

Aperçu de la littérature et rapport d'experts

Traitement préventif précoce et complémentaire de la démence avec l'extrait de ginkgo biloba EGb 761®

Le rapport d'experts sur l'utilisation optimale de Tebokan® (EGb 761®, extrait standardisé de ginkgo) dans la prévention et le traitement de la démence et des troubles cognitifs légers (TCL, ou en anglais mild cognitive impairment, MCI) a été élaboré le 15 octobre 2014 dans le cadre d'un congrès à Zurich. Ce rapport donne un aperçu des études importantes sur l'EGb 761® et doit permettre une meilleure compréhension de l'utilisation et des bénéfices de l'extrait de ginkgo. L'utilisation d'EGb 761® dans le cadre de la prise en charge globale de la démence et des TCL est discutée sur la base des études disponibles et de l'expérience clinique des experts ayant contribué au rapport.

Mécanisme d'action d'EGb 761®

L'extrait de ginkgo biloba est généralement une substance hétérogène dont on ne connaît qu'environ 4% des composants et de leurs effets. C'est pourquoi l'extrait complet standardisé EGb 761® est la substance utilisée dans plus de 500 études précliniques et cliniques. Le mécanisme d'action de l'extrait standardisé EGb 761® est multifactoriel. Les mécanismes d'action d'EGb 761® à l'échelle de la biologie moléculaire ont été démontrés dans de nombreuses études précliniques et comprennent notamment des effets neuroprotecteurs, une influence bénéfique sur différents aspects de la neuroplasticité (1), une amélioration de la fonction mitochondriale (2-4), une amélioration de l'équilibre des neurotransmetteurs (augmentation des taux de dopamine, de sérotonine et de noradrénaline) et une amélioration de la circulation sanguine (5). À côté de ses propriétés antihypoxiques et neuroprotectrices, EGb 761® agit contre la réduction liée à l'âge des récepteurs cholinergiques muscariniques et des adrénorécepteurs α_2 et favorise l'apport d'acétylcholine dans l'hippocampe (6). Chez les patients atteints d'un syndrome métabolique, EGb 761® réduit significativement les taux de marqueurs biologiques du stress oxydatif, de l'inflammation et de l'artériosclérose ainsi que la formation de nanoplaques (7, 8).

Ces acquis de la recherche fondamentale sont à la base de l'utilisation d'EGb 761® lors d'un déclin des capacités cognitives essentiellement dû aux mécanismes décrits.

Rôle d'EGb 761® dans le traitement précoce des TCL et la prévention de la démence

Une étude clinique d'Amieva et al. (9) a inclus 3 612 sujets sains âgés de plus de 65 ans, représentatifs d'une région du sud-ouest de la France, observés pendant 20 ans. Les données des participants à l'étude ont été recueillies à l'aide d'un questionnaire utilisé par des psychologues spécialement formés à cet effet ayant questionné les patients à domicile lors de leur inclusion à l'étude ainsi qu'après 1, 3, 5, 8, 10, 13, 15, 17 et 20 ans. Trois groupes ont été comparés: 589 personnes ayant rapporté avoir pris au moins une



Dr Irene Bopp-Kistler
Zurich

fois l'EGb 761® lors des dix visites de contrôle, 149 personnes ayant rapporté la prise de piracétam lors d'une des visites de contrôle et 2874 personnes n'ayant pris ni EGb 761®, ni du piracétam. Une comparaison directe des effets d'EGb 761® versus piracétam sur l'état mental général évalué à l'aide du Mini-Mental-Status-Test (MMST) a montré que l'état du groupe sous EGb 761® s'était détérioré plus lentement que celui du groupe sous piracétam, avec une différence moyenne de -0,87 point au MMST par visite de contrôle ($p=0,0001$). Des différences significatives comparables en faveur d'EGb 761® ont également été constatées au Benton Visual Retention Test (BVRT, un test à choix multiple évaluant la mémoire visuelle) et à l'Isaacs Set Test (IST, un test évaluant la compétence verbale) (différence moyenne: BVRT -0,57 point, $p=0,0045$; IST -0,92 point, $p=0,0005$). De plus, le groupe sous EGb 761® a utilisé significativement moins de médicaments psychotropes.

L'étude GuidAge (10), une étude contrôlée versus placebo, portant sur une période de 5 ans, auprès d'une population hétérogène de 2 854 patients âgés de plus de 70 ans, n'a constaté aucune réduction du risque de développer une démence d'Alzheimer sous EGb 761® et n'a pas atteint son critère clinique primaire. L'analyse globale incluait les personnes ayant reçu au moins une dose d'EGb 761® ou de placebo au cours de la période d'observation. Cette étude a cependant considéré la possibilité que les effets d'EGb 761® pourraient ne devenir objectivables qu'après une durée de traitement minimale de 4 ans (11). Une analyse prédéfinie du sous-groupe de personnes ayant pris EGb 761® sur une période d'au moins 4 ans a révélé une réduction significative d'environ 50% du taux de conversion vers une démence par rapport au placebo. L'observance du traitement était excellente, de 9 %. L'analyse du sous-groupe de l'étude GuidAge indique un possible effet préventif contre le développement d'une démence lorsque l'EGb 761® est pris de façon régulière sur une période prolongée. Une évaluation définitive des effets préventifs éventuels d'EGb 761® contre le développement d'une démence n'est pas encore possible.

Les effets protecteurs d'EGb 761® chez les personnes atteintes d'un trouble cognitif très léger (TCTL, en anglais very Mild Cognitive Impairment, vMCI) ou léger (TCL, en anglais Mild Cognitive Impairment, MCI) ont été démontrés dans les études de Grass-Kapanke et al. (12) et de Gavrilova et al. (13). Dans l'étude de Grass-Kapanke et al., 291 personnes entre 45 et 65 ans atteintes d'un TCTL ont reçu EGb 761® (240 mg par jour) ou un placebo

pendant 12 semaines. Les patients sous EGb761® ont bénéficié d'effets positifs sur les capacités mémorielles évaluées à l'aide du test Wechsler Memory Scale III-delayed recall (identification de visages humains sur des photos) et d'une amélioration significative de l'attention versus placebo, évaluée à l'aide du Vienna Test System-Work Performance Series (test de calcul informatisé examinant la concentration et de l'endurance).

En particulier pour l'Appointment-test (test de la mémoire consistant en plusieurs parties, inspiré de la vie réelle, pour différents groupes d'âges, utilisé aussi pour les personnes sans déficience cognitive), les résultats étaient nettement meilleurs chez le groupe des patients plus nettement déficients (more distinctly impaired subgroup, DIS) traités par EGb761®. Gavrilova et al. ont testé EGb761® (240 mg par jour) versus placebo pendant 24 semaines de traitement chez 160 personnes âgées de plus de 55 ans présentant un TCL amnésique. Tous les symptômes saisis dans le score du Neuropsychiatric Inventory (NPI) ont été améliorés. Les résultats positifs aux échelles d'anxiété et de dépression confirment les données. Les capacités cognitives, visuo-motrices et exécutives ont également été améliorées. Ces capacités ont été évaluées de façon différenciées à l'aide du Trail Making Test.

Préservation des activités quotidiennes par EGb761®

Chez les personnes atteintes de démence, en plus du déclin cognitif, les aspects prédominants concernent surtout la capacité de maîtriser les situations quotidiennes et l'apparition potentielle de troubles du comportement. Dans une enquête auprès de personnes soignant un proche atteint de la maladie d'Alzheimer, les symptômes décrits comme étant les plus problématiques concernaient les fonctions de la vie quotidienne et le comportement (14). L'indice de Barthel des activités de la vie quotidienne (AVQ, en anglais activities of daily living, ADL) et l'échelle d'autonomie FIM (Functional Independence Measure), qui évalue aussi des aspects

de la cognition et de la communication, sont des tests utilisés pour l'évaluation des fonctions de la vie quotidienne.

Les AVQ représentent un critère important de l'efficacité des procognitifs et constituent un bon indicateur lorsqu'il s'agit de prédire le moment où les patients doivent être placés suite aux pertes fonctionnelles ou au développement de symptômes non cognitifs tels que hallucinations, agitation ou perturbation du rythme veille-sommeil (15, 16).

Trois méta-analyses indépendantes des données de trois études contrôlées versus placebo sur les activités de la vie quotidienne de 1 201 patients atteints de démence ont mis en évidence une amélioration des scores d'AVQ sous EGb761®, tandis que les scores des patients sous placebo ont empiré ou sont restés inchangés (17–22). EGb761® a permis de ralentir la dégradation des AVQ jusqu'à 22,3 mois. Globalement, les effets d'EGb761® sont comparables à ceux des procognitifs, pour lesquels on a constaté qu'ils ralentissent la dégradation des AVQ 1 à 2 ans (19).

EGb761® pour le traitement des symptômes neuropsychiatriques

Les symptômes neuropsychiatriques, ou symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD, en anglais behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD), sont un groupe hétérogène de symptômes non cognitifs et de comportements des personnes atteintes de démence. Leur augmentation considérable au cours de la maladie complique leur gestion par les aidants (23). Associés aux déficiences de mémoire, les symptômes dépressifs et les comportements destructifs sont particulièrement éprouvants pour l'entourage. L'algorithme thérapeutique pour ces symptômes attribue un rôle particulièrement important aux interventions non pharmacologiques (24) à proposer avant tout traitement médicamenteux. Les données de médecine factuelle disponibles sont insuffisantes pour différentes interventions de ce

TAB. 1 Effets indésirables des procognitifs d'après la WFSBP

Nom générique par ordre alphabétique	Contre-indication	Nausées/ EI gastro-intestinaux	Sommeil	Comportement	EI neurologiques	Autres EI
Donépézil	Hypersensibilité aux dérivés de pipéridine	Diarrhée, nausées, vomissements, perte d'appétit, symptômes gastro-intestinaux	Fatigue, insomnie	Hallucinations, agitation, comportement agressif	Céphalées, crampes musculaires, syncope, vertige, douleurs	Refroidissement, accidents, éruption cutanée, démangeaisons, incontinence urinaire, dyspnée
Galantamine	Insuffisance hépatique/rénale sévère	Nausées, vomissements, inappétence, prise de poids, douleurs abdominales, dyspepsie, symptômes gastro-intestinaux	Insomnie, somnolence	Asthénie, confusion, dépression, fatigue, indisposition	Vertige, syncope, tremblement, céphalées	Rhinite, infection urogénitale, fièvre, chutes, blessure, dyspnée
Ginkgo biloba EGb 761	Grossesse	Nausées	Insomnie	Confusion, Agitation	céphalées	Réactions allergiques, certains cas de saignements**
Mémantine	Insuffisance hépatique/rénale sévère	Constipation	Fatigue	Irritabilité	Vertige, céphalées	Hypertension artérielle
Rivastigmine	Insuffisance hépatique sévère, hypersensibilité aux dérivés de carbamate	Nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit, douleurs abdominales, dyspepsie, perte de poids	Somnolence, fatigue	Agitation, confusion, asthénie	Vertige, céphalées, tremblement, syncope	Transpiration accrue, dyspnée, irritations cutanées liées au patch*

Effets indésirables des médicaments antidémence dont la probabilité est de 1/10 ou supérieure sont en caractères gras. Des études cliniques sur EGb761® n'ont pas révélé d'effets indésirables spécifiques. Adapté d'après (28).

* Prudence en cas de thérapie simultanée de bêtabloquants, contrôles par ECG sont recommandés, les auteurs déconseillent l'utilisation de cette substance en cas de blocages d'un grade plus élevé.

** dont le rapport causal n'a, jusqu'à maintenant, pas été définitivement attribué à la prise de préparation au ginkgo

type, mais on peut s'appuyer sur une vaste expérience pratique, par exemple les interventions dans le domaine des soins. Celles-ci incluent tant les thérapies de stabilisation de la cognition (p. ex. stimulation cognitive et thérapie par réminiscence) et les thérapies complémentaires (p. ex. méthode de Validation®, aromathérapie et promotion de l'activité physique) que la musicothérapie, la thérapie d'activation et les procédés psychologiques/psychothérapeutiques.

Les traitements pharmacothérapeutiques des SCPD comprennent des neuroleptiques, des antidépresseurs et des procognitifs ainsi qu'éventuellement des médicaments traitant les troubles du sommeil et les douleurs, décrits ailleurs en détail dans une directive pour le traitement des SCPD (24).

Les données d'études disponibles sur l'utilisation d'EGB 761® dans le traitement des SCPD ont fortement augmenté au cours des dernières années grâce à la réalisation de nouvelles études à grande échelle. Ces études ont révélé qu'en plus d'une nette amélioration des symptômes neuropsychiatriques, EGB 761® agit aussi sur les altérations cognitives (12) et le niveau d'attention. Trois études sur EGB 761® constatent une amélioration des symptômes neuropsychiatriques évalués par NPI chez les patients atteints de démence d'Alzheimer (DA), de démence vasculaire (DVa) ou de démence mixte (DA/DVa) (20–22, 25). Ces études incluaient les formes mixtes (démence vasculaire et d'Alzheimer) fréquentes dans la pratique. Toutes les trois études cliniques ont montré qu'EGB 761® était aussi associé à une amélioration du Caregiver Distress Score (score de souffrance des soignants), autrement dit à une réduction de la charge pour les proches des patients.

Les effets d'EGB 761® sur les SCPD lors de TCL ont également été étudiés (13), également à l'aide de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI). Les variations du NPI dans l'étude de Gavrilova et al. étaient significativement meilleures sous EGB 761® que sous placebo.

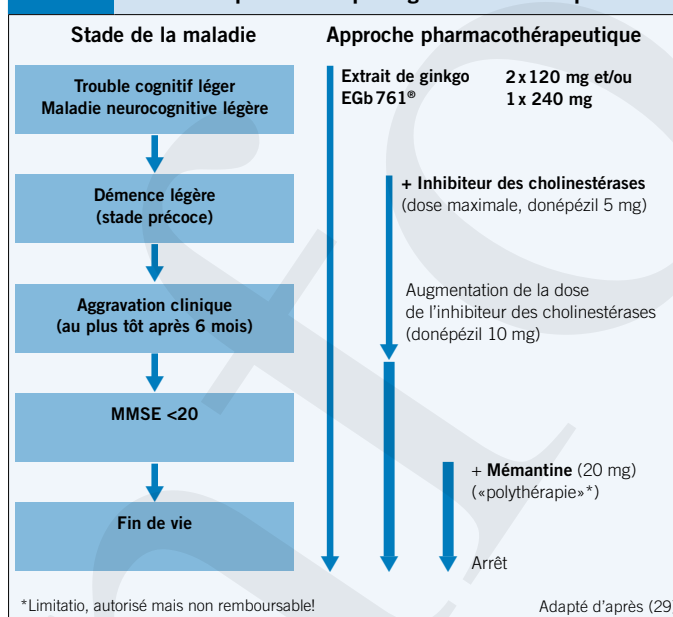
Ces résultats indiquent une efficacité d'EGB 761® dans le traitement de la démence sénile avec symptômes neuropsychiatriques.

Le profil des effets indésirables d'EGB 761® dans le traitement des SCPD doit être considéré comme favorable par rapport aux autres médicaments psychotropes. Les effets indésirables rapportés dans les études susmentionnées étaient rares, sans différence statistique par rapport au placebo (18).

Association d'EGB 761® à d'autres procognitifs

Les premiers résultats de l'étude GINDON, une étude pilote de 2009, suggèrent que l'association de donépézil et d'EGB 761® présente des avantages dans le traitement de la démence d'Alzheimer (26). L'association de donépézil et EGB 761® dans le traitement de la DA avec SCPD a atteint des résultats positifs en termes de tolérance et d'efficacité (NPI, SKT, AVQ, etc.), menant à l'hypothèse que la bithérapie pourrait être supérieure au traitement par EGB 761® seul ou par donépézil seul. Considérant les différents mécanismes d'action des deux monosubstances, on suppose que leurs effets sont complémentaires, ce qui pourrait jouer un rôle surtout dans le traitement au long cours. Les effets indésirables étaient significativement moins fréquents sous EGB 761® seul – et même sous l'association donépézil-EGB 761® – que sous donépézil seul. L'association donépézil-EGB 761®, fréquemment utilisée chez les patients extrahospitaliers, semble donc constituer une option efficace et bien tolérée, pour laquelle il a été démontré qu'elle permet une stabilisation des patients jusqu'à trois ans (26).

FIG. 1 Utilisation possible de procognitifs en trithérapie



L'étude ICTUS, une étude prospective multicentrique portant sur 828 patients atteints de démence d'Alzheimer légère à modérée observés pendant un an, a fourni d'autres données indiquant que l'association d'EGB 761® à un inhibiteur d'AChE exerce des effets positifs sur les capacités cognitives des patients atteints de démence (27). Les patients ont reçu du donépézil (55 %), de la rivastigmine (27 %) ou de la galantamine (18 %), avec ou sans ajout d'EGB 761® (120 mg par jour). Au bout de 12 mois, les résultats du MMST des patients sous bithérapie avec EGB 761® étaient supérieurs à ceux des patients sous inhibiteur d'AChE seul (différence moyenne de +1,9 point au MMST, $p=0,005$). Une amélioration tendancielle pour l'échelle ADAS-cog a été observée chez les patients sous bithérapie, sans être statistiquement significative. Aucune influence positive sur les activités de la vie quotidienne n'a pu être démontrée dans cette étude.

Les experts ont suggéré une trithérapie composée de mémantine, de donépézil et d'EGB 761® comme éventuelle option thérapeutique, la mémantine n'étant pas un traitement coûteux. Elle est toutefois moins souvent prescrite que le donépézil et n'est pas considérée comme alternative au donépézil. Ici aussi, le traitement individualisé avec prise en compte de tous les facteurs (notamment les profils d'effets indésirables des substances) est mis en avant.

Aspects pharmaco-économiques

Un ralentissement de la dégradation des activités quotidiennes grâce à l'administration d'EGB 761® à haute dose (240 mg par jour) a été démontré dans trois études cliniques contrôlées (20–22). Une méta-analyse de ces études a examiné l'impact pharmaco-économique d'un traitement extrahospitalier par EGB 761® versus placebo chez des patients déments autrichiens (19). Une analyse séparée du rapport coûts-bénéfices a examiné le coût du succès thérapeutique sous inhibiteurs de l'AChE versus EGB 761®.

Les analyses ont montré qu'EGB 761® à la dose de 240 mg par jour ralentit la dégradation des activités de la vie quotidienne de 22,3 mois par rapport au placebo.

Les coûts totaux des soins ont été calculés pour EGB 761® versus placebo en tenant compte du remboursement des médicaments,

TAB. 2 Extrait de ginkgo biloba EGb 761®

Étude	Répondeurs/N (taux de réponse [%])		Différence entre les taux de réponse (EGb 761®- placebo) et IC à 95 % (%)	NST et IC à 95 %
	EGb 761®	Placebo		
Amélioration ≥4 du score NPI				
Napryeyenko et al. (15)	149/198 (75.25)	14/197 (7.11)	68.15 (60.14; 76.15)	2 (1.3; 1.7)
Ihl et al. (16)	91/202 (45.05)	48/202 (23.76)	21.29 (10.96; 31.61)	5 (3.2; 9.1)
Herrschaft et al. (17)	113/200 (56.50)	78/202 (38.61)	17.89 (6.90; 28.87)	5 (3.5; 14.5)
Combiné (MH, effet fixe)			35.56 (31; 41)	3 (2.4; 3.2)
Amélioration <4 du score ADCS-CGIC				
Ihl et al. (16)	109/202 (53.96)	52/202 (25.74)	28.22 (17.76; 38.67)	4 (2.6; 5.6)
Herrschaft et al. (17)	137/200 (68.50)	76/202 (37.62)	30.88 (20.27; 41.49)	4 (2.4; 4.9)
Combiné (MH, effet fixe)			29.55 (23; 36)	4 (2.8; 4.3)
NST calculés pour chacune des études et combinés (méthode de Mantel-Haenszel, effets fixes). Les NST pour réduire le score NPI (d'au moins 4 points) et pour une amélioration du score d'impression clinique globale (d'au moins 4 points) étaient comparables à ceux des inhibiteurs de cholinestérasas, réf. (19).				

des honoraires médicaux et des prestations des assurances-dépendance en Autriche. Par rapport au placebo, l'EGb 761® a globalement permis d'atteindre des économies en termes nets, principalement dues au passage plus tardif à un niveau de prise en charge supérieur.

Les études analysées ont permis de calculer les nombres de sujets à traiter (NST, en anglais numbers needed to treat, NNT) par EGb 761® versus placebo pour améliorer le score NPI et l'impression clinique globale (ADCS-CGIC) (Fig. 3) et d'en déduire les coûts d'un cas de succès thérapeutique supplémentaire par EGb 761®. À défaut d'une comparaison directe, une comparaison avec les NST calculés à partir de méta-analyses d'études sur des inhibiteurs de l'AChE pour améliorer le score d'impression clinique globale (CIBIC-Plus) a montré qu'EGb 761® est associé à de plus faibles coûts par succès thérapeutique.

Bilan

- ▶ Le médicament EGb 761® est un extrait végétal standardisé fabriqué selon des critères stricts offrant un large spectre d'effets: il stimule la microcirculation, autrement dit l'irrigation des tissus, présente des propriétés antioxydantes, donc neuroprotectrices et anti-inflammatoires, et influence la stimulation de différents systèmes de neurotransmetteurs
- ▶ Ces effets démontrés constituent la base sur laquelle s'appuie l'utilisation d'EGb 761® dans le traitement des troubles cognitifs et des anomalies comportementales en rapport avec des troubles vasculaires et neurodégénératifs susceptibles d'entraîner le développement de syndromes de démence.
- ▶ Une série d'études cliniques indique qu'EGb 761® exerce des effets positifs dans le traitement des troubles cognitifs, qu'il permet d'améliorer et de stabiliser le fonctionnement dans la vie quotidienne et qu'il a des effets bénéfiques lors de SCPD
- ▶ EGb 761® présente un bon profil d'effets indésirables par rapport à la plupart des autres médicaments psychotropes ou procognitifs
- ▶ Des associations à d'autres agents anti-démence sont possibles et peuvent être judicieuses du point de vue clinique. Quelques études ont aussi montré une efficacité supérieure des bithérapies associant EGb 761® à différents inhibiteurs de l'AChE. Une trithérapie composée d'EGb 761®, d'un inhibiteur de l'AChE et de mémantine est possible et bien tolérée

Pour l'interprétation de cette analyse, il faut considérer que les trois études prises en compte pour EGb 761® n'étaient pas conçues en tant qu'études pharmaco-économiques et n'ont pas utilisé d'instruments d'évaluation directement comparables comme les études sur les inhibiteurs de l'AChE (ADCS-CGIC, CIBIC-Plus). De plus, une comparaison des coûts de traitement sur la base des deux méta-analyses doit être interprétée avec retenue à cause de l'hétérogénéité des données.

Conclusion

Le médicament EGb 761® est un extrait végétal standardisé fabriqué selon des

critères stricts offrant un large spectre d'effets. Il stimule la microcirculation, autrement dit l'irrigation des tissus (5), et présente des propriétés antioxydantes, donc neuroprotectrices et anti-inflammatoires (2-4, 7, 8). Il influence aussi la stimulation de différents systèmes de neurotransmetteurs (acétylcholine, noradrénaline, sérotonine et dopamine) (1, 6).

Ces effets démontrés dans le cadre de la recherche fondamentale constituent la base de l'utilisation d'EGb 761® dans le traitement des troubles cognitifs et des anomalies comportementales en rapport avec des troubles vasculaires et neurodégénératifs susceptibles d'entraîner le développement de syndromes de démence.

Les mécanismes d'action attribués à EGb 761® suggèrent non seulement des effets sur les symptômes présents dans le cadre du traitement aigu et à long terme, mais aussi des effets préventifs.

Une série d'études cliniques indique entretemps qu'EGb 761® exerce des effets positifs dans le traitement des troubles cognitifs, qu'il permet d'améliorer et de stabiliser le fonctionnement dans la vie quotidienne et qu'il a des effets bénéfiques lors de SCPD dans le cadre de démences vasculaires, neurovégétatives ou mixtes (20-22). Même lors d'un trouble cognitif léger ou très léger (TCL, TCTL), le traitement par EGb 761® a permis d'observer des effets positifs (13). EGb 761® présente un bon profil d'effets indésirables par rapport à la plupart des autres médicaments psychotropes ou procognitifs (18).

Des associations à d'autres procognitifs sont possibles et peuvent être judicieuses du point de vue clinique. Quelques études ont aussi montré une efficacité supérieure des bithérapies associant EGb 761® à différents inhibiteurs de l'AChE, confirmant ainsi les observations cliniques (26, 27). Une trithérapie composée d'EGb 761®, d'un inhibiteur de l'AChE et de mémantine est possible et bien tolérée.

Le déclin fonctionnel au niveau des activités de la vie quotidienne et l'apparition de troubles du comportement sont les facteurs déterminants pour l'entourage du patient et limitent la possibilité de rester dans la famille ou dans un établissement médico-social usuel. Les études sur EGb 761® ayant examiné ces deux domaines à l'aide d'échelles standardisées indiquent là aussi des effets bénéfiques d'EGb 761® (versus placebo) (20-22).

Ces données sont confirmées par une méta-analyse sur l'incidence et l'intensité du déclin des AVQ. Celle-ci révèle qu'EGb 761® ralentit la progression des symptômes versus placebo. Une comparaison entre EGb 761® et les trois inhibiteurs de cholinestérasas agréés (19) concernant l'amélioration de l'impression clinique globale a

montré un meilleur rapport coûts-bénéfices pour le traitement par EGb 761*.

Ces données et ces réflexions montrent qu'EGb 761* peut être considéré comme une substance efficace lors de troubles cognitifs légers et lors de syndromes de démence. Il n'est pas homologué en Suisse pour le traitement de la démence en monothérapie, mais son utilisation lors de TCL et son utilisation en association dans le traitement de la démence peut s'avérer judicieuse du point de vue clinique et conduire à un meilleur résultat thérapeutique, tout en réduisant la charge des proches et en offrant un meilleur rapport coût-bénéfices.

Dr Irene Bopp-Kistler¹

Pr Egemen Savaskan²

Dr Dan Georgescu³

Marion Reichert⁴

PD Dr Ulrich Hemmeter⁵

Pr Reto W. Kressig⁶

¹ Universitätsklinik für Akut-Geriatrie, Stadtspital Waid, Zurich

² Klinik für Alterspsychiatrie, Psychiatrische Universitätsklinik Zurich

³ Bereich Alters- und Neuropsychiatrie, Psychiatrische Dienste Aargau AG

⁴ Luzerner Psychiatrie Memory Clinic

⁵ Psychiatrische Klinik Wil

⁶ Universität Basel und Universitäre Altersmedizin, Felix Platter-Spital Bâle

Adresse de correspondance:

Pr Reto W. Kressig

Universitäre Altersmedizin, Felix Platter-Spital

Burgfelderstrasse 101, 4055 Bâle

Abréviations utilisées dans cet article:

AChE acétylcholinestérase

DA démence d'Alzheimer

ADAS-cog Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale

ADCS-CGIC Alzheimer's Disease Cooperative Study - Clinical Global Impression of Change

AVQ activités de la vie quotidienne

SCPD symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

BVRT Benton Visual Retention Test

CIBIC-Plus Clinician's Interview-Based Impression of Change Plus caregiver input

DIS Distinctly Impaired Subgroup

DSM Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

FIM Functional Independence Measure

AIVQ activités instrumentales de la vie quotidienne

IST Isaacs Set Test

DCL déficit cognitif léger

TCL trouble cognitif léger

MMST Mini Mental Status Test

NST nombre de sujets à traiter

NPI Neuropsychiatric Inventory

SKT Syndrom Kurz-Test

DVa démence vasculaire

TCTL trouble cognitif très léger

WFSBP World Federation of Societies of Biological Psychiatry

Références:

- Muller WE, Heiser J, Leuner K. Effects of the standardized Ginkgo biloba extract EGb 761(R) on neuroplasticity. *Int Psychogeriatr.* 2012 Aug;24 Suppl 1:S21-4. PubMed PMID: 22784424.
- Eckert GP, Renner K, Eckert SH, Eckmann J, Hagl S, Abdel-Kader RM, et al. Mitochondrial dysfunction - a pharmacological target in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2012 Aug;46(1):136-50. PubMed PMID: 22552779.
- Eckert A, Keil U, Scherping I, Hauptmann S, Müller WE. Stabilization of Mitochondrial Membrane Potential and Improvement of Neuronal Energy Metabolism by Ginkgo Biloba Extract EGb 761. *Annals New York Academy of Sciences.* 2005;1056:474-85.
- Eckert A. Mitochondrial effects of Ginkgo biloba extract. *Int Psychogeriatr.* 2012 Aug;24 Suppl 1:S18-20. PubMed PMID: 22784423.
- Siegel G. Körper-eigene Radikalfänger- und Leberenzyme: Bedeutung für die Blut-Hirn-Schranke. *InFo Neurologie & Psychiatrie.* 2012;10(5):6-12.

- DeFeudis FV, Drieu K. Ginkgo biloba extract (EGb 761) and CNS functions: basic studies and clinical applications. *Curr Drug Targets.* 2000 Jul;1(1):25-58. PubMed PMID: 11475535.
- Siegel G, Ermilov E, Knes O, Rodriguez M. Combined lowering of low grade systemic inflammation and insulin resistance in metabolic syndrome patients treated with Ginkgo biloba. *Atherosclerosis.* 2014 Dec;237(2):584-8. PubMed PMID: 25463092.
- Rodriguez M, Ringstad L, Schafer P, Just S, Hofer HW, Malmsten M, et al. Reduction of atherosclerotic nanoplaque formation and size by Ginkgo biloba (EGb 761) in cardiovascular high-risk patients. *Atherosclerosis.* 2007 Jun;192(2):438-44. PubMed PMID: 17397850.
- Amieva H, Meillon C, Helmer C, Barberger-Gateau P, Dartigues JF. Ginkgo biloba extract and long-term cognitive decline: a 20-year follow-up population-based study. *PLoS One.* 2013;8(1):e52755. PubMed PMID: 23326356. Pubmed Central PMCID: 3543404.
- Vellas B, Coley N, Ousset PJ, Berrut G, Dartigues JF, Dubois B, et al. Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology.* 2012 Oct;11(10):851-9. PubMed PMID: 22959217.
- Andrieu S, Gillette S, Amouyal K, Nourhashemi F, Reynish E, Ousset PJ, et al. Association of Alzheimer's disease onset with ginkgo biloba and other symptomatic cognitive treatments in a population of women aged 75 years and older from the EPIDOS study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2003 Apr;58(4):372-7. PubMed PMID: 12663701.
- Grass-Kapanke B, Busmane A, Lasmanis A, Hoerr R, Kaschel R. Effects of Ginkgo Biloba Special Extract EGb 761® in Very Mild Cognitive Impairment (vMCI). *Neuroscience & Medicine* 2011 (2):48-56.
- Gavrilova SI, Preuss UW, Wong JW, Hoerr R, Kaschel R, Bachinskaya N, et al. Efficacy and safety of Ginkgo biloba extract EGb 761 in mild cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multi-center trial. *International journal of geriatric psychiatry.* 2014 Oct;29(10):1087-95. PubMed PMID: 24633934.
- Georges J, Jansen S, Jackson J, Meyrieux A, Sadowska A, Selmes M. Alzheimer's disease in real life - the dementia carer's survey. *International journal of geriatric psychiatry.* 2008 May;23(5):546-51. PubMed PMID: 18232054.
- Evidenzbasierte Therapieleitlinien: Herausgegeben von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Deutscher Ärzte-Verlag; 2009.
- Katz S, Ford AB, Moskowitz RW. Studies of illness in the aged. The Index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial functioning. *J Amer med Ass.* 1973;185:914-9.
- Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clinical interventions in aging.* 2014;9:2065-77. PubMed PMID: 25506211. Pubmed Central PMCID: 4259871.
- Tan MS, Yu JT, Tan CC, Wang HF, Meng XF, Wang C, et al. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015 Aug 11. PubMed PMID: 25114079.
- Rainer M, Mucke H, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761 in the treatment of dementia: a pharmaco-economic analysis of the Austrian setting. *Wien Klin Wochenschr.* 2013 Jan;125(1-2):8-15. PubMed PMID: 23292640.
- Napryeyenko O, Borzenko I, Group G-NS. Ginkgo biloba special extract in dementia with neuropsychiatric features. A randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung.* 2007;57(1):4-11. PubMed PMID: 17341003.
- Ihl R, Bachinskaya N, Korczyn AD, Vakhapova V, Tribanek M, Hoerr R, et al. Efficacy and safety of a once-daily formulation of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with neuropsychiatric features: a randomized controlled trial. *International journal of geriatric psychiatry.* 2011 Nov;26(11):1186-94. PubMed PMID: 21140383.
- Herrschaff H, Nacu A, Likhachev S, Sholomov I, Hoerr R, Schlaefke S. Ginkgo biloba extract EGb 761(R) in dementia with neuropsychiatric features: a randomised, placebo-controlled trial to confirm the efficacy and safety of a daily dose of 240 mg. *Journal of psychiatric research.* 2012 Jun;46(6):716-23. PubMed PMID: 22459264.
- Fauth EB, Gibbons A. Which behavioral and psychological symptoms of dementia are the most problematic? Variability by prevalence, intensity, distress ratings, and associations with caregiver depressive symptoms. *International journal of geriatric psychiatry.* 2014 Mar;29(3):263-71. PubMed PMID: 23846797.
- Savaskan E, Bopp-Kistler I, Buerge M, Fischlin R, Georgescu D, Giardini UH, Martin; Hemmeter, Ulrich; Justiniano, Isabella; Kressig, Reto W.; Monsch, Andreas; Mosimann, Urs P.; Mueri, René; Munk, Anna; Popp, Julius; Schmid, Ruth; Hoerr, Marc A. Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der behavioralen und psychologischen Symptome der Demenz (BPSD). *Praxis (Bern 1994).* 2014;103(3):135.
- von Gunten A, Schlaefke S, Uberla K. Efficacy of Ginkgo biloba extract EGb 761 in dementia with behavioural and psychological symptoms: A systematic review. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2015 Aug 27;1-12. PubMed PMID: 26223956.
- Yancheva S, Ihl R, Nikolova G, Panayotov P, Schlaefke S, Hoerr R, et al. Ginkgo biloba extract EGb 761(R), donepezil or both combined in the treatment of Alzheimer's disease with neuropsychiatric features: a randomised, double-blind, exploratory trial. *Aging Ment Health.* 2009 Mar;13(2):183-90. PubMed PMID: 19347685.
- Canevelli M, Adali N, Kelaiditi E, Cantet C, Ousset PJ, Cesari M, et al. Effects of Ginkgo biloba supplementation in Alzheimer's disease patients receiving cholinesterase inhibitors: data from the ICTUS study. *Phytomedicine.* 2014 May 15;21(6):888-92. PubMed PMID: 24548724.
- Ihl R, Frolich L, Winblad B, Schneider L, Burns A, Moller HJ, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *The world journal of biological psychiatry : the official journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry.* 2011 Feb;12(1):2-32. PubMed PMID: 21288069.
- Kressig RW. Demenz vom Alzheimer-Typ: Nicht-medikamentöse und medikamentöse Therapie. *Ther Umsch.* 2015 Apr;72(4):233-8. PubMed PMID: 25791046.