

La galantamine est-elle bénéfique pour les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de troubles cognitifs légers ?

Référence

Lim AW, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. Cochrane Database Syst Rev 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub4

Analyse de
Emilie Levaux,
logopède
Absence de conflits
d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les adultes atteints de démence due à la maladie d'Alzheimer ou à des troubles cognitifs légers, la galantamine, comparée à un placebo, améliore-t-elle la cognition, la fonction quotidienne et les symptômes comportementaux, tout en étant bien tolérée et sans augmenter la mortalité ?

Contexte

La démence, caractérisée par une régression progressive des habiletés cognitives, est de plus en plus fréquente en raison du vieillissement global de la population (1,2). À peu près 2/3 des démences sont liées à la maladie d'Alzheimer. Notons que l'impact économique mondial de la démence était estimé à 1,3 milliard de dollars en 2020 (3). Actuellement, il n'est pas possible de guérir de la maladie d'Alzheimer. Cependant, des traitements pharmacologiques peuvent être administrés pour ralentir la progression. La galantamine en fait partie. Il s'agit d'un inhibiteur qui vise à réduire la dégradation de l'acétylcholine (4) tout en améliorant la sensibilité des ses récepteurs (5,6). Puisque la galantamine reste un des traitements de référence de la maladie d'Alzheimer, il est important d'analyser régulièrement les effets positifs et négatifs de celui-ci sur les patients. Au vu des nombreuses études réalisées lors des dernières décennies, cette méta-analyse (7) met à jour les conclusions de la revue Cochrane publiée en 2006 (8), qui indiquait des effets positifs de la galantamine sur le fonctionnement cognitif des patients Alzheimer ou souffrant de troubles cognitifs légers, entre 3 et 6 mois. Rappelons qu'une analyse précédente de Minerva (9), publiée en 2006, mettait en évidence que l'efficacité du traitement n'était pas suffisante pour le prescrire systématiquement en cas de démence (toutes confondues) (10).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique et méta-analyse.

Sources consultées

- Medline, CENTRAL, Embase, CINAHL, PsycINFO, LILACS, World Health Organization (WHO), ClinicalTrials.gov, Science Core Collection, Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group's Specialised Register
- consultation manuelle des références bibliographiques et des informations à partir de documents de la FDA et de rapports d'essais non publiés
- recherche effectuée le 14 décembre 2022, aucune restriction linguistique.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion :
 - en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlées par placebo, avec une attribution de traitement randomisée et non biaisée au placebo ou à la galantamine
 - patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou ayant un trouble cognitif léger
 - précisant les critères de sélection
 - précisant les instruments de mesures utilisés
 - précisant la durée et de minimum 4 semaines

- au total, 21 études dont 11 extraites de la revue de 2005 ; les durées des études variaient de huit semaines à deux ans, et la durée la plus commune était de 24 semaines ; une étude nouvellement incluse a évalué les effets de la galantamine à deux ans, et une autre nouvellement incluse a impliqué des participants atteints de la maladie d'Alzheimer grave ; dix-neuf études avec 10 497 participants ont contribué à la méta-analyse.

Population étudiée

- patients souffrant d'un trouble cognitif léger
- patients souffrant de la maladie d'Alzheimer selon les critères de la NINCDS-ADRDA, de la DSM III R et de la DSM IV, en utilisant la MMSE
- au total, 10 990 participants ; âge moyen 74 ans (66 à 84 ans) ; 37% d'hommes.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - les fonctions cognitives ont principalement été évaluées par la **MMSE (Mini-Mental State Examination)** ou l'**ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale** ; différence minimale cliniquement importante (DMCI) = 2,6 à 4 points de changement)
 - capacités fonctionnelles : évaluées par la **DAD (Disability Assessment for Dementia scale)**
 - le fonctionnement global a été évalué par les échelles **CIBIC (Clinician's Interview-Based Impression of Change plus Caregiver Input - échelle sur l'impression clinique de changement du clinicien et de l'aide principal)** ou **ADCS-CGIC (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change)**
 - le fonctionnement au quotidien a été évalué par l'**ADCS-ADL (Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living)** ou l'**IADL**
 - les symptômes comportementaux testés par l'échelle **NPI (Neuropsychiatric Inventory)**
 - les auteurs ont collecté des données propres aux effets indésirables, taux d'abandon et mortalité (en nombre ou en%)
- les données de dix-neuf études avec 10 497 participants ont contribué à la méta-analyse ; un modèle à effets fixes pour la synthèse méta-analytique et présenté les résultats sous forme de **rapports des cotes (OR- odds ratio) de Peto** ou différences de moyennes pondérées (DM) avec un intervalle de confiance à 95% (IC à 95%).

Résultats

1. La galantamine pour les formes légères à modérées dans la démence due à la maladie d'Alzheimer

- les résultats pour la galantamine administrée à raison de 8 à 12 mg deux fois par jour (galantamine totale 16 à 24 mg/jour) montrent qu'à six mois, la galantamine, comparée au placebo, améliore :
 - la fonction cognitive : DM de -2,86 avec IC à 95% de -3,29 à -2,43 ; 6 études, 3049 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré)
 - l'incapacité fonctionnelle : DM de 2,12 avec IC à 95% de 0,75 à 3,49 ; 3 études, 1275 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré)
 - la fonction comportementale : DM de -1,63 avec IC à 95% de -3,07 à -0,20 ; 2 études, 1043 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré).

La galantamine pourrait améliorer :

- la fonction globale à six mois : OR de 1,58 avec IC à 95% de 1,36 à 1,84 ; 6 études, 3002 participants (données probantes d'un niveau de faible confiance)
- les participants ayant reçu de la galantamine étaient plus susceptibles que les participants traités par placebo d'arrêter prématurément (22,7% par rapport à 17,2%) : OR de 1,41 avec IC à 95% de 1,19 à 1,68 ; 6 études, 3336 participants (données probantes d'un niveau de confiance élevé) et d'éprouver des nausées (20,9% par rapport à 8,4%) : OR de 2,89 avec IC à 95% de 2,40 à 3,49 ; 7 études, 3616 participants (données probantes d'un niveau de confiance élevé)
- la galantamine a réduit les taux de mortalité à six mois : 1,3% des participants dans les groupes galantamine étaient décédés contre 2,3% dans les groupes placebo : OR de 0,56 avec IC à 95% de 0,33 à 0,96 ; 6 études, 3493 participants (données probantes d'un niveau de confiance élevé).

2. La galantamine pour les troubles cognitifs modérés

- les résultats, évalués à deux ans, de deux études ayant administré aux participants de la galantamine à raison de 8 à 12 mg deux fois par jour (galantamine totale 16 mg à 24 mg/jour) montre que, comparée au placebo, la galantamine pourrait :
 - ne pas améliorer la fonction cognitive : DM de -0,21 avec IC à 95% de -0,78 à 0,37 ; 2 études, 1901 participants (données probantes d'un niveau de confiance faible)
 - ne pas améliorer les activités de la vie quotidienne : DM de 0,30 avec IC à 95% de -0,26 à 0,86 ; 2 études, 1901 participants (données probantes d'un niveau de confiance faible)
- les participants qui ont reçu de la galantamine étaient probablement plus susceptibles d'arrêter prématièrement que les participants traités par placebo (40,7% par rapport à 28,6%) : OR de 1,71 avec IC à 95% de 1,42 à 2,05 ; 2 études, 2057 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré) ; et d'avoir des nausées (29,4% par rapport à 10,7%) : OR de 3,49 avec IC à 95% de 2,75 à 4,44 ; 2 études, 2057 participants (données probantes d'un niveau de confiance modéré)
- la galantamine pourrait ne pas réduire les taux de mortalité à 24 mois par rapport au placebo (0,5% par rapport à 0,1%) : OR de 5,03 avec IC à 95% de 0,87 à 29,10 ; 2 études, 2057 participants (données probantes d'un niveau de confiance faible).

Conclusion des auteurs

Comparativement au placebo, la galantamine (administrée à une dose totale de 16 mg à 24 mg/jour) ralentit le déclin des fonctions cognitives, des capacités fonctionnelles et du comportement à six mois chez les personnes atteintes de démence due à la maladie d'Alzheimer. La galantamine ralentit probablement également le déclin des fonctions globales à six mois. Les changements observés sur le plan cognitif, évalués à l'aide de l'échelle ADAS-cog, étaient cliniquement significatifs. Les effets indésirables gastro-intestinaux sont les principales préoccupations associées à l'utilisation de la galantamine chez les personnes atteintes de démence, ce qui peut limiter sa tolérance. Bien que les taux de mortalité soient généralement faibles, les participants des groupes galantamine présentaient un risque de décès réduit par rapport à ceux des groupes placebo. Aucune preuve ne soutient l'utilisation de la galantamine chez les personnes présentant un trouble cognitif léger.

Financement de l'étude

Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group.

Conflit d'intérêts des auteurs

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette méta-analyse synthétise plusieurs essais randomisés contrôlés dont la plupart sont menés en double aveugle. Les outils de mesure/échelles choisis sont pertinents et reconnus. De plus, le risque de biais liés aux études sélectionnées a été évalué par l'outil de la Cochrane RoB 1. Toutes les études présentaient un risque de biais faible à incertain pour la randomisation, la dissimulation de l'allocation et la mise en aveugle. Quatre études présentaient un risque de biais élevé en raison de l'attrition et deux en raison de la présentation sélective des critères de jugement. Pour diminuer l'impact possible sur les résultats du biais d'attrition en raison de nombreux abandons en cours d'étude, les auteurs ont utilisé la méthode d'imputation des données manquantes via le LOCF (Last Observation Carried Forward), fait une analyse en intention de traiter (ITT) et réalisé une méta-régression pour analyser l'impact du taux d'abandon sur les résultats cognitifs. Cependant, les études sélectionnées présentaient de grandes hétérogénéités que ce soit en termes de population (âge, sexe, avancée de la maladie), de dosage de la galantamine, de nombre de prises par jour (1, 2 ou 3) ou de durée (8 semaines à 2 ans). De plus, certains effets secondaires pourraient avoir été sous-déclarés ou sous-évalués, ce qui pourrait biaiser le rapport bénéfice-risque. Enfin, les auteurs précisent que 16 RCTs présentes dans la méta-analyse ont été financées par le laboratoire Jansen/Johnson & Johnson, qui a d'ailleurs commercialisé ce médicament (jusqu'à la fin de septembre 2025) sous le nom de « Reminyl® ».

Évaluation des résultats

Les résultats de cette méta-analyse montrent que, chez les patients atteints de démence légère à modérée due à la maladie d'Alzheimer, la galantamine administrée à des doses de 16 à 24 mg/j ralentit modérément le déclin cognitif, fonctionnel et comportemental à six mois, mais sans bénéfice démontré chez les patients présentant un trouble cognitif léger. En ce qui concerne les caractéristiques de la population, il s'agissait principalement de patients atteints de maladie d'Alzheimer légère à modérée. Très peu d'études concernaient les troubles cognitifs légers et la maladie d'Alzheimer de stade avancé, ce qui limite la transposabilité des résultats. Bien que les critères de jugement retenus soient standardisés et validés (ADAS-Cog, MMSE, DAD, NPI, etc.), ils reflètent principalement des dimensions quantitatives du fonctionnement cognitif ou comportemental, sans toujours correspondre aux priorités cliniques du patient, du soignant ou des aidants proches, telles que le maintien de l'autonomie, la qualité de vie ou la charge pour les aidants. Cette dissociation entre les indicateurs d'efficacité mesurés et les attentes du terrain limite la portée pratique des résultats pour la décision thérapeutique. Pour ce qui est de la durée du traitement, la plupart des études se limitaient entre 6 et 12 mois, ce qui peut être insuffisant pour évaluer les effets à long terme dans une maladie chronique comme la maladie d'Alzheimer.

En comparaison avec les recherches antérieures (10), les résultats de cette revue sont cohérents avec les méta-analyses précédentes, qui montrent un bénéfice cognitif modeste de la galantamine. Les auteurs suggèrent que la galantamine atteint un seuil d'efficacité cliniquement pertinent sur le plan cognitif. Toutefois, cette affirmation mérite d'être nuancée : les résultats rapportés ne permettent pas de conclure avec certitude à une amélioration dépassant le seuil minimal requis pour être considérée comme cliniquement pertinente. Il est par ailleurs confirmé que la galantamine n'a pas d'effet démontré sur le ralentissement de la progression des troubles cognitifs légers vers la maladie d'Alzheimer. Bien que cette revue Cochrane 2024 rapporte les effets indésirables les plus fréquents (les troubles gastro-intestinaux expliquant un taux d'abandons élevé), elle ne mentionne pas certains effets potentiellement graves ou spécifiques associés à la galantamine, tels que troubles du rythme cardiaque, vertiges, céphalées, tremblements, agitation, confusion, anxiété, troubles du sommeil, convulsions ou réactions cutanées sévères (11). Cette omission est surprenante au regard des données de pharmacovigilance disponibles et pourrait limiter l'appréciation complète du rapport bénéfice/risque en pratique clinique. Notons aussi que la tolérance est moins bonne que celle du placebo. Ces résultats sont également cohérents avec les conclusions de Minerva (9,10,12,13), qui soulignaient une efficacité limitée et une tolérance problématique des inhibiteurs de la cholinestérase dans les démences. L'extrapolation des résultats au contexte belge est possible, étant donné que la galantamine est disponible en Belgique et remboursée selon certains critères. Cependant, la fréquence des effets secondaires demandera un suivi médical fréquent, pour ré-évaluer la balance bénéfice/risque.

Que disent les guides de pratique clinique ?

En 2009, le KCE (14) considère les inhibiteurs de cholinestérase (dont la galantamine) comme nécessaires en raison de la gravité de la maladie, malgré les effets secondaires. De même en Angleterre, le NICE recommande en 2018 (15) l'usage de ces inhibiteurs en cas de maladie d'Alzheimer légère à modérée, à condition de respecter certains critères de prescription. La HAS quant à elle, en 2016, écrivait que vu « l'absence de pertinence clinique des effets symptomatiques de ces médicaments ; l'absence de démonstration d'efficacité sur les troubles du comportement, la qualité de vie, le délai d'entrée en institution, la mortalité, l'évolution de la maladie, la charge de la maladie sur les aidants ; de leur profil de tolérance ; du risque élevé d'interactions médicamenteuses chez les sujets âgés ; les inhibiteurs des cholinestérases n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique » (16).

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse de la Cochrane, de bonne qualité méthodologique, montre que la galantamine, versus placebo, ralentit le déclin cognitif, fonctionnel et comportemental à six mois des personnes atteintes de démence due à la maladie d'Alzheimer. Cependant, ce médicament est difficilement toléré (effets indésirables fréquents) et aucun bénéfice n'est démontré pour les troubles cognitifs légers. Il est toutefois important de noter que les RCTs incluses dans cette analyse étaient très hétérogènes en termes de population ou de méthodologie. De plus, 16 d'entre-elles ont été financées par le laboratoire Jansen/Johnson & Johnson qui commercialise la galantamine.

Références

1. Li X, Feng X, Sun X, Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2019. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2022;14:937486. DOI: 10.3389/fnagi.2022.937486
2. Alzheimers Association. 2021 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2021;17:327-406. DOI: 10.1002/alz.12328
3. Gauthier S, Rosa-Neto P, Morais JA, Webster C. World Alzheimer report 2021: journey through the diagnosis of dementia. Available from: <https://www.alzint.org/what-we-do/research/world-alzheimer-report/>
4. Thomsen LA, Winterstein AG, Sondergaard B, et al. Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother* 2007;41:1411-26. DOI: 10.1345/aph.1H658
5. Albuquerque EX, Santos MD, Alkondon M, et al. Modulation of nicotinic receptor activity in the central nervous system: a novel approach to the treatment of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001;15 Suppl 1:S19-25. DOI: 10.1097/00002093-200108001-00004
6. Wilkinson DG, Francis PT, Schwam E, Payne-Parrish J. Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease: the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging* 2004;21:453-78. DOI: 10.2165/00002512-200421070-00004
7. Lim AW, Schneider L, Loy C. Galantamine for dementia due to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2024, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub4
8. Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD001747.pub3
9. Michiels B. Inhibiteurs des cholinestérases : preuves scientifiques ? *MinervaF* 2006;5(6):94-6
10. Kaduszkiewicz H, Zimmermann T, Beck-Bornholdt HP, van den Bussche H. Cholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer's disease: systematic review of randomised clinical trials. *BMJ* 2005;331:321-7. DOI: 10.1136/bmj.331.7512.321
11. Répertoire commenté des médicaments. Médicaments de la maladie d'Alzheimer. CBIP octobre 2025. Disponible sur: https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=18697&trade_family=22996
12. Michiels B. Traitement médicamenteux de la démence. *MinervaF* 2008;10:146-7.
13. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-97. DOI: 10.7326/0003-4819-148-5-200803040-00009
14. Hulstaert F, Thiry N, Eyssen M, Vrijens F. Interventions pharmacologiques et non pharmacologiques pour la maladie d'Alzheimer : une évaluation rapide. *Health Technology Assessment. Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE)*, 2009. KCE reports 111B (D/2009/10.273/28).
15. National Institute for Health and Care Excellence. Dementia: assessment, management and support for people living with dementia and their carers. NICE guideline (NG97) 20/6/2018.
16. Haute Autorité de Santé. REMINYL (galantamine), inhibiteur de l'acétylcholinestérase. HAS, 2016.