

PRÉVENTION DE LA DÉMENCE : EST-CE POSSIBLE ?

J. L. PEPIN (1), S. MYRESSIOTIS (2), S. CEULEMANS (3)

RÉSUMÉ : La survenue de la démence dépend de facteurs de susceptibilité génétique mais aussi de facteurs d'environnement modifiables en prévention primaire. Parmi ces derniers, les facteurs de risque vasculaire jouent un rôle déterminant : la prévention de l'homocystéinémie, du diabète, de l'hypercholestérolémie et, dans une moindre mesure, de l'hypertension artérielle permet de réduire significativement le risque de démence. L'hormonothérapie oestrogénique substitutive, la prise d'anti-inflammatoires, d'alcool, de vitamine E et une activité intellectuelle régulière permettent une stratégie de prévention primaire. En prévention secondaire, seule l'administration de vitamine E, de sélégiline et d'anti-inflammatoires s'est montrée efficace dans des études contre placebo. L'effet à long terme des inhibiteurs de cholinestérase doit encore être précisé.

La démence est une affection neurologique dégénérative caractérisée par une altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives entraînant des difficultés à la réalisation des activités de la vie quotidienne. Son incidence augmente avec l'âge. En Belgique, la prévalence de la démence chez les plus de 65 ans est estimée chez les hommes à 13.3 % (IC 95 : 10.4-16.1 %) et chez les femmes à 14.3 % (IC 95 : 12.6-16.0 %) (1). Le vieillissement de la population va donc rendre le problème de la prise en charge des patients déments plus aigu dans les prochaines décades. A ce titre, le syndrome démentiel constitue donc un problème majeur de santé publique. Une approche préventive (prévention primaire) s'avère d'autant plus nécessaire que le diagnostic précoce est difficile et qu'il n'existe pas, à l'heure actuelle, de traitement curatif. De plus, une fois la démence installée, on doit tenter de ralentir la progression de la maladie (prévention secondaire). Quelles sont les armes thérapeutiques potentielles dans l'un et l'autre cas ?

PRÉVENTION PRIMAIRE

A. RÔLE DES FACTEURS GÉNÉTIQUES

On peut identifier des facteurs de risque modifiables et non modifiables. Ces derniers comportent, d'une part, l'âge (qui reste le principal facteur de risque) et le sexe (les femmes sont 2 fois plus touchées) et, d'autre part, les facteurs génétiques. Des démences dont l'étiolo-

PREVENTION OF DEMENTIA : IS IT FEASIBLE ?

SUMMARY : Development of dementia depends on genetic susceptibility and on risk factors accessible to primary prevention. Among the latter, vascular risk factors are well defined: prevention of hyperhomocysteinemia, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and, to some extent, of arterial hypertension could avoid the cognitive decline of dementia. Estrogen replacement therapy, anti-inflammatory drugs, alcohol, vitamin E and intellectual activities seem efficacious in term of primary prevention. When dementia is present, only vitamin E, selegiline and some anti-inflammatory drugs have proved efficacy compared to placebo to slow the cognitive decline. Long-term effects of cholinesterase inhibitors need to be investigated in future trials. **KEYWORDS :** Dementia - Alzheimer's disease - Hyperhomocysteinemia - Vitamins - Alcohol - Estrogen replacement therapy - AINS - Cholinesterase inhibitors

gie est quasi exclusivement génétique comme la chorée de Huntington ou l'angiopathie cérébrale avec infarctus sous-corticaux et leucoencéphalopathie (CADASIL), toutes deux à transmission autosomale dominante, sont heureusement rares mais marquent pour le porteur du gène un caractère inéluctable dans l'apparition du syndrome démentiel. Il existe également des démences à forte composante génétique, mais pas exclusivement comme les démences fronto-temporales où, dans 25 à 50 % des cas, on retrouve un caractère héréditaire.

Dans la démence d'Alzheimer (DA), qui regroupe 50 % des étiologies des syndromes démentiels, la participation génétique est faible; seuls 1 à 8 % des DA sont héréditaires. Il s'agit le plus souvent de familles dans lesquelles on retrouve des mutations sur les gènes du précurseur de la protéine bêta-amyloïde ou des enzymes qui clivent celui-ci (Préséniline-1, Préséniline-2) et dont les membres développent une démence précoce.

B. RÔLE DES FACTEURS DE SUSCEPTIBILITÉ GÉNÉTIQUE

Dans les formes sporadiques de la DA, on a identifié des facteurs de risque à composante génétique. Le plus connu d'entre eux est la présence de l'allèle epsilon-4 du gène codant pour l'apolipoprotéine E (2). La présence de l'allèle epsilon-4 à l'état homozygote entraîne une augmentation du risque de développer une DA de 14.9 fois. *A contrario*, la présence des allèles epsilon-2 et epsilon-3 a un effet protecteur (tableau I). Ce facteur de risque n'est toutefois pas présent pour les DA survenant au-delà de 75 ans (3). Le phénotypage des allèles du gène apoE n'est donc pas indiqué dans l'estimation

(1) Chef de Clinique associé, (2) Résident-Spécialiste, Service Universitaire de Neurologie, CHR de la Citadelle.

(3) Chef de Service adjoint, Service de Gériatrie, CHR de la Citadelle.

TABLEAU I. RISQUE RELATIF DE MALADIE D'ALZHEIMER EN FONCTION DU GÉNOTYPE EPSILON-4 DANS LES POPULATIONS CAUCASIENNES (ADAPTÉ DE (3))

Génotype	Risque relatif	Intervalle de confiance (95 %)
Epsilon-2/Epsilon-4	2.6	1.6-4.0
Epsilon-3/Epsilon-4	3.2	2.8-3.8
Epsilon-4/Epsilon-4	14.9	10.8-20.6
Epsilon-2/Epsilon-2	0.6	0.2-2.0
Epsilon-2/Epsilon-3	0.6	0.5-0.8

du risque de démence chez des patients présentant des troubles de mémoire dans cette population.

Un autre facteur de risque à composante génétique est l'homocystéinémie. Les études épidémiologiques (4) ont démontré une relation entre le taux plasmatique d'homocystéine et le risque de démence, la relation étant la plus étroite pour la DA. Ce risque persiste même après correction des autres facteurs de risque vasculaire. En présence d'une hyperhomocystéinémie, le risque de développer une démence est 1.4 fois supérieur à la normale, celui de développer une DA est 1.8 fois supérieur. Si le taux d'homocystéine est supérieur à 14 $\mu\text{M/l}$, le risque de démence est doublé. Il s'agit d'un facteur de risque indépendant dont le mécanisme est difficile à évaluer; en effet, bien qu'on connaisse son effet sur la paroi vasculaire, il semble également que l'homocystéine accroît le stress oxydatif et pourrait avoir un effet excitotoxique (5). Etant donné la correction de certaines formes d'homocystéinémie par des suppléments d'acide folique et de vitamines B, on peut presque considérer qu'il s'agit là d'un facteur de risque modifiable.

C. RÔLE DES FACTEURS MODIFIABLES DE L'ENVIRONNEMENT

Des facteurs de risque vasculaire sont impliqués mais également des facteurs hormonaux, inflammatoires, nutritionnels et d'hygiène de vie (tableau II).

a) Facteurs vasculaires

Il y a un consensus actuel pour souligner que les facteurs de risque qui favorisent le développement de l'athérosclérose coronarienne et cérébrale peuvent entraîner ou, à tout le moins,

aggraver le décours de la DA. Par exemple, des données épidémiologiques suggèrent que la présence d'une maladie cérébrovasculaire est prédictive d'un déclin plus rapide des patients déments (6). Les facteurs de risque vasculaire habituels ont été étudiés séparément pour déterminer leur rôle dans le développement de la démence.

L'hypertension artérielle a d'abord été avancée comme un facteur prépondérant. Les études prospectives Syst-Eu (7), Scope (8), Progress (9) (qui n'ont pas été conçues spécifiquement pour évaluer la démence) ont montré que la réduction de l'hypertension artérielle réduisait la survenue de troubles cognitifs. Une récente étude épidémiologique (10) ne montre cependant une réduction significative du risque que dans la démence vasculaire (le risque relatif RR est 0.30 en cas de réduction de PA) et non dans la DA. Si l'hypertension artérielle intervient, ce n'est semble-t-il que dans le cadre d'hypertension ancienne débutant avant 65 ans (11).

Le diabète est un facteur de risque bien démontré pour les démences vasculaires (RR 2.03. IC 95 % = 1.15-3.57) (12). Il existe également une relation significative avec la DA (RR= 1.30 à 1.80) (12, 13). Cette relation pourrait être majorée par l'association du diabète et de la présence d'un allèle epsilon-4 (13).

L'hypercholestérolémie n'a pas été démontrée comme facteur de risque indépendant. Des études chez l'animal avaient montré un lien entre la prise excessive de cholestérol et la formation de la plaque amyloïde. Pourtant, dans les études épidémiologiques rétrospectives chez l'homme, on n'a pas pu montrer que l'apport élevé de graisses saturées et de cholestérol était associé à un risque accru de démence (14). Il est donc prématuré à l'heure actuelle de préconiser une diète pauvre en cholestérol pour réduire le risque de démence. Par ailleurs, plusieurs études ont démontré une réduction considérable du risque de démence par un traitement hypocholestérolémiant avec les statines (RR= 0.26 à 0.29 en présence d'un traitement par statines) (15, 16). Cette protection n'étant probablement pas liée à l'effet hypocholestérolémiant, on a proposé que les statines accéléreraient la clairance de la protéine amyloïde au sein des tissus ner-

TABLEAU II. INTERVENTIONS POSSIBLES DE FACTEURS DE RISQUE ACCESSIBLES EN PRÉVENTION PRIMAIRE DANS LA DÉMENCE

Facteurs vasculaires	Facteurs médicamenteux	Facteurs nutritionnels	Style de vie
Homocystéinémie	Oestrogènes de substitution	Vitamine B12	Activités intellectuelles
HTA	AINS	Acide folique	
Diabète		Vitamine E	
Hypercholestérolémie		Alcool	

veux. Cependant, les études chez l'homme n'ont pas montré de modification du taux de peptide bêta-amyloïde dans le LCR chez les patients traités par statines (17). Les éléments en faveur d'un effet protecteur des statines sont encourageants mais des études prospectives sont nécessaires avant de recommander ces médicaments en prévention ou en traitement de la DA. La récente étude PROSPER (18) ne montre en effet pas d'effet protecteur sur le déclin cognitif de la pravastatine.

Le *tabagisme* comme facteur de risque démentiel est controversé. Certains auteurs pointent un effet protecteur, d'autres un effet délétère tandis que d'autres encore ne voient pas de relation définie entre tabagisme et démence (19, 20).

b) Facteurs hormonaux

L'effet protecteur de l'*hormonothérapie substitutive postménopausique* est également largement discuté. De très nombreuses études épidémiologiques difficilement comparables donnent des résultats variables. Une méta-analyse récente (21) suggère un effet protecteur de l'hormonothérapie oestrogénique substitutive (RR variant de 0.80 à 0.48 avec une moyenne de 0.56).

c) Facteurs inflammatoires

En ce qui concerne les *anti-inflammatoires non stéroïdiens*, une étude épidémiologique récente (22) reproduit les résultats déjà suggérés par des études antérieures. En effet, on constate une réduction du risque relatif de développement d'une démence avec les AINS. Cet effet protecteur est corrélé avec la durée d'exposition aux AINS (RR = 0.95 si usage de court terme (moins d'un mois d'utilisation cumulée), 0.83 si usage de moyen terme (1 à 24 mois), 0.20 si usage de long terme (plus de 24 mois). Cet effet protecteur serait lié à l'inhibition de la réaction inflammatoire associée aux plaques séniles et à l'activation microgliale et astrocytaire de la DA.

d) Prévention nutritionnelle

Les facteurs de risque nutritionnels sont également impliqués dans le développement de la démence. Une étude suédoise (23) montre une relation inverse entre les taux de vitamine B12 et d'acide folique et le risque de démence, particulièrement en ce qui concerne la démence d'Alzheimer. Des données d'autres études épidémiologiques (24) ont indiqué que des suppléments de vitamine E étaient associés à un risque réduit de DA. Par contre, on n'a pas pu montrer

d'effet protecteur pour la vitamine C, une autre vitamine antioxydante.

La consommation régulière d'alcool (1 à 3 mesures d'alcool quotidiennes) entraîne une réduction du risque de démence de moitié (RR = 0.58). Cette réduction est plus marquée pour la démence vasculaire (RR= 0.29) (25). D'autres études confirment cet effet protecteur.

e) Prévention intellectuelle

Un style de vie actif tant sur le plan physique qu'intellectuel est associé à un risque significativement réduit de démence (26). Les données rapportées suggèrent que la participation à des activités intellectuelles actives est associée à une réduction du risque de démence avec l'âge, indépendamment d'un éventuel état démentiel pré-clinique.

PRÉVENTION SECONDAIRE

Une fois la démence installée, des mesures permettant de ralentir, voire d'arrêter la détérioration cognitive, seraient bienvenues. Malheureusement, les perspectives actuelles en prévention secondaire sont décevantes. Elles sont basées sur des molécules intervenant dans la prévention primaire, sur les effets à long terme des traitements symptomatiques cholinergiques et sur la vaccination.

A. POURSUITE DE LA PRÉVENTION PRIMAIRE

L'*hormonothérapie oestrogénique substitutive* a semblé un moment être prometteuse dans ce cadre. En effet, des études ouvertes et un essai clinique avec la tacrine avaient suggéré que les oestrogènes pouvaient améliorer les performances cognitives des patients avec une DA (27). Cependant, dans une étude randomisée en double aveugle contre placebo, aucun bénéfice significatif des oestrogènes de synthèse n'a pu être démontré tant sur les échelles neuropsychologiques que les échelles cliniques (28).

Les *anti-inflammatoires non-stéroïdiens* représentent encore actuellement une piste encourageante en prévention secondaire. Dans une étude randomisée en double aveugle d'une durée de 6 mois chez 44 patients avec une DA, l'administration d'indométhacine améliora significativement les performances cognitives par rapport au placebo (29). Par contre, une étude d'un an avec l'inhibiteur COX-2 sélectif rofecoxib n'a pas démontré d'effet clinique significatif dans les DA légères à modérées (30).

L'utilisation d'*agents anti-oxydants* a également été testée en prévention secondaire. Une étude randomisée en double-aveugle contre pla-

cebo d'une durée de 2 ans a comparé l'effet de la vitamine E à hautes doses (2 millions d'unité par jour) et d'un inhibiteur des monoaminoxidases B, la sélégiline. Le traitement par l'un ou l'autre de ces agents pharmacologiques produit un allongement significatif du délai jusqu'à la perte d'autonomie, à l'institutionnalisation et au décès (31). La sélégiline étant associée à des effets secondaires parfois sévères, n'est pas recommandée pour le traitement de la DA

B. EFFETS À LONG TERME DES TRAITEMENTS SYMPTOMATIQUES

Les inhibiteurs de cholinestérase constituent actuellement le traitement symptomatique de premier choix dans la DA. Les études à 6 mois sur lesquelles sont basées les données d'efficacité indiquent une amélioration de la mémoire, de l'autonomie et, dans une moindre mesure, du comportement. Certaines données existent concernant un effet à plus long terme.

Dans une étude ouverte de 2 ans, la *tacrine*, administrée à des doses supérieures à 80 mg par jour, permettait de réduire d'un facteur 2.8 le risque d'institutionnalisation des patients traités, par comparaison avec ceux placés sous de plus faibles doses (32). On observait également une tendance à la réduction de mortalité chez les patients recevant 120 mg ou plus par jour.

Pour le *donepezil*, une étude ouverte longue de 98 semaines existe aussi. Elle montre après 38 semaines de traitement à 10 mg par jour que les performances cognitives évaluées par l'ADAS-Cog restent supérieures à celles de départ. Elles déclinent ensuite, mais moins vite que suggéré par la vitesse d'évolution avant la mise sous traitement (33).

Des données similaires existent pour la *rivastigmine* (étude à 1 an) (34). On peut y noter que les patients assignés au départ au placebo puis, placés après 6 mois sous traitement effectif, n'atteignent jamais les performances cognitives des patients placés d'emblée sous traitement par hautes doses de rivastigmine ce qui peut suggérer un effet protecteur du traitement.

L'efficacité à long terme de la *galantamine* a également été évaluée après un an (les 6 premiers mois en double aveugle contre placebo, les 6 mois suivants avec le traitement). Après un an de traitement, les patients placés sous la plus haute dose de galantamine (24 mg/jour) présentaient un déclin cognitif moins rapide comparés aux patients placés pendant les 6 premiers mois sous placebo (35).

Toutes ces études à long terme suggèrent que le bénéfice clinique des inhibiteurs de cholinestérase se maintient pendant au moins 1 à 2 ans.

Bien entendu, il s'agit dans tous les cas d'études non contrôlées. En effet, des considérations éthiques limitent les études à long terme des inhibiteurs de cholinestérase contre placebo dans le domaine de la démence. Cependant, une étude britannique non sponsorisée par une compagnie pharmaceutique comparant le donepezil au placebo sur une durée de 4 ans est en cours (36). Ses résultats sont bien sûr attendus avec impatience.

C. LA VACCINATION CONTRE LA DA

La vaccination contre le fragment Ab β ta42 de la protéine amyloïde était prometteuse. En effet, le vaccin entraîne la formation d'anticorps réactifs contre les plaques amyloïdes et non contre le tissu nerveux normal. Malheureusement, une étude de phase 2 (AN1792- Elan Pharmaceutical) a dû être arrêtée en raison de la survenue de 15 cas de méningoencéphalite sévère. Cette voie de traitement n'est cependant pas abandonnée et des approches alternatives ont été suggérées utilisant notamment des fragments d'amyloïde moins immunogéniques (37).

CONCLUSIONS

Même s'il existe clairement une composante génétique aux démences, des espoirs se dessinent au point de vue du traitement préventif de ces maladies. Des traitements disponibles déjà actuellement pourraient réduire le risque de développer la maladie et retarder l'évolution de celle-ci. Couplée aux avancées phénoménales dans le diagnostic et la pharmacologie de ces affections, l'impression est forte parmi les chercheurs qu'une ère de prévention et de traitement des démences et, particulièrement de la maladie d'Alzheimer, est proche.

RÉFÉRENCES

1. Kurz X, Scuvée-Moreau J, Salmon E, et al.— la démence en Belgique : taux de prévalence chez les sujets âgés consultant en médecine générale. *Rev Méd Liège*, 2001, **56**, 835-839.
2. Relkin NR, Tanzi R, Breitner J, et al.— Apolipoprotein E genotyping in Alzheimer's disease. *Lancet*, 1996, **347**, 1091-1095.
3. Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al.— Effects of age, gender and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*, 1997, **278**, 1349-1356.
4. McIlroy SP, Dynan KB, Lawson JT, et al.— Moderately elevated plasma homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase genotype, and risk for stroke, vascular dementia, and Alzheimer disease in Northern Ireland. *Stroke*, 2002, **33**, 2351-356.

5. Kruman II, Culmsee C, Chan S, et al.— Homocysteine elicits a DNA damage response in neurons that promotes apoptosis and hypersensitivity to excitotoxicity. *J Neurosci*, 2000, **20**, 6920-6926.
6. Breteler M.— Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*, 2000, **21**, 153-160
7. Tzourio C, Anderson C.— Blood pressure reduction and risk of dementia in patients with stroke: rationale of the dementia assessment in PROGRESS (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study). PROGRESS Management Committee. *J Hypertens*, 2000, Suppl. **18** (1), S21-4.
8. Forette F, Seux M, Staessen J, et al.— 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.
9. Hansson L, Lithell H, Skoog I, et al.— Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): baseline characteristics. *Blood Press*, 2000, **9**, 146-51
10. in't Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, et al.— Antihypertensive drugs and incidence of dementia: the Rotterdam Study. *Biol Psychiatry*, 2001, **49**, 194-199.
11. Posner HB, Tang MX, Luchsinger J, et al.— The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology*, 2002, **58**, 1175-1181.
12. McKnight C, Rockwood K, Awalt E, et al.— Diabetes mellitus and the risk of dementia, Alzheimer's disease and vascular cognitive impairment in the Canadian Study of Health and Aging. *J Hum Hypertens*, 2002, **16** suppl 3, S71-75.
13. Peila R, Rodriguez B, Launer L, et al.— Type 2 diabetes, apoE gene and the risk for dementia and related pathologies : the Honolulu-Asia Aging Study. 2002.
14. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et al.— Diet and risk of dementia: Does fat matter?: The Rotterdam Study. *Neurology*, 2002, **59**, 1915-1921.
15. Jick H, Zornberg G, Jick S, et al.— Statins and the risk of dementia. *Ann Epidemiol*, 2000, **10**, 409-416.
16. Rockwood K, Kirkland S, Hogan D, et al.— Use of lipid-lowering agents, indication bias and the risk of dementia in community-dwelling elderly people. *Lancet*, 2002, **359**, 281-286.
17. Luetjohann D, Stroick M, Bertsch T, et al.— Effects of statins on cerebral cholesterol metabolism and secretion of Alzheimer amyloid peptide. *Neurobiol Aging*, 2002, **23**, S134. Abstract 507.
18. Shepherd J, Blauw G, Murphy M et al.— Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, **360**, 1623-30
19. Fratiglioni L, Wang H.— Smoking and Parkinson's and Alzheimer's disease : review of the epidemiological studies. *J Am Geriatr Soc*, 2000, **48**, 800-806.
20. Almeida O, Hulse G, Lawrence D, et al.— Smoking as a risk factor for Alzheimer's disease : contrasting evidence from a systematic review of case-control and cohort studies. *Arch Neurol*, 2002, **59**, 223-227.
21. Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, et al.— Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (3), CD003799.
22. in 't Veld, Ruitenberg A, Hofman A, et al.— Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *Neurology*, 2001, **56**, 1593-1595.
23. Wang HX, Wahlin A, Basun H, et al.— Vitamin B(12) and folate in relation to the development of Alzheimer's disease. *Neurology*, 2001, **56**, 1188-1194
24. Corrada MM, Breitner JCS, Hallfrisch J, et al.— Reduced risk of Alzheimer's disease with antioxidant vitamin intake: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurobiol Aging*, 2002, **23**, S273.
25. Ruitenberg A, van Swieten J, Witteman J, et al.— Alcohol consumption and the risk of dementia : the Rotterdam Study. *Int Psychogeriatr*, 2001, **13**, 207-223.
26. Verghese J, Lipton RB, Katz MJ, et al.— Cognitively stimulating activities and dementia : cause or consequence ? *Ann Neurol*, 2002, **52** (suppl 1), S31
27. Schneider LS, Farlow MR, Henderson VW, et al.— Effects of estrogen replacement therapy on response to tacrine in patients with Alzheimer's disease. *Neurology*, 1996, **46**, 1580-1584.
28. Henderson VW, Paganini-Hill A, Miller BL, et al.— Estrogen for Alzheimer's disease in women: Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*, 2000, **54**, 295-30
29. Rogers J, Kirby LC, Hempelman SR, et al.— Clinical trial of indomethacin in Alzheimer's disease. *Neurology*, 1993, **43**, 1609-1611.
30. Block G, Norman B, Liu G, et al.— *A clinical trial of rofecoxib, a selective COX-2 inhibitor, for the treatment of Alzheimer's disease*. Program and abstracts of the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, July 20-25, 2002
31. Sano M, Ernesto C, Thomas R, et al.— A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's disease cooperative study. *New Engl J Med*, 1997, **336**, 1216-1222.
32. Knopman D, Schneider L, Davis K, et al, for the Tacrine Study Group.— Long-term tacrine (Cognex) treatment: Effects on nursing home placement and mortality. *Neurology*, 1996, **47**, 166-177.
33. Rogers SL, Friedhoff LT.— Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: An interim analysis of the results of a US multicentre open label extension study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 1998, **8**, 67-75.
34. Farlow M, Anand R, Messina J Jr, et al.— A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol*, 2000, **44**, 236-241.
35. 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**, 2261-2268.
36. Bentham P, Gray R, Hills R, et al.— *Twelve-week response to cholinesterase inhibitors does not predict future benefit: the AD2000 trial experience*. Program and abstracts of the 8th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders; July 20-25, 2002; Stockholm, Sweden. Poster Abstract 337
37. Dodel R, Hampel H, Depboylu C, et al.— Human antibodies against amyloid beta peptide : a potential treatment for Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2002, **52**, 253-256.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr J.L. Pepin, Service de Neurologie, CHR de la Citadelle, 4000 Liège.