seuil de 5 %.

DISCUSSION

1. Résultats principaux

Sur les 36 articles inclus dans cette *umbrella review*, 16 articles concernaient les anticholinestérasiques et la mémantine, traitements symptomatiques médicamenteux de la maladie d'Alzheimer. Des résultats statistiquement significatifs ont été retrouvés pour tous ces traitements contre placebo. La taille de l'effet pour la mémantine était modéré (entre 0,21 et 0,85 sur le MMSE, aux environs de 1 point sur l'ADAS-cog). La taille de l'effet pour les anticholinestérasiques semble plus importante mais reste modérée (environ 1 point sur le MMSE, entre 2 et 3 points sur l'ADAS-cog). Cliniquement, cela se traduit par une différence du score MMSE d'un point à 12 mois de traitement (*versus* placebo), dans le cadre d'un déclin supposé dans la maladie d'Alzheimer d'environ 4 points par an (20). L'association entre mémantine et anticholinestérasique ne semble pas plus efficace.

Parmi les autres thérapeutiques médicamenteuses testées dans l'Alzheimer et relevées dans cette étude, seule la cérébrolysine semble montrer une efficacité contre placebo sur le MMSE. Ce mélange de peptides et d'acide aminés de bas poids moléculaire issu du tissu cérébral du porc pourrait avoir des propriétés neuroprotectrices et neurotrophiques. Mais ce résultat statistiquement significatif est obtenu uniquement sur le MMSE et pour quatre études ; par ailleurs, il s'agit d'un effet cliniquement faible (inférieur à 1 point sur le MMSE).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les statines, les anti-histaminiques et l'immunothérapie n'ont pas montré d'efficacité sur le déclin cognitif chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ces thérapeutiques ont été testées dans l'hypothèse d'agir sur une étape de la cascade amyloïde. Leur action ciblée ne semble pas suffisante pour ralentir l'évolution de la maladie. La mélatonine a démontré une efficacité sur les troubles du sommeil et sur le temps de sommeil, sans effet positif sur les troubles cognitifs.

Concernant les thérapeutiques non médicamenteuses, l'activité physique semble avoir un effet positif sur la mémoire et ralentir le déclin cognitif. La taille de l'effet reste modérée, avec une différence maximale de 2 points sur le MMSE *versus* l'absence d'activité physique. Les interventions physiques proposées étaient variées, individuelles ou en groupes, et non codifiées

pour le moment. Cet effet positif proviendrait notamment du pouvoir de néo-vascularisation, de neurogenèse et de diminution de l'inflammation procuré par l'activité physique. Parmi les interventions cognitives, la stimulation cognitive globale semble également avoir un effet modérément positif. Les interventions plus ciblées n'ont pas montré d'efficacité. Les interventions nutritives ne semblent pas avoir d'impact sur l'évolution de la maladie.

2. Comparaison aux données actuelles

La décision de déremboursement des médicaments anticholinestérasiques et de la mémantine a été en partie motivée par l'efficacité clinique limitée de ces thérapeutiques, que nous retrouvons effectivement dans notre étude.

Par ailleurs, le risque d'effets secondaires a été également rapporté comme facteur de décision du déremboursement. Nous n'avons pas relevé ici les critères de tolérance de ces médicaments ; néanmoins, plusieurs études incluses rapportaient des données concernant la tolérance et les effets secondaires rapportés, principalement gastro-intestinaux (nausées, vomissements, douleurs abdominales, anorexie, etc.), mais aussi céphalées et asthénie.

L'efficacité des anticholinestérasiques a été testée dans d'autres types de troubles neurocognitifs, notamment vasculaires (54,55). Ces études trouvaient des résultats équivalents aux études incluant des patients atteints de maladie d'Alzheimer, à savoir une efficacité statistiquement significative mais modérée de ces traitements. Par exemple dans l'étude de Chen de 2016, on retrouvait une différence de -1,4 point sur l'ADAS-cog pour le donépézil (IC95% [-2.410 ; -0.369], $p = 0,008$), une différence de -2,2 point pour la galantamine (IC95% [-3,2 ; -1,1], $p < 0.001$), mais pas de différence significative sur le MMSE. L'étude de Kavirajan de 2007 faisait état d'une différence peu significative entre les groupes, par contre une augmentation du risque d'effets secondaires dans le groupe traité (54,55).

Les conclusions concernant leur utilisation dans les stades pré-cliniques de la maladie sont divergentes. Certaines études ne retrouvent pas d'efficacité de ces traitements pour ralentir l'évolution vers la maladie d'Alzheimer, avec par contre une augmentation du risque d'effets secondaires (56,57), tandis qu'une autre affirme que les anticholinestérasiques réduirait le risque d'évolution vers le stade clinique d'environ 25% (58). Leur utilisation dans ces stades précoces ne fait pas partie des recommandations internationales.

Une précédente *umbrella review* s'était focalisée sur les anticholinestérasiques et sur les anti-inflammatoires (59). Les résultats étaient concordants avec les nôtres.

3. Forces et limites

A notre connaissance, il s'agit de la première *umbrella review* ayant inclus à la fois des interventions médicamenteuses et non médicamenteuses testées dans la maladie d'Alzheimer. Une autre revue parapluie s'était quant à elle concentrée sur les facteurs de risque de la maladie (4).

L'*umbrella review* est une approche scientifique récente, avec une méthodologie bien codifiée. Compte tenu du nombre important de méta-analyses publiées à l'heure actuelle sur le sujet, cette méthodologie a l'intérêt d'apporter une bonne vue d'ensemble sur une thématique donnée, pour aider aux prises de décision dans le système de soins. Afin d'assurer la qualité intrinsèque de notre revue, nous avons suivi le protocole établi par l'équipe du *Joanna Bridges Institute* en 2015.

Notre *umbrella review* comporte plusieurs limites.

Avec notre équation de recherche, nous avons pu omettre certaines études ; néanmoins, nous avons choisi des termes très généraux afin d'éviter ce biais de sélection. Nous avons utilisé une seule base de données (MEDLINE), ce qui a également pu favoriser un biais de sélection ; toutefois, ce biais de sélection par l'indexation MEDLINE est probablement non différentiel ou en faveur d'une sélection d'articles plus qualitatifs.

L'*umbrella review* ne permet l'étude que de thérapeutiques ayant fait l'objet de revues de littérature et méta-analyses.

L'extraction des données a été réalisée par un seul auteur, ce qui a pu entraîner un biais de classement des articles ; pour limiter ce biais, tous les cas douteux ont été revus avec le directeur de thèse.

Nous avons choisi de relever les critères d'efficacité en fonction de trois échelles d'évaluation cognitive que sont le MMSE, l'ADAS-cog et le SIB. Ce ne sont pas les seules échelles existantes, cependant elles restent le(s) critère(s) de jugement privilégié(s) pour l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques (60). Ces échelles ont pourtant été critiquées à plusieurs reprises : effet « sol » et effet « plafond » pour le MMSE (20), non représentation de certaines fonctions cognitives ou exécutives (48), manque de sensibilité du MMSE (49), test développé pour le diagnostic avec une sensibilité qui change peu au cours de l'évolution de la maladie (46). De nombreuses autres échelles peuvent être utilisées pour l'évaluation globale du patient atteint de la maladie d'Alzheimer : échelle d'activités de la vie quotidienne « *Activity of Daily Living* »

(ADL), échelle d'activités instrumentale de la vie quotidienne « *Instrumental Activity of Daily Living* » (IADL), échelle de qualité de vie « *Quality of Life* » (QoL), inventaire neuropsychiatrique « *Neuropsychiatric Inventory* » (NPI) pour les troubles du comportement, etc. Dans la recherche, le MMSE reste le *gold standard* dans l'évaluation de l'efficacité des thérapeutiques et une échelle diagnostique efficace pour la maladie d'Alzheimer (61).

Nous avons étudié l'efficacité sur les tests neuropsychologiques ; néanmoins, d'autres critères de jugement auraient pu être étudiés : maintien de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne, maintien à domicile, troubles du comportement, etc.

Enfin, comme pour toute revue, l'*umbrella review* dépend de la qualité des articles analysés ; celle-ci a été vérifiée et validée (91 % d'items positifs à travers 10 questions posées sur les 36 articles).

4. Implications cliniques et en recherche

A l'heure actuelle, les thérapeutiques médicamenteuses ne font plus partie des recommandations de la prise en charge de la maladie Alzheimer en France (62).

La Haute autorité de santé en France a publié en 2018 un « guide parcours de soin des patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée ». Son objectif est de « proposer aux professionnels des repères précis et des outils pour la mise en œuvre de soins et d'aides adaptés dès les premiers signes de la maladie (traitement non médicamenteux) pour améliorer la prise en charge et maintenir le niveau d'autonomie et de bien être notamment au domicile » (16). Le guide évoque des « thérapies comportementales et adaptatives », précise que les anticholinestérasiques et la mémantine conservent l'AMM et peuvent être prescrits, après une bonne évaluation de la balance bénéfice-risque. Notre *umbrella review* montre des résultats cliniquement limités des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses quant aux résultats aux tests neuropsychologiques. Comme dit plus haut, la maladie d'Alzheimer ne se résume pas à ces tests, et les thérapies non médicamenteuses peuvent avoir un rôle dans la gestion de l'humeur ou des troubles du comportement (63,64).

Le guide de la Haute autorité de santé cite l'activité physique comme devant être encouragée, sans apporter de précision quant à la quantité ou le type d'activité. L'Organisation Mondiale de la Santé recommande aux personnes de plus de 65 ans de pratiquer une activité physique d'intensité modérée durant 150 minutes par semaine, ou une activité physique vigoureuse de 75 minutes par semaine avec des exercices de renforcement musculaire (65).

Enfin, en recherche, la détection précoce des signes de la maladie a un rôle important : la faible efficacité clinique des thérapeutiques actuelles pourrait être expliquée par leur initiation trop tardive dans l'évolution de la maladie, le processus de détérioration cérébrale débutant une quinzaine d'années avant les premiers signes cliniques. Le développement de nouvelles thérapeutiques se centre donc sur le stade pré-clinique, et les scientifiques sont à la recherche de nouveaux facteurs associés (et facteurs de risque) et de potentiels bio-marqueurs sanguins, témoins précoces de la maladie, qui pourraient permettre un dépistage. A l'heure actuelle, plusieurs molécules sont en phase I ou II d'essais thérapeutiques (66).

CONCLUSION

La prévalence importante de la maladie d'Alzheimer associée au vieillissement de la population en fait un enjeu de santé publique mondiale majeur. La prise en charge thérapeutique de cette pathologie a évolué ces dernières années. L'approche médicamenteuse apparaît désormais en second plan. En l'absence de traitement étiologique, et devant la faible efficacité des traitements symptomatiques proposés jusqu'à maintenant, la prise en charge de ces patients s'articule désormais autour de thérapies comportementales et/ou cognitives. Leur objectif est de ralentir la perte d'autonomie et de favoriser le bien-être du patient et de son entourage.

Leur efficacité reste cependant encore limitée. L'activité physique semble avoir un intérêt dans le ralentissement du déclin cognitif, et se présente comme une alternative facile à mettre en œuvre, qui peut être adaptée à chaque personne en fonction de ses antécédents et ses capacités. Des études complémentaires pourraient être menées sur l'intérêt, la faisabilité et l'efficacité de cette approche.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. 2018 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement*. 2018 Mar 1;14(3):367–429.
2. Rochoy M, Chazard E, Bordet R. Épidémiologie des troubles neurocognitifs en France. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2019;8.
3. Tsartsalis S, Xekardaki A, Hof PR, Kövari E, Bouras C. Early Alzheimer-type lesions in cognitively normal subjects. *Neurobiol Aging*. 2018;62:34–44.
4. Bellou V, Belbasis L, Tzoulaki I, Middleton LT, Ioannidis JPA, Evangelou E. Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Alzheimers Dement*. 2017 Apr 1;13(4):406–18.
5. Dos Santos Picanco LC, Ozela PF, de Fatima de Brito Brito M, Pinheiro AA, Padilha EC, Braga FS, et al. Alzheimer's Disease: A Review from the Pathophysiology to Diagnosis, New Perspectives for Pharmacological Treatment. *Curr Med Chem*. 2018;25(26):3141–59.
6. Rochoy M, Rivas V, Chazard E, Decarpentry E, Saudemont G, Hazard P-A, et al. Factors Associated with Alzheimer's Disease: An Overview of Reviews. *J Prev Alzheimers Dis*. 2019;6(2):121–34.
7. World Health Organization. ICD-11 - Mortality and Morbidity Statistics. Available from: <http://id.who.int/icd/entity/546689346>
8. American Psychiatric Association. DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Elsevier Masson; 2015. 1275 p.
9. 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 Jul;34(7):939–44.
10. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurol*. 2007 Aug;6(8):734–46.
11. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. 2011 Dec. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1148883/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-diagnostic-et-prise-en-charge
12. Krolak-Salmon P, Letrilliart L, Ceccaldi M, Andrieu S, Guérin O, Dubois B, et al. [Towards a national strategy on the diagnosis of neurocognitive disorders. A shared approach among the French National College of General Practitioners and specialists of neurocognitive disorders]. *Presse Med*. 2018 Jan;47(1):75–83.
13. DGOS. La maladie d'Alzheimer. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2015. Available from: <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/maladies/maladies->

neurodegeneratives/article/la-maladie-d-alzheimer

14. Haute Autorité de Santé - Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale
15. Médicaments de la maladie d'Alzheimer. Available from: <http://www.prescrire.org/fr/3/31/52394/0/NewsDetails.aspx>
16. Haute Autorité de Santé - Patients présentant un trouble neurocognitif associé à la maladie d'Alzheimer ou à une maladie apparentée. Available from: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2906096/fr/patients-presentant-un-trouble-neurocognitif-associe-a-la-maladie-d-alzheimer-ou-a-une-maladie-apparentee-guide-parcours-de-soins
17. Aromataris E, Fernandez R, Godfrey CM, Holly C, Khalil H, Tungpunkom P. Summarizing systematic reviews: methodological development, conduct and reporting of an umbrella review approach. *Int J Evid Based Healthc*. 2015 Sep;13(3):132.
18. Blanco-Silvente L, Capellà D, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, Castells X. Predictors of discontinuation, efficacy, and safety of memantine treatment for Alzheimer's disease: meta-analysis and meta-regression of 18 randomized clinical trials involving 5004 patients. *BMC Geriatr*. 2018 Jul 24;18(1):168.
19. Tsoi KKF, Chan JYC, Chan FCH, Hirai HW, Kwok TCY, Wong SYS. Monotherapy Is Good Enough for Patients With Mild-to-Moderate Alzheimer's Disease: A Network Meta-Analysis of 76 Randomized Controlled Trials. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 May 1;
20. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2018;45(3-4):131-51.
21. Tricco AC, Ashoor HM, Soobiah C, Rios P, Veroniki AA, Hamid JS, et al. Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Enhancers for Treating Alzheimer's Disease: Systematic Review and Network Metaanalysis. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Jan;66(1):170-8.
22. Kishi T, Matsunaga S, Oya K, Nomura I, Ikuta T, Iwata N. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2017;60(2):401-25.
23. Ströhle A, Schmidt DK, Schultz F, Fricke N, Staden T, Hellweg R, et al. Drug and Exercise Treatment of Alzheimer Disease and Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis of Effects on Cognition in Randomized Controlled Trials. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. 2015 Dec;23(12):1234-49.
24. Tan C-C, Yu J-T, Wang H-F, Tan M-S, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis JAD*. 2014;41(2):615-31.
25. Di Santo SG, Prinelli F, Adorni F, Caltagirone C, Musicco M. A meta-analysis of the efficacy of donepezil, rivastigmine, galantamine, and memantine in relation to severity of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis JAD*. 2013;35(2):349-61.
26. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 18;6:CD001190.
27. Blanco-Silvente L, Castells X, Saez M, Barceló MA, Garre-Olmo J, Vilalta-Franch J, et al. Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease:

- a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 01;20(7):519–28.
28. Kobayashi H, Ohnishi T, Nakagawa R, Yoshizawa K. The comparative efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a Bayesian network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2016 Aug;31(8):892–904.
29. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med*. 2008 Mar 4;148(5):379–97.
30. Jiang D, Yang X, Li M, Wang Y, Wang Y. Efficacy and safety of galantamine treatment for patients with Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2015 Aug;122(8):1157–66.
31. Birks JS, Grimley Evans J. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Apr 10;(4):CD001191.
32. Tsoi KKF, Hirai HW, Chan JYC, Kwok TCY. Time to Treatment Initiation in People With Alzheimer Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Med Dir Assoc*. 2016 Jan;17(1):24–30.
33. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination therapy with cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Dec 28;18(5).
34. Penninkilampi R, Brothers HM, Eslick GD. Safety and Efficacy of Anti-Amyloid- β Immunotherapy in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Neuroimmune Pharmacol Off J Soc NeuroImmune Pharmacol*. 2017;12(1):194–203.
35. Abushouk AI, Elmaraezy A, Aglan A, Salama R, Fouda S, Fouda R, et al. Bapineuzumab for mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Neurol*. 2017 Apr 4;17(1):66.
36. Wang Y-Y, Zheng W, Ng CH, Ungvari GS, Wei W, Xiang Y-T. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials of melatonin in Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Jan;32(1):50–7.
37. Xu J, Wang L-L, Dammer EB, Li C-B, Xu G, Chen S-D, et al. Melatonin for sleep disorders and cognition in dementia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015 Aug;30(5):439–47.
38. Liang T, Li R, Cheng O. Statins for Treating Alzheimer's Disease: Truly Ineffective? *Eur Neurol*. 2015;73(5–6):360–6.
39. McGuinness B, Craig D, Bullock R, Malouf R, Passmore P. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Jul 8;(7):CD007514.
40. Miguel-Álvarez M, Santos-Lozano A, Sanchis-Gomar F, Fiuza-Luces C, Pareja-Galeano H, Garatachea N, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs as a treatment for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of treatment effect. *Drugs Aging*. 2015 Feb;32(2):139–47.
41. Gupta PP, Pandey RD, Jha D, Shrivastav V, Kumar S. Role of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015 Mar;30(2):178–82.
42. Kubo M, Kishi T, Matsunaga S, Iwata N. Histamine H3 Receptor Antagonists for Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Placebo-Controlled Trials. *J Alzheimers Dis JAD*. 2015;48(3):667–71.

43. Wei Z-H, He Q-B, Wang H, Su B-H, Chen H-Z. Meta-analysis: the efficacy of nootropic agent Cerebrolysin in the treatment of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. 2007;114(5):629–34.
44. Liang J-H, Xu Y, Lin L, Jia R-X, Zhang H-B, Hang L. Comparison of multiple interventions for older adults with Alzheimer disease or mild cognitive impairment: A PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20):e10744.
45. Groot C, Hooghiemstra AM, Raijmakers PGHM, van Berckel BNM, Scheltens P, Scherder EJA, et al. The effect of physical activity on cognitive function in patients with dementia: A meta-analysis of randomized control trials. *Ageing Res Rev*. 2016 Jan;25:13–23.
46. Karssemeijer EGA, Aaronson JA, Bossers WJ, Smits T, Olde Rikkert MGM, Kessels RPC. Positive effects of combined cognitive and physical exercise training on cognitive function in older adults with mild cognitive impairment or dementia: A meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2017;40:75–83.
47. Folkerts A-K, Roheger M, Franklin J, Middelstädt J, Kalbe E. Cognitive interventions in patients with dementia living in long-term care facilities: Systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2017 Nov;73:204–21.
48. Huntley JD, Gould RL, Liu K, Smith M, Howard RJ. Do cognitive interventions improve general cognition in dementia? A meta-analysis and meta-regression. *BMJ Open*. 2015 02;5(4):e005247.
49. Zhang D-M, Ye J-X, Mu J-S, Cui X-P. Efficacy of Vitamin B Supplementation on Cognition in Elderly Patients With Cognitive-Related Diseases. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017 Jan;30(1):50–9.
50. Muñoz Fernández SS, Ivanauskas T, Lima Ribeiro SM. Nutritional Strategies in the Management of Alzheimer Disease: Systematic Review With Network Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Oct 1;18(10):897.e13-897.e30.
51. Yang M, Xu DD, Zhang Y, Liu X, Hoeven R, Cho WCS. A systematic review on natural medicines for the prevention and treatment of Alzheimer's disease with meta-analyses of intervention effect of ginkgo. *Am J Chin Med*. 2014;42(3):505–21.
52. Xing S-H, Zhu C-X, Zhang R, An L. Huperzine a in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2014;2014:363985.
53. Onakpoya IJ, Heneghan CJ. The efficacy of supplementation with the novel medical food, Souvenaid, in patients with Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Neurosci*. 2017 May;20(4):219–27.
54. Chen Y, Zhang J, Wang Y, Yuan J, Hu W. Efficacy of Cholinesterase Inhibitors in Vascular Dementia: An Updated Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2016;75(3–4):132–41.
55. Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Neurol*. 2007 Sep;6(9):782–92.
56. Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M. Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med*. 2007 Nov 27;4(11):e338.
57. Tricco AC, Soobiah C, Berliner S, Ho JM, Ng CH, Ashoor HM, et al. Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2013 Nov 5;185(16):1393–

401.

58. Diniz BS, Pinto JA, Gonzaga MLC, Guimarães FM, Gattaz WF, Forlenza OV. To treat or not to treat? A meta-analysis of the use of cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment for delaying progression to Alzheimer's disease. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Jun;259(4):248–56.

59. Wang C-H, Wang L-S, Zhu N. Cholinesterase inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs as Alzheimer's disease therapies: an updated umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(22):4801–17.

60. Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Jan 13;(1):CD011145.

61. Matías-Guiu JA, Valles-Salgado M, Rognoni T, Hamre-Gil F, Moreno-Ramos T, Matías-Guiu J. Comparative Diagnostic Accuracy of the ACE-III, MIS, MMSE, MoCA, and RUDAS for Screening of Alzheimer Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2017;43(5–6):237–46.

62. Recommendations | Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers | Guidance | NICE. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG97/chapter/Recommendations#pharmacological-management-of-alzheimers-disease>

63. van der Steen JT, van Soest-Poortvliet MC, van der Wouden JC, Bruinsma MS, Scholten RJ, Vink AC. Music-based therapeutic interventions for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 02;5:CD003477.

64. Pongan E, Tillmann B, Leveque Y, Trombert B, Getenet JC, Auguste N, et al. Can Musical or Painting Interventions Improve Chronic Pain, Mood, Quality of Life, and Cognition in Patients with Mild Alzheimer's Disease? Evidence from a Randomized Controlled Trial. *J Alzheimers Dis.* 2017;60(2):663–77.

65. World Health Organization - Physical activity. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>

66. Bachurin SO, Gavrilova SI, Samsonova A, Barreto GE, Aliev G. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention. *Pharmacol Res.* 2018;129:216–26.

ANNEXES

Annexe 1 : MMSE (version consensuelle du GRECO)

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| 1. En quelle année sommes-nous ? | <input type="checkbox"/> |
| 2. En quelle saison ? | <input type="checkbox"/> |
| 3. En quel mois ? | <input type="checkbox"/> |
| 4. Quel jour du mois ? | <input type="checkbox"/> |
| 5. Quel jour de la semaine ? | <input type="checkbox"/> |

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

- | | |
|--|--------------------------|
| 6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?* | <input type="checkbox"/> |
| 7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? | <input type="checkbox"/> |
| 8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?** | <input type="checkbox"/> |
| 9. Dans quelle province ou région est située ce département ? | <input type="checkbox"/> |
| 10. A quel étage sommes-nous ? | <input type="checkbox"/> |

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- | | | | | |
|------------|--------|----------|----|--------------------------|
| 11. Cigare | Citron | Fauteuil | | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- | | | | | |
|------------|--------|----------|----|--------------------------|
| 11. Cigare | Citron | Fauteuil | | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard |

Langage

/ 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »***

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

- | | |
|--|--------------------------|
| 25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite, | <input type="checkbox"/> |
| 26. Pliez-la en deux, | <input type="checkbox"/> |
| 27. Et jetez-la par terre. »**** | <input type="checkbox"/> |

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

- | | |
|----------------------------------|--------------------------|
| 28. « Faites ce qui est écrit ». | <input type="checkbox"/> |
|----------------------------------|--------------------------|

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

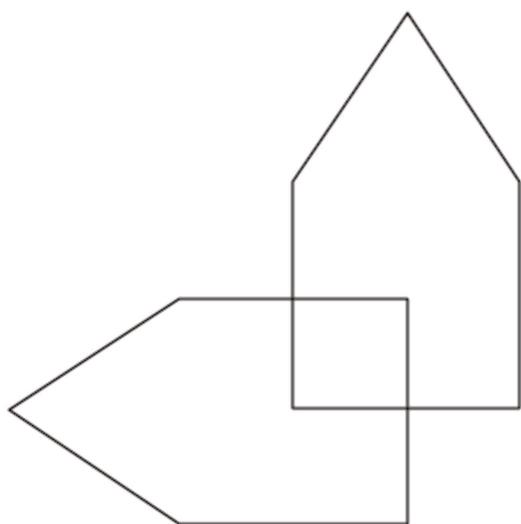
- | | |
|--|--------------------------|
| 29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »***** | <input type="checkbox"/> |
|--|--------------------------|

Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

Fermez les yeux



Annexe 2 : Alzheimer Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale (ADAS-cog)

11 items

	Score range
<u>Memory and new learning</u>	<u>0 - 35</u>
Word recall (mean number of word not recalled)	0 – 10
Orientation (one point for each incorrect response)	0 – 8
Word recognition (mean number of incorrect responses)	0 – 12
Remembering test instructions	0- 5
<u>Language</u>	<u>0 – 25</u>
Commands	0 – 5
Spoken language ability	0 – 5
Naming objects / fingers	0 – 5
Word-finding difficulty	0 – 5
Comprehension	0 – 5
<u>Praxis</u>	<u>0 – 10</u>
Constructional praxis	0 – 5
Ideational praxis	0 – 5
<u>Total</u>	<u>0 – 70</u>

D'après Rosen WG et al, *AM J Psychiatry*. 1984;141:1356-1364.

Annexe 3 : Severe Impairment Battery

Item	Points	Item	Points
1a Shake hands	2 1 0	20 Confrontation naming-spoon	2 1 0
1b Follow directions	2 1 0	21 Using spoon-photo	2 1 0
1c Sit here	2 1 0	22 Object naming-spoon	2 1 0
2 Examiner's name	2 1 0	23 Using object-spoon	2 1 0
3 Patient's name	2 1 0	24 Forced choice naming-spoon	1 0
4a Write name	2 1 0	25 Object immediate	2 1 0
4b Copy name	2 1 0	26 Color naming-blue	2 1 0
5 Month	2 1 0	27 Color matching	2 1 0
6 Months of year	2 1 0	28 Colored block	2 1 0
7 City	2 1 0	29 Color discrimination	2 1 0
8a Responsive naming-cup	2 1 0	30a Color naming-red	2 1 0
8b Responsive naming-spoon	2 1 0	30b Color naming-green	2 1 0
9a Reading comprehension	2 1 0	30c Shape identification-square	2 1 0
9b Verbal comprehension	2 1 0	31 Shape matching	2 1 0
9c Reading	2 1 0	32 Shape-remembers square	2 1 0
10 Sentence	2 1 0	33 Shape discrimination	2 1 0
11a Saying 'People spend money'	2 1 0	34a Shape identification-circle	2 1 0
11b Saying 'Baby'	2 1 0	34b Shape identification-triangle	2 1 0
12 Digit span	2 1 0	35a Drawing-circle	2 1 0
13 Fluency	2 1 0	35b Drawing-square	2 1 0
14 Examiner's name-delayed	2 1 0	36 Auditory span	2 1 0
15 Confrontation naming-cup	2 1 0	37 Visual span	2 1 0
16 Using cup-photo	2 1 0	38 Object delayed (cup/spoon)	2 1 0
17 Object naming-cup	2 1 0	39 Orienting to name	2 1 0
18 Using object-cup	2 1 0	40 Free discourse	2 1 0
19 Forced choice naming-cup	1 0		

// Naming subscale items
 ■ Reading/Writing subscale items
 ■ Comprehension/Repetition/Discourse subscale items

D'après Miller M. *Severe Impairment Battery language items and subscales* (Panisset et al., 1994; Schmitt et al., 1997, 2006; Tocco et al., 2008). Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Severe-Impairment-Battery-language-items-and-subscales-Panisset-et-al-1994-Schmitt-et_fig1_271931431 [accessed 5 May, 2019]

AUTEUR : Nom : Vasseur

Prénom : Magalie

Date de soutenance : mercredi 19 juin 2019

Titre de la thèse : Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses testées dans la maladie d'Alzheimer : une « *umbrella review* »

Thèse - Médecine - Lille 2019

Cadre de classement : DES de Médecine Générale

Mots-clés : maladie d'Alzheimer, anticholinestérasiques, mémantine, thérapie cognitive, tests de l'état mental et de la démence

Résumé :

Introduction : La maladie d'Alzheimer est un enjeu de santé publique majeur au niveau mondial. La perte de reconnaissance des traitements médicamenteux ces dernières années a amené à réévaluer la prise en soins de ces patients. L'objectif de notre étude était de synthétiser les données d'efficacité disponibles sur les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer.

Matériel et méthode : Nous avons réalisé une *umbrella review*, incluant des méta-analyses et revues systématiques référencées sur MEDLINE, évaluant l'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer, sur une ou plusieurs des 3 échelles d'évaluation suivantes : MMSE, l'ADAS-cog ou le SIB.

Résultats : Nous avons inclus 725 articles, dont 36 analysés. Parmi les thérapeutiques médicamenteuses (16 articles), les anticholinestérasiques et la mémantine ont montré une différence statistiquement significative contre placebo, mais avec une taille d'effet modérée (environ 2 et 1 points respectivement sur l'ADAS-Cog, et 1 point sur le MMSE). Parmi les autres thérapeutiques médicamenteuses retrouvées, seule la cérébrolysine semblait pouvoir ralentir le déclin cognitif des patients atteints (inférieur à 1 point sur le MMSE). Parmi les thérapeutiques non médicamenteuses, l'activité physique semble montrer une efficacité sur les troubles cognitifs (environ 2 points sur le MMSE). Les thérapies cognitives globales peuvent également apporter un bénéfice modéré. Les interventions nutritives ne semblent pas être efficaces.

Conclusion : L'approche médicamenteuse est en 2019 au second plan de la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la balance bénéfice-risque étant en leur défaveur. L'activité physique pourrait être une alternative proposée à ces patients.

Composition du Jury :

Président : Madame la Professeure Florence Pasquier

Assesseurs : Monsieur le Professeur Christophe Berkhout

Madame le Docteur Sophie Gautier

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Michaël Rochoy