

Peut-on traiter la maladie d'Alzheimer ?

Rev Med Suisse 2005 ; 1 : 1201-8

S. Joray
J. Ghika
A. von Gunten
C. Büla
G. Gold
F. Assal

Is there a treatment for Alzheimer's disease ?

Alzheimer's disease is a frequent neurodegenerative disease, which affects more than one third of elderly persons over 80 years. No curative treatment is currently available for this disease, but symptomatic treatments have produced significant improvements in patients' condition. Cholinesterase inhibitors should be prescribed for early and moderate stages and memantine for more severe stages of the disease. These drugs have an impact on cognitive performances, may delay functional decline and improve behaviour disturbances. From a preventive perspective, evidence of benefit from early management of vascular risk factors is accumulating. In the near future, the improved comprehension of the underlying mechanisms of Alzheimer's disease will hopefully bring new treatments, that will delay or modify its course.

Il n'existe pas actuellement de traitement curatif de la maladie d'Alzheimer, mais certains médicaments permettent d'améliorer les symptômes. Il s'agit des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour les stades légers à modérés et la mémantine pour les stades avancés de la maladie. Ces traitements ont un impact sur les performances cognitives et ils peuvent retarder le déclin fonctionnel et améliorer les troubles du comportement. Pour ces derniers, d'autres stratégies non pharmacologiques et pharmacologiques sont souvent nécessaires. D'un point de vue préventif, les évidences s'accumulent pour une correction des facteurs de risque vasculaires. Etant donné les progrès dans la compréhension des mécanismes de la maladie, des traitements permettant de retarder son cours, voire de le modifier, devraient être disponibles dans un avenir proche.

INTRODUCTION

«Peut-on traiter la maladie d'Alzheimer (MA) ?». La réponse à cette question pourrait se résumer en une seule phrase négative et l'article s'arrêter ici. Cette attitude simpliste ne prendrait pas en considération les réponses différenciées que le traitement

de cette maladie chronique et irréversible peut amener. En effet, les demandes et attentes du patient, de son entourage, de son médecin ou des services de santé publique diffèrent. Le praticien attachera une importance prioritaire à la stabilisation des symptômes cognitifs ; le patient et son entourage à l'amélioration des troubles du comportement et à la qualité de vie ; les services de santé quant à eux relèveront avant tout les aspects économiques.

Le but affiché du traitement de la MA est de maximaliser l'indépendance du malade dans sa vie quotidienne et ceci le plus longtemps possible. But affiché, qui est gage d'économie des coûts de la santé, d'un maintien de la qualité de vie du patient, et qui résulterait du ralentissement du cours de la maladie. Car pour l'instant, aucun traitement ne peut se targuer de prévenir ou de guérir la maladie !

L'objectif de cet article est de faire une synthèse des données actuelles concernant les traitements disponibles pour la MA, pathologie démentielle la plus fréquente (tableau 1). Il existe peu de données concernant le traitement des autres types de démences dégénératives (tableau 2), qui ne sont pas abordés ici.

TRAITEMENTS PRÉVENTIFS

De nombreuses évidences suggèrent que le processus dégénératif débute plusieurs années avant les premiers signes de la maladie. La possibilité de traiter des patients avant l'apparition des symptômes ou de les retarder apparaît comme extrêmement importante.

Traitements hormonaux substitutifs

Leur bénéfice sur le déclin cognitif n'a pas été démontré dans les études randomisées et contrôlées.¹ Un risque accru de développer une démence a même



Tableau 1. Principales pathologies démentielles	
Démences dégénératives	
Maladie d'Alzheimer	Environ 60% de toutes les démences
Maladie à corps de Lewy	15-20%
Démence fronto-temporale	4-8%
Démences associées à d'autres maladies dégénératives	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie de Parkinson avec démence (= <i>Parkinson's disease dementia</i>) • Autre parkinsonisme – démence • Chorée de Huntington • Sclérose latérale amyotrophique
Atrophie focale	Rare
Autres démences	
Démence vasculaire	15-20%
Varia 5%	<ul style="list-style-type: none"> • Démences toxico-carencielles • Démences infectieuses • Creutzfeldt-Jakob • Hydrocéphalie à pression normale

Tableau 2. Traitement des démences dégénératives		
TTT : traitement ; FRCV : facteurs de risque cardiovasculaires ; SSRI : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine.		
	Traitements	Traitements des troubles du comportement
Maladie d'Alzheimer	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs acétylcholinestérase • Mémantine • TTT FRCV 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs acétylcholinestérase • Neuroleptiques atypiques • SSRI
Maladie à corps de Lewy	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs acétylcholinestérase • TTT FRCV 	<ul style="list-style-type: none"> • Inhibiteurs acétylcholinestérase • Neuroleptiques atypiques • SSRI
Démence fronto-temporale	<ul style="list-style-type: none"> • TTT FRCV 	<ul style="list-style-type: none"> • SSRI • Neuroleptiques atypiques

été observé chez les femmes traitées par œstrogène et par une combinaison d'œstrogène et progestérone.²

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS n'ont pas encore acquis un niveau d'évidence suffisant pour être recommandés. Des méta-analyses récentes³ suggèrent une diminution du risque de développer une MA, mais le temps d'exposition et le dosage restent à préciser.

Facteurs de risque cérébro-vasculaires

Ils sont également des facteurs de risque pour la MA (hypertension de l'âge moyen, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme). Lorsqu'ils sont présents, ils doivent être impérativement traités. Cette attitude est renforcée par l'observation que la MA présente souvent une composante vasculaire et qu'un processus vasculaire minime peut accélérer le déclin cognitif chez les patients avec MA. Concernant le cholestérol, son métabolisme semble lié à la production d'amyloïde, dont l'agrégation est un élément central de la pathogenèse de la MA. Ainsi, les statines pourraient avoir un effet protecteur vasculaire et interférant avec la production d'amyloïde.⁴ Quant à l'hypertension artérielle, un large essai a démontré l'effet de certains antihypertenseurs sur le risque de MA.⁵

Antioxydants

Une étude randomisée contrôlée⁶ a démontré des bénéfices de la vitamine E et de la sélégiline, seules et combinées, chez des patients avec MA de stades léger à modéré (ralentissement de l'évolution de la maladie, délai d'institutionnalisation et de décès). Un large essai randomisé contrôlé comparant l'efficacité de la vitamine E, respectivement du donépézil, à un placebo sur le taux de conversion de patients MCI (mild cognitive impairment, troubles cognitifs légers) vers une MA n'a par contre pas montré d'efficacité de la vitamine E.⁷ Ainsi, et compte tenu de leurs effets secondaires, et du fait qu'à hautes doses la vitamine E pourrait induire une augmentation de mortalité,⁸ ces traitements ne peuvent être recommandés.

Immunothérapie

Une étude internationale d'immunothérapie anti-amyloïde chez 298 patients présentant une MA⁹ a été interrompue en raison du développement d'une encéphalite aseptique chez 6% des vaccinés. Les patients ayant développé des anticorps semblent présenter un ralentissement de la progression de la maladie.¹⁰ L'expérience va être réitérée avec une stratégie de vaccination plus sûre.

TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont actuellement le traitement de première ligne de la MA de stades léger à modéré, et peut-être aussi des formes modérées à sévères. La mort neuronale du télencéphale basal observé dans la MA induit une diminution de neurotransmetteurs, en particulier cholinergiques. Par freinage de l'activité de l'acétylcholinestérase, ces traitements augmentent l'acétylcholine synaptique au niveau cortical. Les molécules actuellement utilisées sont le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Reminyl®).

L'impact de ces traitements a en général été évalué sur le plan cognitif par l'ADAS-Cog (échelle allant de 0 à 70 points, un score plus élevé indiquant un déclin plus marqué) et, sur le plan du fonctionnement global, par le CIBIC-Plus (échelle allant d'un point, amélioration substantielle, à sept, aggravation marquée). La baisse progressive des capacités cognitives, en particulier mnésiques, représente l'élément central de la MA. Dans une population de pa-



tients non traités, le score ADAS-Cog s'élève en moyenne de sept points par an.

Les traitements avec les trois anticholinestérases¹¹⁻¹³ ont démontré une efficacité similaire selon ces échelles. Ils permettent un ralentissement du déclin cognitif correspondant à environ deux à sept mois (dix-huit mois dans une étude) d'évolution de la maladie (différence de 2,5 à 3,3 points à l'ADAS-Cog) et une différence de 0,2 à 0,5 point au CIBIC-Plus en faveur des patients traités. Un impact sur les troubles du comportement a été démontré, et de façon marginale sur les activités quotidiennes, stabilisées au mieux pendant six mois. Un délai du placement en institution allant jusqu'à 1-2 ans dans certaines études, ainsi qu'une réduction du stress de l'entourage ont également été rapportés. Globalement, ces études révèlent que pour observer une amélioration de quatre points à l'ADAS-Cog chez un patient, il faut en traiter environ huit à quatorze avec le donépézil, huit à vingt avec la rivastigmine et cinq à dix avec la galantamine. Les principales études ont été menées sur six mois à un an, mais un bénéfice a été démontré jusqu'à cinq ans.¹⁴ Il est difficile de prédire quel patient va répondre au traitement (au maximum 30-40% des patients traités) et pour combien de temps. Il n'existe pas de recommandations précises quant à l'arrêt de ces médicaments. On observe des effets secondaires, généralement mineurs dans 5-10 % des cas.

Les résultats d'une étude récente ont tempéré l'enthousiasme concernant les anticholinestérases en démontrant un impact cognitif et fonctionnel très modeste, et l'absence de répercussion sur l'institutionnalisation.¹⁵ Toutefois, il ne s'agit que d'une seule étude, dont le design peut être critiqué, avec notamment l'inclusion d'un collectif de patients hétérogène.

La *mémantine* est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate, qui interfère avec les effets néfastes de l'élévation de glutamate sur le fonctionnement neuronal. Ce traitement est actuellement réservé aux stades modérés à avancés de la MA et son efficacité n'a été étudiée que sur une durée d'un an. Des données¹⁶ récentes suggèrent des effets dans les stades légers à modérés également. Une étude,¹⁷ contrôlée en double aveugle contre placebo, a démontré des bénéfices sur les activités de la vie quotidienne (capacité à se lever, s'habiller, faire sa toilette, participation aux activités de groupe), sur une échelle cognitive destinée aux atteintes sévères, ainsi que sur le comportement. L'efficacité de la mémantine a été démontrée chez des patients déjà sous traitement de donépézil,¹⁸ ces données préliminaires ne permettant pas de conclure à une efficacité supérieure lors de l'association des deux molécules. Il faut traiter sept patients pour en voir un s'améliorer cognitivement, et quatre à huit pour observer un impact sur les activités quotidiennes de l'un d'entre eux.

Le *ginkgo biloba* a démontré un impact très modeste, voire l'absence d'effets significatifs. Dans des études comparatives non randomisées, les anticholinestérases se sont révélés constamment supérieurs.¹⁹

Traitements inefficaces dans la MA: nimodipine (Nimotop®), piracetam (Nootropil®), carnitine, co-dergrocrine (Hydergine®), nicotine, thiamine et extraits de sauge notamment.

TRAITEMENT DES TROUBLES THYMIQUES

Lors du choix d'un traitement antidépresseur, les médications aux effets secondaires anticholinergiques doivent impérativement être évitées, en particulier les antidépresseurs tricycliques. On préférera les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine ou encore des agonistes adrénergiques, comme la mirtazapine. Les études évaluant l'efficacité de ces traitements sont limitées, alors que la prévalence des troubles thymiques est élevée dans la MA.

TRAITEMENT DES TROUBLES COMPORTEMENTAUX

L'apparition de troubles du comportement, fréquents au cours de MA (jusqu'à 80% des patients), doit faire rechercher une cause somatique sous-jacente pouvant expliquer le changement (douleurs, infection, etc.). La prise en charge doit privilégier des stratégies non pharmacologiques (voir ci-dessous), des mesures pharmacologiques devant être envisagées en cas de persistance des troubles. Dans ce cas, le choix s'orientera vers les neuroleptiques atypiques et les antidépresseurs sérotoninergiques, pour autant que le patient soit déjà au bénéfice d'une médication anticholinestérasique. Dans le cas contraire, on initiera d'abord un tel traitement, particulièrement dans les stades débutants à modérés.

Les anticholinestérases ont en effet leur place dans le traitement des troubles comportementaux de la MA, avec un effet significatif lorsque spécifiquement évalués dans cette indication.²⁰

Les neuroleptiques atypiques: la rispéridone, l'olanzapine ou la quétiapine à faibles doses ont démontré un effet sur la diminution de l'agitation, l'agressivité, les idées délirantes et les hallucinations.^{21,22} De même, pour traiter l'anxiété, le choix devrait se porter sur les antipsychotiques plutôt que les benzodiazépines. Dans certaines situations d'état anxieux aigu, des benzodiazépines à courte durée d'action peuvent être administrées, mais de façon ponctuelle vu le risque élevé d'état confusionnel.

Les antidépresseurs sérotoninergiques, comme la trazodone²³ ou le citalopram²⁴ sont efficaces dans le traitement de l'agitation. Le citalopram a aussi démontré une réduction de symptômes dépressifs et psychotiques, la sertraline a un bon impact anxiolytique.

Les antipsychotiques de première génération (halopéridol, par exemple): compte tenu de leurs effets secondaires importants, parkinsoniens et cardiovasculaires, ils devraient être évités. De plus, ils aggravent le fonctionnement cognitif²⁵ et leur efficacité, par ailleurs sans effet dose-réponse, est faiblement documentée.²⁶ Pour certains auteurs toutefois, compte tenu de son rapport coût-efficacité favorable, l'halopéridol reste un médicament applicable.²⁷ Concernant la thioridazine (Melleril®), elle vient d'être retirée du marché.

Les anticonvulsivants comme la carbamazépine et l'acide valproïque ont montré des résultats sur l'agitation notamment, mais leurs effets secondaires en limitent l'utilisation.

LES TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

De nombreuses interventions non pharmacologiques ont été étudiées, le plus souvent pour le traitement des



troubles du comportement dans la MA. Ces approches intéressantes sont souvent mal documentées d'un point de vue méthodologique. Une analyse de chaque situation individuelle est nécessaire avant de tester une intervention, dont l'indication dépendra du stade de la maladie, des caractéristiques pré morbides et des habitudes de vie du malade. Lorsque ces interventions sont ciblées sur le patient et ses proches, des bénéfices sur la santé physique et mentale des patients²⁸ et un retard d'institutionnalisation²⁹ ont été démontrés. Elles sont décrites dans une revue récente qui a recensé plus de 80 types d'interventions.³⁰ Nous en rapportons un choix ci-dessous.

Le memory training dans les stades précoces de la MA, utilisant des aides mnésiques externes ou l'utilisation de champs mnésiques préservés (par exemple la mémoire procédurale = mémoire des gestes, peu touchée dans la MA) a montré certains bénéfices.

La thérapie par réminiscence vocale ou silencieuse utilise une technique de discussion d'événements et d'expériences passés, à l'aide de supports tels que photographies, enregistrements vidéos ou archives.

La stimulation multisensorielle ou Snoezelen utilise des stimuli visuels, auditifs, tactiles, gustatifs et olfactifs.

L'utilisation de musique personnalisée, d'enregistrements de voix ou de bruits naturels s'est montrée efficace dans de nombreuses études.

Les techniques cognitivo-comportementales avec identification et correction de certains schémas de pensée, associées parfois à des techniques de relaxation, ont fait leurs preuves dans de nombreux domaines fonctionnels. Des séances psycho-éducatives, basées ou non sur des techniques cognitivo-comportementales, destinées aux proches peuvent avoir des effets bénéfiques sur les troubles comportementaux des patients.

CONCLUSIONS

La MA est une pathologie chronique, invalidante et fréquente, puisqu'elle touche près d'une personne sur trois au-delà de 80 ans. Sa prévalence élevée et sa symptomatologie progressive, principalement cognitive, ont amené certains à parler d'«épidémie silencieuse». Les traitements actuels ne permettent certes pas une guérison de la MA, mais peuvent apporter une amélioration transitoire de ses manifestations cognitives, ralentir la progression du déclin fonctionnel et améliorer les troubles du comportement associés. Pour ces derniers, comme pour les troubles de l'humeur, la prise en charge doit combiner des interventions non pharmacologiques et pharmacologiques.

Les progrès dans la compréhension des mécanismes qui sous-tendent la MA laissent entrevoir l'émergence de nouvelles stratégies de prévention, comme la correction des facteurs de risque vasculaires. Des traitements permettant de retarder, voire de modifier le cours de la maladie devraient certainement être disponibles dans un avenir proche. ■

Implications pratiques

- Les traitements actuels de la maladie d'Alzheimer peuvent apporter une amélioration transitoire des fonctions cognitives, ralentir la progression du déclin fonctionnel et améliorer les troubles du comportement
- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) sont actuellement le traitement de première ligne de la maladie d'Alzheimer de stades léger à modéré
- La mémantine est pour l'instant un traitement destiné aux stades modérés à avancés de la maladie d'Alzheimer
- Il est important de rechercher une étiologie somatique lors de l'apparition de troubles du comportement, avant d'instaurer un traitement
- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont un impact sur les troubles comportementaux de la maladie d'Alzheimer
- La prise en charge des troubles du comportement et de l'humeur dans la maladie d'Alzheimer doit combiner des interventions non pharmacologiques et pharmacologiques

Adresses

Drs Sabine Joray et Joseph Ghika
Service de neurologie, CHUV, 1011 Lausanne
Sabine.Joray@chuv.hospvd.ch
Joseph.Ghika@chuv.hospvd.ch

Dr Armin von Gunten
Service universitaire de psychiatrie de l'âge avancé
et Département de psychiatrie du CHUV
Route du Mont, 1008 Prilly
armin.von-gunten@inst.hospvd.ch

Dr Christophe Büla
Service de gériatrie et réadaptation gériatrique, CHUV
et CUTR Sylvana, 1066 Epalinges
Christophe.Bula@chuv.hospvd.ch

Dr Gabriel Gold
Département de réhabilitation et de gériatrie
HUG, 1226 Thônex
Gabriel.Gold@hcuge.ch

Dr Frédéric Assal
Clinique de neurologie, Département Neuclid
HUG, 1211 Genève 14
Frederic.Assal@hcuge.ch

Bibliographie

- 1 LeBlanc ES, Janowski J, Chan BK, et al. Hormone replacement therapy and cognition: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2001;285:2974-5.
- 2 Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, et al. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: The Women's Health Initiative Memory Study: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.
- 3 Szekely CA, Thorne JE, Zandi PP, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the prevention of Alzheimer's disease: A systematic review. *Neuroepidemiology* 2004;23:159-69.
- 4 Petanceska SS, DeRosa S, Olm V, et al. Statin therapy for Alzheimer's disease: Will it work? *J Mol Neurosci* 2002;19:155-61.
- 5 Forette F, Seux ML, Staessen JA, et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: New evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med* 2002;162:2046-52.
- 6 Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et al. A controlled study of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997;336:1217-22.



- 7** Petersen R, Grundman M, Thomas R, et al. Donepezil and vitamin E as treatments for mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2004;25 (Suppl. 2):S20.
- 8** Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et al. Meta-analysis: High-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
- 9** Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: The end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:824-8.
- 10** Hock C, Konietzko U, Streffer JR, et al. Antibodies against beta-amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease. *Neuron* 2003;38:547-54.
- 11** * Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, et al. Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: Final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10:195-203.
- 12** * Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, et al. Galantamine in AD: A 6-month randomized, placebo-controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000;54:2261-8.
- 13** * Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998;1:55-65.
- 14** Tariot PN, Cummings J, Katz IR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1590-9.
- 15** AD2000 collaborative group. Long-term donepezil treatments in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000). Randomised double-blind trial. *Lancet* 2004;363:2105-15.
- 16** Pomara N, Peskind SG, McDonald S, et al. Memantine monotherapy is effective and safe for the treatment of mild to moderate Alzheimer's disease: A randomized controlled trial. *Neurobiol Aging* 2004;25 (Suppl. 2):S19.
- 17** * Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et al. Memantine Study Group. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333-41.
- 18** Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT, et al. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:317-24.
- 19** Kurz A, Van Baelen B. Ginkgo biloba compared to cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia: A review based on meta-analyses by the Cochrane collaboration. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004;18:217-26.
- 20** Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et al. The efficacy of donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease. *Neurology* 2004;63:214-9.
- 21** Street JS, Clark WS, Gannon KS, et al. Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer's disease in nursing care facilities: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:968-76.
- 22** Brodaty H, Ames D, Snowdon J, et al. A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *J Clin Psychiatry* 2003;64:134-43.
- 23** Sultzer DL, Gray KF, Gunay I, et al. A double-blind comparison of trazodone and haloperidol for the treatment of agitation in patients with dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 1997;5:60-9.
- 24** Gottfries CG, Karlsson I, Nyth AL. Treatment of depression in elderly patients with and without dementia disorders. *Int Clin Psychopharmacol* 1992;6 (Suppl. 5):55-64.
- 25** De Deyn PP, Rabheru K, Rasmussen A, et al. A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology* 1999;53:946-55.
- 26** Lancotot KL, Best TS, Mittmann N, et al. Efficacy and safety of neuroleptics in behavioral disorders associated with dementia. *J Clin Psychiatry* 1998;59:550-61.
- 27** Lee PE, Gill SS, Freedman M, et al. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of behavioural and psychological symptoms of dementia: Systematic review. *BMJ* 2004;329:75.
- 28** Teri L, Gibbons LE, McCurry SM, et al. Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2015-22.
- 29** Mittelman MS, Ferris SH, Shulman E, et al. A family intervention to delay nursing home placement of patients with Alzheimer disease: A randomized controlled trial. *JAMA* 1996;276:1725-31.
- 30** * Cohen-Mansfield J. Nonpharmacologic interventions for inappropriate behaviors in dementia: A review, summary, and critique. *Am J Geriatr Psychiatry* 2001;9:361-81.

* à lire

** à lire absolument