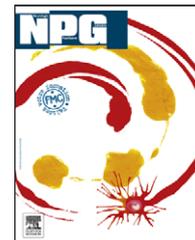




Disponible en ligne sur
 ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

www.em-consulte.com



THÉRAPEUTIQUE

Mémantine (Ebixa®)

Memantine (Ebixa®)

C. Levasseur

*Service de court séjour gériatrique, hôpital de Bois-Guillaume, CHU de Rouen,
147, avenue du Maréchal-Juin, Bois-Guillaume, 76031 Rouen cedex, France*

Disponible sur Internet le 31 décembre 2009

MOTS CLÉS

Mémantine ;
Maladie d'Alzheimer ;
Personnes âgées

KEYWORDS

Alzheimer disease;
Elderly;
Memantine

Résumé La mémantine est le seul médicament antidéméntiel non anticholinestérasique utilisé dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer. De nombreuses publications concernent cette molécule dont l'autorisation de mise sur le marché date de 2002. Cet article a pour but de présenter les études les plus importantes.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Summary Memantine is the only non anticholinesterase antidementia used in moderate to severe Alzheimer's disease. Many publications have concerned this molecule, which has been licensed in France since 2002. This article aims to present the most important studies.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

L'intérêt de cet article est de proposer une synthèse des principaux travaux publiés sur la mémantine basée sur plus de 1000 références accessibles sur Medline. Pour en faciliter leur analyse, ils ont été classés par thèmes : efficacité et tolérance, troubles du comportement, association de la mémantine aux anticholinestérasiques, méta-analyses et pharmacoeconomie. Il faut d'emblée signaler la mise au point très complète de Van Marum publiée en 2009 [1].

La mémantine (1-amino-3,5-diméthyl-adamantane) date des années 1960 alors que son développement était initialement destiné à la mise au point d'un hypoglycémiant. Son

Adresse e-mail : caroline.levasseur@chu-rouen.fr.

action sur le système nerveux central a été mise en évidence dès 1970 et commercialisée en Allemagne depuis 1989 pour le traitement des syndromes démentiels [2].

La mémantine est un médicament indiqué pour le traitement des syndromes démentiels qui n'appartient pas à la famille des anticholinestérasiques. Il s'agit d'un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) qui module l'action du glutamate, substance neuroexcitotoxique, à taux élevé.

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de la mémantine date du 15 mars 2002. Son indication est le traitement de la maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère (*mini mental state examination* [MMSE]: 19 à 3), une extension d'indication européenne datant du 15 novembre 2005 permettant de prescrire la mémantine dans les formes modérées définies par un score au MMSE inférieur à 20. Les galéniques actuellement disponibles sont la forme comprimé à 10 mg sécable et 20 mg, et la forme buvable à 10 mg pour 20 gouttes [3]. La posologie quotidienne recommandée est maintenant de 20 mg par jour en une prise, la titration se faisant par palier progressif de 5 mg par semaine (modification d'AMM du 8 mai 2008 validée par la commission européenne) [4]. Cette posologie doit être adaptée à la fonction rénale et tenir compte d'un éventuel antécédent d'épilepsie.

Efficacité et tolérance

Il existe dans la littérature sept études en double insu randomisées de la mémantine dans la maladie d'Alzheimer [5–11]. Quatre concernent les démences modérément sévères à sévères [5–7,9] et trois les démences modérées à modérément sévères [8,10,11] (Tableau 1). Ces études princeps ont souvent donné lieu à des ré-analyses multiples (analyses post-hoc) d'interprétation difficile. Il existe, bien sûr, d'autres études que dans la maladie d'Alzheimer que nous n'aborderons pas dans cette revue, en particulier dans la démence parkinsonienne et la maladie à corps de Lewis [12].

L'étude de Reisberg et al. [6] est une des études pivot ayant montré l'efficacité de la mémantine à 20 mg par jour par rapport au placebo sur une durée de 28 semaines. La population sélectionnée était communautaire, les malades ayant les critères habituels de maladie d'Alzheimer (DSM-IV et NINCDS-ADRDA). Cette étude a inclus 252 malades d'une moyenne d'âge de 76 ans, avec un score moyen au MMSE de 7,8. Le critère de jugement principal reposait sur deux échelles: la *clinician's interview-based impression of change* (CIBIC-plus) et l'ADCS-ADL19. La CIBIC-plus évalue l'impression de changement de l'état du patient par le soignant. Elle est cotée de 1 (amélioration importante) à 7 (dégradation importante). L'*Alzheimer's disease cooperative study activities of daily living inventory modified for severe dementia* (ADCS-ADL19) mesure l'autonomie de base pour les activités de la vie quotidienne au travers de 19 items. Le score maximum obtenu est 54 points, synonyme d'une autonomie préservée. Les principaux résultats de cette étude suggèrent, d'une part, une amélioration clinique globale à la CIBIC-plus: différence moyenne 0,3 ($p=0,06$) et, d'autre part, une meilleure autonomie pour les actes de la vie

quotidienne à l'ADCS-ADL19: différence moyenne $-2,1$ ($p=0,02$).

L'évaluation de l'efficacité de la mémantine sur les fonctions cognitives faisait l'objet des critères secondaires mesurés par la *severe impairment battery* (SIB), outil spécifiquement dédié au stade évolué de la maladie d'Alzheimer. Sur ce critère, le bénéfice dans le groupe traité par mémantine était significativement supérieur: différence moyenne $-6,1$ ($p<0,001$). Les auteurs de cette étude ont souligné l'efficacité clinique de la mémantine. Toutefois, le taux important de sorties d'étude (28%) doit faire pondérer les conclusions de ce travail.

L'étude de Tariot et al. [7] est la seconde étude pivot soulignant l'efficacité de la mémantine par rapport au placebo. Cette étude de bonne qualité méthodologique d'une durée de 12 mois était prospective et multicentrique. Elle concernait une population communautaire de 404 sujets répondant aux critères habituels de maladie d'Alzheimer (NINCDS-ADRDA), déjà traitée depuis au moins six mois par donépézil. L'âge moyen des malades était 75 ans et le score moyen au MMSE de 10,2. Les échelles utilisées pour évaluer l'efficacité du traitement étaient les mêmes que l'étude précédente, à savoir la SIB et l'ADCS-ADL19. Le bénéfice avec le traitement associant mémantine et donépézil était statistiquement significatif pour ces deux critères, respectivement $p<0,001$ (différence moyenne 1,4) et $p=0,03$ (différence moyenne $-1,4$). Néanmoins, même si cette étude reste une référence pour juger de la valeur de la mémantine, les résultats traduisent l'impact de l'association mémantine/donépézil et non du seul traitement par mémantine.

L'étude 9M-BEST [5], étude multicentrique randomisée d'une durée de 12 semaines, concernait une population institutionnelle de 166 patients, d'âge moyen 71,6 ans ayant une démence de type Alzheimer avec un MMSE inférieur à 10 (moyenne 6,3). Les critères de jugement principaux reposaient sur la *clinical global impression of change* (CGI-C) et la *behavioural rating scale for geriatric patients* (BGP). La CGI-C est une échelle évaluant la sévérité et le changement de la maladie: amélioration ou aggravation. Elle est cotée de 1 (amélioration très importante) à 7 (aggravation très importante). La BGP est un outil soignant en 23 items mesurant les troubles fonctionnels et comportementaux du sujet âgé. Les résultats de cette étude ont montré que 73% des patients sous mémantine (10 mg par jour) étaient améliorés sur l'échelle CGI-C contre 42% dans le groupe placebo ($p<0,001$). De la même façon, le score de la charge en soins, mesuré par l'échelle BGP, diminuait de façon significative dans le groupe mémantine: différence moyenne $-3,5$ avec le groupe placebo ($p=0,016$). Les limites de cette étude sont un nombre modeste de patients atteints de maladie d'Alzheimer (mémantine $n=41$, placebo $n=38$) — les autres ayant une démence vasculaire —, traités seulement pendant 12 semaines.

L'étude de Van Dyck et al. [9] publiée en 2007 a porté sur 350 patients ayant une maladie d'Alzheimer probable. Ils ont été randomisés en deux groupes: mémantine 20 mg par jour ou placebo, avec un suivi de 24 semaines. Cette étude n'a montré aucune différence significative entre les deux groupes pour la SIB et la ADCS-ADL à 24 semaines, alors que l'analyse à 12 et 18 semaines étaient plutôt favorable à la mémantine.

Tableau 1 Principales caractéristiques des sept études en double insu randomisées concernant la mémantine.

Étude	Nombre de patients (traitement/placebo)	Âge moyen (années)	MMSE à l'inclusion	Durée (semaines)	Résultat principal
Winblad et al., 1999 [5]	82/84 ^a	72	< 10	12	CGI-C < 0,001 BGP-care dépendance 0,016
Reinsberg et al., 2003 [6]	126/126	76	3–14	28	ADCS-ADL 0,02 CIBIC-plus 0,06
Tariot et al., 2004 [7]	203/201 ^b	75	5–14	24	SIB < 0,001 ADCS-ADL 0,03
Peskind et al., 2006 [8]	201/202	78	10–22	24	ADAS-cog 0,003 CIBIC-plus 0,004
Van Dyck et al., 2007 [9]	178/172	78	5–14	24	SIB NS ADCS-ADL NS
Bakchine et al., 2008 [10]	318/152	74	11–23	24	ADAS-cog NS CIBIC-plus NS
Porsteinsson et al., 2008 [11]	217/216 ^c	75	10–22	24	ADAS-cog NS CIBIC-plus NS

MMSE: *mini mental state examination*.

^a Dans cette étude, plus de la moitié des patients avaient une démence vasculaire ($n=87$).

^b Dans cette étude, les patients étaient traités par donépézil depuis au moins six mois.

^c Dans cette étude, les patients étaient déjà traités par un anticholinestérasique à dose stable.

Trois études en double insu randomisées concernent des patients ayant une maladie d'Alzheimer modérée à modérément sévère [8,10,11]. L'étude de Peskind et al. [8], d'une durée de 24 semaines, a porté sur 403 patients (MMSE moyen: 17,3). À 24 semaines, il existait une différence significative en faveur du traitement par mémantine 20 mg avec une différence de $-1,9$ points à l'ADAS-cog ($p=0,003$). À la CIBIC-plus, 67,3% des patients traités par mémantine étaient stabilisés contre 50,8% dans le groupe placebo ($p=0,004$). Les études de Bakchine et al. [10] sur 470 patients (MMSE moyen: 19) et de Porsteinsson et al. [11] sur 433 patients (MMSE moyen: 16), d'une durée de 24 semaines, n'ont montré aucune différence pour l'ADAS-cog et la CIBIC plus.

Dans les deux études pivot réalisées [6,7], le profil de tolérance de la mémantine était bon, avec un taux d'effets indésirables faible comparable à ceux observés dans le groupe placebo. Aucun effet indésirable n'était rapporté, respectivement pour 84% et 78% des patients sous mémantine versus 87% et 72% sous placebo. Parmi les effets indésirables les plus fréquemment constatés, figurait l'agitation observée chez 18% de la population étudiée dans la première étude [6] et chez 9,4% des sujets pour la seconde [7]. Enfin, aucun effet indésirable de nature cardiaque n'a été rapporté.

Troubles du comportement

Dans toutes les études s'intéressant aux troubles du comportement des patients atteints de maladie d'Alzheimer au

stade modéré à sévère, l'outil de mesure de référence utilisé est le *neuro-psychiatric inventory* (NPI). Il s'agit d'un questionnaire en 12 items évaluant la fréquence, la gravité et le retentissement des différentes composantes comportementales de la maladie (agitation, hallucinations, apathie...). Son score est coté sur 144 points. Plus le score est élevé et plus importants sont les troubles du comportement.

Les résultats publiés dans la littérature sur l'impact de la mémantine sur les troubles du comportement repose sur les mêmes études [6,7] avec des sous-analyses multiples altérant la pertinence des résultats. De plus, le NPI était, dans certaines de ces études, un critère de jugement secondaire.

Dans l'étude de Reinsberg et al. [6], aucune différence significative à 28 semaines entre les deux groupes mémantine/placebo n'était observée pour le score global du NPI ($p=0,33$; critère secondaire).

En revanche, les données de l'étude de Tariot et al. [7] révélaient un bénéfice en faveur de la mémantine mesuré par le score global du NPI, critère de jugement secondaire, avec une différence moyenne avec le placebo de 3,6 ($p=0,002$).

L'étude de Cummings et al. [13] utilisait le NPI comme critère principal, mais il s'agissait d'une ré-analyse des données issues de l'étude de Tariot et al. [7]. Toutefois, les résultats étaient très significativement en faveur de la mémantine tant à 12 semaines: différence moyenne $-0,8$ ($p<0,001$), qu'à 24 semaines: différence moyenne 3,6 ($p=0,002$). Enfin, l'analyse fine des sous-scores du NPI publiée en 2005 [14] souligne, là encore, et de façon significative, le bénéfice apporté par la mémantine sur les troubles

du comportement ($p=0,002$), mais plus particulièrement sur les symptômes « agitation/agressivité » ($p=0,008$).

Dans l'étude de Van Dyck et al. [9], il n'y avait pas de différence significative pour le NPI. Dans l'étude de Peskind et al. [8], il y avait une différence de $-3,5$ points dans le groupe traité par rapport au groupe placebo ($p=0,01$).

Association de la mémantine aux anticholinestérasiques

L'étude de l'association mémantine–anticholinestérasique a fait l'objet de plusieurs travaux publiés [5,7,11,13,15–17]. Il apparaît important de revenir sur plusieurs d'entre eux pour préciser la place de la mémantine.

L'étude de Tariot et al. [7] concernait des patients déjà traités depuis au moins six mois par donépézil et recevant la mémantine ou un placebo pendant 24 semaines. Le bénéfice sur la cognition (SIB, $p<0,001$), sur l'autonomie (ADCS-ADL19, $p=0,03$) et l'impression clinique globale de changement (CIBIC-plus, $p=0,03$) a été montré dans le groupe recevant une association donépézil–mémantine. Dans cette étude, il faut souligner l'impact positif de l'association mémantine/donépézil sur les troubles du comportement (NPI, $p=0,002$).

L'étude de Cummings et al. [13], qui est une sous-analyse de celle de Tariot et al. [7], a confirmé le bénéfice de cette association en particulier sur les troubles du comportement.

L'étude de Hartmann et al. [15] est une étude allemande prospective d'une durée de quatre mois évaluant l'association mémantine et anticholinestérasiques en termes de tolérance. Elle concernait des patients atteints de syndrome démentiel ($n=158$), d'âge moyen 74 ans, dont 77 % présentaient une maladie d'Alzheimer. Huit patients sur dix recevaient l'association mémantine–donépézil. Les résultats ont montré une excellente tolérance dans 98 % des cas, peu d'effets indésirables et dans plus d'un cas sur deux, une amélioration sur l'échelle d'impression clinique de changement.

Une étude plus récente [16] a souligné le bénéfice de l'association mémantine–donépézil. Il s'agissait d'une étude observationnelle, prospective d'une durée de deux ans concernant une population communautaire de 943 sujets atteints de maladie d'Alzheimer. La moyenne d'âge des malades était de 73,1 ans et leur MMSE moyen de 18,2. La durée moyenne de suivi pour l'ensemble de la cohorte était de 62 mois. Le principal résultat de cette étude concerne l'admission en EHPAD sept fois inférieure quand la mémantine était associée au donépézil (5 %) par rapport au groupe traité par donépézil seul (21 %) avec une différence très significative ($p<0,001$). Toutefois, cette étude n'était pas randomisée et les populations non homogènes pour les paramètres impactant sur l'admission en EHPAD : âge, MMSE et sévérité des troubles cognitifs.

Il existe aussi des études avec la rivastigmine [17].

L'étude de Porsteinsson et al. [11] sur l'association de la mémantine avec un anticholinestérasique (donépézil, rivastigmine ou galantamine) ne montrait aucun bénéfice.

Méta-analyses

Compte tenu du faible nombre d'études sur la mémantine avec souvent des effectifs modestes, de nombreuses méta-analyses ont été faites avec, à chaque fois, des critères d'inclusion très différents. Les résultats varient bien sûr en fonction du nombre d'études « négatives » inclus dans la méta-analyse.

La méta-analyse de Wilcock et al. [18] qui s'est intéressée aux effets de la mémantine sur l'agitation/agressivité n'a inclus que trois études : Reisberg [6], Tariot [7] et Van Dyck [9]. Le nombre de patients qui se sont améliorés était significativement plus important dans le groupe mémantine à 12 semaines (55,3 % versus 43,1 %, $p=0,011$) et à 24/28 semaines (61 % versus 45 %, $p<0,001$).

La méta-analyse de Maidment et al. [19] a inclus cinq études sur les sept présentées dans le Tableau 1 : l'étude de Winblad et al. [5], datant de 1999, n'a pas été prise en compte, ainsi que l'étude de Bakchine et al. [10] car il manquait des données concernant le NPI ; en effet, cette analyse a porté uniquement sur les troubles du comportement et le NPI. Ces cinq études incluaient au total 868 patients sous mémantine et 882 sous placebo. Les patients recevant de la mémantine se sont améliorés de 1,99 sur l'échelle NPI ($p=0,041$) par rapport au groupe placebo. Cependant, l'étude de Bakchine et al. [10], qui n'a pas été incluse, était négative pour le NPI.

La méta-analyse de Mecocci et al. [20] a inclus six des sept études présentées sur le Tableau 1. Seule l'étude de Winblad et al. [5] n'a pas été prise en compte. Cette méta-analyse montre un effet significatif de la mémantine sur l'ADAS-cog ($p<0,01$) et sur la SIB ($p<0,001$).

Pharmacoeconomie

Ces études sont difficiles à interpréter car il n'existe pas de consensus sur la façon de mesurer les coûts et d'évaluer les bénéfices [1].

L'étude de Reisberg et al. [6] a évalué l'impact de la maladie d'Alzheimer sur le fardeau des aidants par le *resource utilization in dementia* (RUD). Ce questionnaire mesure le temps consacré par l'aidant, l'utilisation des services de soins par le patient, ce qui permet de quantifier le coût financier de la maladie d'Alzheimer. Dans ce travail, l'épargne de temps des aidants concernait le groupe traité par mémantine avec une différence de 45,8 heures en moins par rapport au groupe placebo ($p=0,01$) sur une période d'un mois.

L'étude de Wimo et al. [21] a comparé le coût financier et le recours aux aidants dans une population communautaire souffrant de maladie d'Alzheimer de stade sévère à modéré (MMSE 3–14). Cette étude multicentrique, prospective, en double insu randomisée a porté sur 166 malades suivis pendant 28 semaines. Il s'agit en fait d'une analyse a posteriori de l'étude de Reisberg et al. [6]. Les résultats de cette étude sont en faveur de la mémantine sur plusieurs points :

- une épargne de temps passé par les aidants de 51,5 heures par mois ($p=0,02$) ;
- une diminution des entrées en institution à 28 semaines ($p=0,04$), mais seulement six patients ont été institution-

nalisés durant l'étude : un dans le groupe mémantine et cinq dans le groupe placebo ;

- une réduction du coût financier évaluée à 823,77€ ($p=0,01$).

Conclusion

Les travaux publiés ainsi que les dernières mises à jour sur la mémantine ont été rapportés dans ce travail. Le choix des études présentées a reposé avant tout sur leur valeur scientifique pour leurs critères méthodologiques et la pertinence de leurs résultats. Toutefois, il faut souligner la fréquence des publications multiples réalisées à partir d'une même étude recourant à des sous-groupes. De plus, le choix des outils de mesure (par exemple : SIB, ADCS-ADL19, CIBIC-plus) qui sont parfaitement adaptés à des fins de recherche ne sont pas utilisables par le clinicien en pratique quotidienne.

Néanmoins, l'ensemble des résultats présentés ici apporte au clinicien des éléments de réponse de valeur quant à l'utilisation de la mémantine. C'est à ce jour le seul traitement indiqué pour les stades sévères de la maladie d'Alzheimer (MMSE < 10) avec une efficacité démontrée et une bonne tolérance clinique. L'association aux anticholinestérasiques est possible et semble intéressante, notamment pour les stades modérés de la maladie (MMSE compris entre 10 et 19).

Enfin, la prescription de la mémantine offre la possibilité au malade et à leurs aidants d'entrer dans un programme de soins ciblés et personnalisés afin de les accompagner jusqu'au dernier stade de la maladie [22].

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

- [1] Van Marum RJ. Update on the use of memantine in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009;5:237–47.
- [2] Sonkusare SK, Kane CL. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders - memantine, a new hope. *Pharmacol Res* 2005;51:1–17.
- [3] Afssaps, Commission de transparence, 4 décembre 2002. Résumé des caractéristiques du produit Ebixa® (mémantine). www.afssaps.sante.fr [consultation le 1^{er} semestre 2009].
- [4] Agence européenne du médicament (EMA). Autorisation du 08/05/2008 Ebixa-H-C-463-X-42, II-41. www.emea.europa.eu [consultation le 1^{er} semestre 2009].
- [5] Winblad B, Poritis N. Memantine in severe dementia: results of the 9M-BEST study. Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999;14:135–46.
- [6] Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003;348:1333–41.
- [7] 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.
- [8] Peskind ER, Potkin SG, Pomanara, et al. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006;14:704–15.
- [9] Van Dyck CH, Tariot PN, Meyers B, Malca Resnick E, the Memantine MEM-MD-01 Study Group. A 24-week randomized, controlled trial of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2007;21:136–43.
- [10] Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomised, double-blind, placebo-controlled 6 month study. *J Alzheimers Dis* 2008;13:97–107.
- [11] Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, Olin JT, Memantine MEM-MD-12 Study Group. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008;5:83–9.
- [12] Aarsland D, Ballard C, Walker Z, et al. Memantine in patients with Parkinson's disease dementia or dementia with lewy bodies: a double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet Neurol* 2009;8:613–8.
- [13] Cummings JL, Schneider E, Tariot PN, Graham SM. Behavioral effects of memantine in Alzheimer's disease patients receiving donepezil treatment. *Neurology* 2006;67:57–63.
- [14] Gauthier S, Wirth Y, Möbius HJ. Effects of memantine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease patients: an analysis of the Neuropsychiatric Inventory (NPI) data of two randomized, controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:459–64.
- [15] Hartmann S, Möbius HJ. Tolerability of memantine in combination with cholinesterase inhibitors in dementia therapy. *Int Clin Psychopharmacol* 2003;18:81–5.
- [16] Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, et al. Long-term effects of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:600–7.
- [17] Riepe MW, Adler G, Ibach B, et al. Adding memantine to rivastigmine therapy in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: results of a 12-week, open-label pilot study. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2006;8:258–63.
- [18] Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry* 2008;69:341–8.
- [19] Maidment ID, Fox CG, Boustani M, et al. Efficacy of memantine on behavioural and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2008;42:32–8.
- [20] Mecocci P, Bladström A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009;24:532–8.
- [21] Wimo A, Winblad B, Stöffler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics* 2003;21:327–40.
- [22] Haute Autorité de santé. La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer, septembre 2007. www.has-sante.fr [consultation le 1^{er} semestre 2009].