

Traitement de la maladie d'Alzheimer : où en est-on ?

Treatment of Alzheimer's disease : the current situation ?

J. Jacquy

Service de Neurologie, C.H.U. de Charleroi

RESUME

Il est probable que l'on puisse retarder l'apparition de la maladie d'Alzheimer en intervenant sur certains facteurs étiologiques et certains facteurs de risque (prévention primaire). Les données épidémiologiques démontrent le rôle des facteurs de risque vasculaire de l'âge moyen dans le développement et la progression de la maladie alors qu'un bon environnement social, la pratique d'activités mentales, sociales et physiques peuvent retarder l'éclosion de l'affection. Par un diagnostic précoce, on peut espérer, dans un proche avenir, intervenir sur les perturbations du métabolisme de l'amyloïde et de la protéine Tau (prévention secondaire). Le traitement tertiaire comporte une approche pharmacologique et non pharmacologique pour essayer de stabiliser les troubles cognitifs, réduire l'agitation, contrôler les troubles neuropsychiatriques et améliorer la qualité de la vie. Les approches cognitives et l'aide aux soignants permettent de retarder le déclin cognitif et d'améliorer le bien-être de cas légers. Les médicaments courants utilisés comportent les inhibiteurs de la cholinestérase (donepezil, rivastigmine, galantamine), un antagoniste du récepteur de type N-méthyl-D-aspartate (mémantine) et certains agents psychotropes ou antipsychotiques. Leurs cibles sont les troubles cognitifs et les complications neuropsychiatriques.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 357-62

ABSTRACT

Current evidence tends to support the notion that Alzheimer's disease may be postponed by implementing interventions toward the potential etiologic factors (both risk and protective factors) (i.e., primary prevention) and by early detection (i.e., secondary prevention). Epidemiologic research has provided sufficient evidence that vascular risk factors in middle-aged and older adults play a significant role in the development and progression of dementia and AD, whereas extensive social network and active engagement in mental, social, and physical activities may postpone the onset of the dementing disorder. The tertiary prevention may help stabilize cognitive functions, reduce agitation, control neuropsychiatric symptoms. This tertiary prevention aims to avoid functional disability, and if possible, to improve quality of life for patients with AD. Cognitive training may help maintain cognitive function, slow down cognitive decline, and improve wellbeing for people with mild dementia. Current pharmacological treatment widely used for AD and dementia, including cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, and galantamine) and the N-methyl-D-aspartate-receptor antagonist (memantine), psychotropic medications are designed to target clinical symptoms of the disease such as cognitive and neuropsychiatric disturbances.

Rev Med Brux 2010 ; 31 : 357-62

Key words : Alzheimer, acetylcholinesterase inhibitors, memantine, antipsychotic drug, psychoeducation

Le tableau 1 reprend les principales abréviations utilisées dans le texte.

Tableau 1 : Abréviations utilisées.

ADAS-cog : échelle d'évaluation cognitive
CGIC : échelle d'évaluation globale pour le clinicien
CIBIC : échelle d'évaluation globale pour le soignant
DTA : démence de type Alzheimer
IACE : inhibiteur de la cholinestérase
MCI : déficit cognitif bénin
NPI : échelle d'évaluation des signes neuropsychiatriques
NPS : signes neuropsychiatriques
SSRI : inhibiteur de recapture de la sérotonine

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une surproduction et un dépôt d'amyloïde qui peuvent débiter 15 ans avant l'apparition des signes cliniques. Il existe une réaction inflammatoire importante dans l'évolution de la maladie. Plus tard, la protéine Tau, structure importante du cyto-squelette, subit une phosphorylation anormale, responsable d'une dégénérescence neurofibrillaire qui coïncide avec l'apparition des premières difficultés cognitives (MCI). De nombreuses études animales sont en cours pour tenter de contrer ces problèmes liés à l'amyloïde, à la protéine Tau et aux réactions inflammatoires (tableau 2). On attend avec impatience les premiers résultats définitifs chez l'homme avec l'espoir de stabiliser l'affection avant l'apparition des troubles cliniques majeurs¹. A l'heure actuelle, les possibilités thérapeutiques médicamenteuses se limitent au traitement des troubles cognitifs et comportementaux. Les approches psychologiques et psychosociales des patients et des soignants s'avèrent incontournables.

Tableau 2 : Physiopathologie et recherche pharmacologique actuelle.

Surproduction d'amyloïde	Inhibition des secrétases Statine ?
Dépôts d'amyloïde	Vaccin, anticorps monoclonaux Chélateurs de métaux
Réaction inflammatoire	Inhibiteurs de l'inflammation ?
Phosphorylation anormale de Tau	Inhibiteurs de la Tau kinase (lithium, valproate)
Dépôt de Tau	Inhibiteurs du dépôt de Tau (bleu de méthylène)
Dégénérescence neurofibrillaire	
Perte neuronale : chute neurotransmetteurs	Inhibiteurs de cholinestérase Mémantine
Troubles cognitifs	Traitement pharmacologique Non pharmacologique
Troubles du comportement	Traitement pharmacologique Non pharmacologique
Adaptation de l'entourage et des soignants	Soutien des soignants

MESURES DE PREVENTION GENERALES

Les facteurs de risque vasculaire paraissent, dans les données observationnelles, jouer un rôle dans l'apparition future d'une DTA. Il reste à prouver par des études contrôlées l'effet utile du traitement de l'hypertension artérielle et des statines et à préciser quelles molécules seraient utiles et à quel moment. Le bon contrôle du diabète apparaît essentiel. Le maintien d'une activité intellectuelle et physique est bénéfique. L'isolement social et la dépression constituent des facteurs aggravants. Il est possible qu'une alimentation riche en acides gras polyinsaturés et antioxydants soit bénéfique².

TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DES TROUBLES COGNITIFS

La détérioration cognitive dans la maladie d'Alzheimer (DTA) résulte de la perte progressive de neurones cholinergiques avec une diminution progressive du taux cérébral d'acétylcholine. L'inhibition de la cholinestérase permet d'augmenter le taux d'acétylcholine des synapses. Les 3 inhibiteurs (IACE) utilisés actuellement ont des modes d'action spécifiques : le donépézil inhibe l'acétylcholinestérase, la rivastigmine inhibe l'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase et la galantamine inhibent sélectivement l'acétylcholinestérase mais modulent également les récepteurs nicotiques cholinergiques particulièrement impliqués dans la DTA. La mémantine est un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA), elle agirait comme substance neuroprotectrice (tableau 3). Ces dernières années, l'usage des inhibiteurs de la cholinestérase et de la mémantine a soulevé de vives controverses³. Il ne s'agit pas de contester l'efficacité de ces substances qui est démontrée par des études contrôlées. Par contre, l'importance du bénéfice thérapeutique, le type de bénéfice offert et le rapport coût / bénéfice ont fait l'objet de vifs débats : gain moyen de 3 points à l'ADAS-cog après 6 mois et de 5 points à la *Progressive Deterioration Scale*. On estime qu'une modification de 7 points de l'ADAS-cog est nécessaire pour percevoir un changement clinique chez un patient donné. Des discussions continuent à propos du stade où ces substances doivent être proposées et du stade où elles doivent raisonnablement être écartées du traitement. Les études contrôlées ont duré 3 à 6 mois, alors que la survie médiane est de 6-8 ans. Les études ouvertes indiqueraient un effet thérapeutique prolongé ? Peu d'études ont été réalisées dans les stades sévères (MMSE < 10) mais le peu de données disponibles démontrent un effet semblable à celui observé dans les stades légers à modérés : le problème est de prouver à ce stade que l'effet observé se traduit utilement dans le comportement. Il existe peu de données en faveur d'une différence d'efficacité et de tolérance entre ces IACE. Lors de l'arrêt du traitement, le bénéfice thérapeutique disparaît rapidement et la reprise différée du traitement ne permet pas de rattraper complètement le bénéfice perdu. Si un patient ne répond pas à un inhibiteur, il peut néanmoins

Tableau 3 : Utilisation des médications à destinée cognitive.

Caractéristique	Donépézil	Rivastigmine	Rivastigmine Patch	Galantamine	Mémantine
Dose initiale	5 mg x 1	1,5 mg x 2	4,5 mg	8 mg x 1	5 mg x 1
Dose maximale	10 mg x 1	6 mg x 2	9,5 mg	24 mg x 1	10 mg x 2
Intervalle avant l'augmentation	4 semaines + 5 mg	2 semaines + 1,5 mg x 2	4 semaines	4 semaines + 8 mg	1 semaine + 5 mg
Effet secondaire fréquent > 1/10	Nausée Céphalées Diarrhée	Nausée Vomissement Diarrhée Vertiges Anorexie		Nausée Vomissement	
Effet secondaire commun > 1/100	Vomissement Insomnie Crampes Fatigue Syncope Ebriété Tr. abdomen Rash Incontinence Perte poids	Agitation Confusion Céphalées Somnolence Tremor Tr. abdomen Dyspepsie Sudation Fatigue	Anorexie Anxiété Tr. abdomen Pr. locaux Asthénie Fatigue Pyrexie Perte poids Rash Nausée Diarrhée Dépression Délire Céphalées Syncope Infect. urinaire	Diarrhée Tr. abdomen Dyspepsie Anorexie Fatigue Ebriété Céphalées Somnolence Perte poids Syncope Dépression Insomnie Confusion Hypertension	Céphalées Ebriété Constipation Somnolence Hypertension
Taux plasmatique	Fluoxétine + Quinidine Phénytoïne - Carbamazép. Phénobarbit. Alcool	Interaction non connue	Interaction non connue	Ritonavir + Quinidine Paroxétine Fluoxétine Fluvoxamine Amitriptyline	Ranitidine + Procainamide Quinidine Nicotine
Interaction pharmacodynamique	Anticholine. Cholinerg. β-bloquant	Anticholine. Cholinerg.	Anticholine. Cholinerg.	Anticholine. Cholinerg. Digoxine β-bloquant Ca-bloquant Amidarone Torsade de pointes ?	L-dopa + Dopa-agonist Anticholine. Barbiturique - Chlorothiazid Dantrolène ± Baclofène
En cas d'effet secondaire : arrêter le traitement si bradycardie, ulcère gastrique, réduire dans les autres cas.					

répondre à un autre. Si un patient ne tolère pas une substance, cela ne prédit pas une intolérance pour les autres. Les effets utiles de la mémantine sont significatifs pour certains domaines cognitifs dans une analyse *post hoc* de 6 études contrôlées réalisées chez des DTA modérées à sévères⁴. L'adjonction de mémantine au donépézil dans les formes modérées et sévères peut améliorer davantage les capacités cognitives et réduire les troubles du comportement sans augmenter les effets secondaires⁵. Dans une étude observationnelle, l'association de mémantine et d'IACE s'avère capable de retarder le placement en maison de repos⁶. L'effet des IACE sur les troubles du comportement n'a été recherché que comme objectif secondaire dans la plupart des études : l'effet constaté est modeste (2 points à l'échelle NPI) et, très souvent, le bénéfice précis observé est très individuel. Finalement, on se réfère souvent à l'impression globale du clinicien ou du soignant (CGIC et CIBIC). Les études économiques et de délais de placement en home font l'objet de critiques méthodologiques. Les effets

secondaires sont repris dans le tableau 3 : ils sont constitués le plus souvent de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales et de sensations vertigineuses. Le taux d'abandon dans les études cliniques est de 18 % contre 8 % pour le placebo. Des études contrôlées avec la rivastigmine ont démontré un effet favorable dans la démence de la maladie de Parkinson et la maladie à corps de Lewy. Dans les démences vasculaires, le bénéfice thérapeutique est significatif mais modeste. Certaines études ont peut-être inclus des patients avec une DTA avec comme comorbidité des troubles vasculaires cérébraux. Alors que les déficits cognitifs bénins (MCI) évoluent souvent vers la DTA, la majorité des études avec IACE n'ont pas démontré de protection vers cette conversion. Le respect des exigences du niveau de preuves de la médecine factuelle pose certainement beaucoup de problèmes dans le cas de la DTA. L'option de l'intention de traiter se heurte au fait que l'affection est progressive, que l'abandon du traitement est plus important dans le bras IACE que dans le bras placebo.

Par ailleurs, la moitié des patients à qui l'on prescrit le donépézil ne serait pas éligible pour une étude clinique contrôlée. En 2008, les *guidelines* NICE limitaient l'utilisation des IACE dans la DTA modérée (10 < MMSE < 20) mais, lors de la procédure juridique où elle était impliquée, NICE concédait : les praticiens doivent prendre les *guidelines* en considération mais cela ne les prive pas de leur devoir d'exercer leur jugement pour chaque cas individuel. L'extrait EGb761 du Ginkgo biloba à la dose de 240 mg/j ne permet pas d'éviter un déclin cognitif de sujets âgés normaux ou de patients MCI, ni d'éviter leur évolution vers la DTA malgré des effets spécifiques possibles sur les capacités d'attention, sur certaines capacités exécutives et la mémoire à long terme⁷⁻⁹. Le remboursement du donépézil (Aricept®), de la rivastigmine (Exelon®), de la galantamine (Reminyl®) est accordé en Belgique pour les DTA légères et modérées (test du MMSE supérieur à 9). Le remboursement de la mémantine (Ebixa®) est accordé dans les démences sévères (test du MMSE inférieur à 10 et supérieur à 2).

TRAITEMENT NON MEDICAMENTEUX DES TROUBLES COGNITIFS

On peut recommander aux soignants des conseils simples pour améliorer la communication et l'adaptation au milieu (tableau 4). La **stimulation cognitive** peut aider la gestion des difficultés cognitives, psychologiques et sociales. Le bénéfice thérapeutique doit être confirmé par des études contrôlées¹⁰. La **rééducation neuropsychologique** essaye d'exploiter les fonctions cognitives préservées. On comprendra que ces techniques s'adresseront préférentiellement aux pathologies débutantes. Les **thérapies de groupe** (souvenir, activités socialisantes) paraissent utiles. La thérapie par réminiscence amène

le patient à se remémorer son passé en groupe ou à l'aide d'un thérapeute : ce type d'approche diminue parfois l'anxiété et la dépression. L'organisation de **la vie en famille** est essentielle pour permettre la poursuite d'une activité valorisante mais à la mesure des possibilités du patient. Il est impérieux de fournir une information et une **formation spécifique aux soignants**. Ces interventions peuvent être organisées de manière individuelle ou en groupe pour permettre l'identification des besoins mais aussi un soutien à l'aidant¹¹.

TRAITEMENT DES TROUBLES DU COMPORTEMENT

Ces troubles (NPS) seront retrouvés chez 80-97 % des patients à un moment de leur évolution¹² (tableau 5). Lorsque l'apathie et la dépression sont déjà présentes chez un patient MCI, le pronostic sera mauvais. Les NPS vont se développer avec le déclin du malade mais une corrélation stricte avec le déclin cognitif n'est pas toujours trouvée. L'apathie et l'irritabilité sont, elles, bien corrélées avec le déclin cognitif. L'apathie peut être indépendante des autres NPS. Par contre, l'agitation est étroitement corrélée à l'irritabilité, la désinhibition, le délire et les comportements moteurs aberrants. Les hallucinations se résolvent souvent après quelques mois mais le délire et l'agitation sont souvent persistants.

Tableau 5 : Fréquence en % des troubles neuropsychiatriques selon le MMSE.

	Etude REAL-FR MMSE 21-30	Etude REAL-FR MMSE 11-20	Moyenne pondérée %
Délire	10,2	24,7	22,0
Hallucinations	5,7	7,8	8,5
Agitation	32,8	44,3	35,0
Dépression	36,9	42,7	44,9
Anxiété	44,3	46,3	42,0
Euphorie	4,5	9,8	6,8
Apathie	47,9	63,5	55,5
Désinhibition	10,2	13,3	12,4
Irritabilité	28,3	25	30,6
Comportement aberrant	14,7	29,8	24,7
Somnolence	13,5	12,9	14,3
Trouble de l'appétit	20,5	24,3	21,4

a) **L'approche psychosociale et psychologique** en particulier des soignants apporte un bénéfice durable. L'éducation en groupe des soignants peut réduire leur sentiment de détresse. La musicothérapie et la stimulation sensorielle ont un effet bénéfique mais transitoire. Les approches

Tableau 4 : Moyens simples de limiter les problèmes liés aux troubles cognitifs et psychiatriques au quotidien.

- Activités en famille** : maintenir des activités en évitant l'anxiété, la mise en échec et le danger. Opter pour des activités valorisantes adaptées à la personnalité et aux goûts du patient.
- Moyens simples** : aide-mémoire, thérapie d'orientation avec calendrier, montre.
- Environnement** : simplifié, familial, avec protections et signalisation.
- Stimulations** : éviter hyper- et hypo-stimulation
- Communication adaptée** :
- Regarder dans les yeux, se présenter plusieurs fois, toucher le bras.
 - Parler lentement à voix posée.
 - Vocabulaire familier au patient.
 - Questions simples avec possibilité de répondre par " oui /non ".
 - Laisser le temps de répondre, répéter éventuellement.
 - Si réponse incohérente, chercher le sens avec mots clés, ne pas faire semblant de comprendre les propos incompréhensibles.
 - Décomposer la conversation en plusieurs étapes.
 - Si échec, reprendre plus tard.
 - Consolider le contact verbal par des gestes et mimiques.
 - Gestes rassurants et gestes qui plaisent au patient.
- Maintien état de nutrition** :
- Difficulté de faire les courses, cuisiner, manger, déglutir.
 - Modification du goût et odorat.
 - Distraction pendant repas et oubli de manger.

psychologiques utiles comprennent le training de relaxation, le massage, la thérapie de présences simulées. La participation à des groupes de réminiscence peut avoir un effet sur le comportement.

b) Le management interpersonnel est important. En effet, les NPS expriment souvent un besoin non assouvi : faim, soif, sédation de douleur, sexe, sédation d'une angoisse. Le patient est incapable de le communiquer à son soignant qui doit être entraîné à la thérapie de comportement.

c) Le management de l'environnement doit être individualisé. L'excès ou le déficit de stimulation peut abaisser le seuil de stress. Le *sundowning* peut résulter de modifications de conditions de stimulation et être amélioré en simplifiant les routines de fin de journée. Les patients qui peuvent écouter la musique de leur choix peuvent être moins agités ou agressifs. Ce type d'intervention doit faire l'objet d'études contrôlées.

d) Les antipsychotiques sont souvent utilisés en première ligne pour traiter l'agitation et les manifestations psychotiques. Cependant, deux études contrôlées avec usage de plusieurs mois de neuroleptiques atypiques n'ont pas montré de bénéfice sur l'agitation ou l'agressivité. On peut reprocher à ces études l'utilisation de doses parfois non adaptées. Dans l'utilisation pour quelques semaines, la meilleure évidence est observée pour le risperdone pour l'agressivité avec un effet modeste. En ce qui concerne les signes psychotiques, 4 études démontrent un effet modeste mais significatif pour le risperdone pour la dose de 1 mg/jour. Lors d'études au long cours, on note une détérioration de la fluence verbale. Les effets secondaires sont les syndromes extrapyramidaux, la sédation, les dyskinésies tardives, les troubles de la marche, les chutes, une détérioration de la fluence verbale, une augmentation des affections fébriles. Certaines molécules ont un effet anticholinergique qui peut lui-même induire un délire. Quelques neuroleptiques atypiques en particulier l'olanzapine, la clozapine et la quétiapine peuvent induire une résistance à l'insuline et une hyperlipidémie. Un risque triplé d'accident cérébrovasculaire est observé avec le risperdone, l'olanzapine mais les données rétrospectives canadiennes ne démontrent pas ce risque des neuroleptiques atypiques par rapport aux conventionnels. Le risque de mortalité est également augmenté (OR 1,6 - 1,7) pour les neuroleptiques atypiques mais on manque de données sur la mortalité sous neuroleptiques conventionnels. On ne peut, à l'heure actuelle, conseiller l'utilisation préférentielle des substances conventionnelles sur la base des quelques études comparatives des 2 types de molécules. Le risque de mortalité augmente avec la durée du traitement. En conclusion, on peut recommander les antipsychotiques à court terme (12 semaines) pour la gestion de l'agressivité. L'évidence est moins

robuste pour les syndromes psychotiques et les traitements de longue durée.

e) Les antidépresseurs et anticonvulsivants sont souvent utilisés sans que la cible précise soit définie (dépression ? agitation ?). L'effet sur l'humeur est prouvé pour le citalopram et la sertraline. Les tricycliques sont efficaces comme les SSRI mais ceux-ci seront préférés pour leur moindre effet anticholinergique. L'effet sur l'agitation du trazodone et des SSRI n'est pas prouvé mais tout aussi efficace que les neuroleptiques. L'effet du valproate sur l'agitation n'est pas prouvé du moins à dose tolérable pour le patient, mais quelques études semblent démontrer une efficacité modeste de la carbamazépine qui mériterait d'être confirmée.

f) Les inhibiteurs de la cholinestérase ont une efficacité potentielle car il existe une relation entre le déficit cholinergique et les NPS. On note, à l'occasion, dans les objectifs secondaires des études par IACE des effets favorables sur l'un ou l'autre *item* de l'échelle NPI mais insuffisant pour modifier le score total de manière spectaculaire. Les *items* qui sont les plus sensibles sont l'apathie, la dépression et les comportements moteurs aberrants. On pourrait prévoir une réponse thérapeutique individuelle chez des patients avec hallucination visuelle et chez ceux dont le score NPI est élevé. Les réponses au déficit cognitif et aux NPS sont loin d'être corrélées et l'on peut voir, selon le cas, un effet sur l'un et non sur l'autre. L'arrêt des IACE est parfois suivi d'une détérioration du comportement qui doit être recherchée dans les 3 semaines qui suivent l'arrêt : la dégradation impose la reprise du traitement même si celui-ci n'apporte pas de bénéfice cognitif. Les données actuelles *post hoc* de la mémantine supportent un rôle dans l'agitation, le délire et l'irritabilité. L'utilisation de la mémantine dans des cas de DTA sévère pourrait réduire l'usage de neuroleptiques et d'antipsychotiques.

g) En pratique, on veillera de manière prioritaire à l'éducation des soignants, à un aménagement de l'environnement et à un programme d'activité adapté. Dans beaucoup de cas, l'intervention non pharmacologique suffira. Si un antipsychotique est nécessaire, on limitera son utilisation dans le temps. L'agressivité est souvent pénible et sera traitée par un neuroleptique atypique pendant moins de 12 semaines. Parfois les IACE auront un effet sur l'apathie et les troubles de l'humeur. La mémantine peut être envisagée dans les formes graves dans l'espoir d'éviter les antipsychotiques pour des problèmes d'agressivité, d'agitation et d'irritabilité.

CONCLUSION

Les traitements médicamenteux actuels de la DTA ont un effet prouvé mais modeste. Peu de médicaments avec un tel effet clinique modeste n'ont suscité autant de controverses ou de réactions

émotionnelles¹³. Cela signifie qu'il y a peu d'autres alternatives actuellement. Les approches psychoéducatives et psychologiques sont élégantes mais devront être bien validées. Les nouvelles possibilités thérapeutiques sont enthousiasmantes mais risquent de poser des problèmes budgétaires et éthiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bishara D : The pharmacological management of Alzheimer's disease. *Prog Neurol Psychiatry* 2010 ; 14 : 16-22
2. Qiu C, Kivipelto M, Strauss E : Epidemiology of Alzheimer's disease : occurrence, determinants and strategies toward intervention. *Dialogues Clin Neurosci* 2009 ; 11 : 111-28
3. Rodda J, Walker Z : Ten years of cholinesterase inhibitors. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009 ; 24 : 437-42
4. Mecocci P, Bladström A, Stender K : Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease : post-hoc analysis of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009 ; 24 : 532-8
5. Tariot P, Farlow M, Grossberg G *et al.* : Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA* 2004 ; 291 : 317-24
6. Lopez O, Becker J, Washed A *et al.* : Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009 ; 80 : 600-7
7. Snitz B, O'Meara E, Carlson M *et al.* : Ginkgo biloba for preventing cognitive decline in older adults. *JAMA* 2009 ; 302 : 2663-70
8. DeKosty S, Williamson J, Fitzpatrick A *et al.* : Ginkgo biloba for prevention of dementia. *JAMA* 2008 ; 300 : 2253-62
9. Kaschel R : Ginkgo biloba : specificity of neuropsychological improvement – a selective review in search of differential effects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2009 ; 24 : 345-70
10. Vanachter O : Les traitements médicamenteux et non médicamenteux de la démence. In : Vanderheyden JE, Kennes B, eds. *La prise en charge des démences*. Bruxelles, De Boeck, 2009 : 85-97
11. Van Den Berge D, Bosman N, Fery P, Bier JC : La psychoéducation des accompagnants de patients déments comme nouvelle approche thérapeutique à l'efficacité démontrée. *Rev Med Brux* 2010 ; 31 : 35-43
12. Gauthier S, Cummings J, Ballard C, Brotady H, Grossberg G, Robert P, Lyketsos C : Management of behavioral problems in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2010 ; 22 : 346-72
13. Fiche de transparence : Traitement médicamenteux de la démence. CBIP, Bruxelles, juillet 2008

Conflits d'intérêt potentiels

L'auteur a présenté de nombreux séminaires relatifs à la démence ; certains ont été sponsorisés par les firmes Janssens, Lundbeck, Novartis, Pfizer. Il est coauteur d'une étude qui précise les conditions d'utilisation de la rivastigmine*.

Correspondance et tirés à part :

J. JACQUY
C.H.U. de Charleroi
Service de Neurologie
Boulevard Dewandre 2
6000 Charleroi
E-mail : jean.jacquy@chu-charleroi.be

Travail reçu le 22 avril 2010 ; accepté dans sa version définitive le 9 juillet 2010.

* Mets T, Vandewoude M, Jacquy J *et al.* ; the FExT Study Group : Patient and caregiver outcomes after 6 +/- 1.5-months of rivastigmine therapy for mild-to-moderate Alzheimer's disease : the Belgian FExT study. *Curr Med Res Opin* 2007 ; 23 : 2485-501