

Décembre 1999

## Les médicaments procognitifs de la maladie d'Alzheimer

Armin von Gunten, MD, Carlos Mendonça de Lima, MD, Adrian Küng, MD  
Polyclinique Universitaire de Psychogériatrie et Consultation de la Mémoire ; Hôpital de jour  
psychogériatrique  
Service Universitaire de Psychogériatrie

### Introduction

50'000 à 70'000 personnes en Suisse souffrent d'une démence (selon les critères CIM-10) et à peu près deux tiers d'entre elles souffrent d'une maladie d'Alzheimer. Cette maladie est caractérisée par une dégénérescence du système nerveux central dont l'origine reste inconnue. La maladie d'Alzheimer (MA) touche avant tout la mémoire, mais les autres fonctions cognitives, à savoir le langage, les gnosies, les praxies et surtout les fonctions exécutives, sont à leur tour peu à peu altérées au cours de son évolution lentement progressive. La standardisation des critères de diagnostic de la MA (CIM-10 recherche, DSM-IV), l'utilisation de certaines échelles cognitives (p.ex. ADAS), l'exigence d'études en double aveugle pendant au moins 6 mois ainsi que l'approfondissement des connaissances pathogéniques sur la MA ont permis le développement de substances procognitives aujourd'hui sur le marché ainsi que de voies de recherche dont chacune comporte un espoir thérapeutique.

Ce bulletin psychopharmacologique poursuit deux buts:

- 1) celui de clarifier le « state of the art » du traitement procognitif dans la MA qui est toutefois susceptible d'évoluer rapidement.
- 2) celui de présenter un aperçu des substances théoriquement procognitives.

### Le « state of the art »

#### A. Conditions et règles générales du traitement

Pour qu'un traitement procognitif se justifie, plusieurs points doivent être respectés :

- 1) Il convient d'éliminer, dans la mesure du possible, toute médication potentiellement amnésiante (benzodiazépines, antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, antiépileptiques thymorégulateurs, bêta-bloquants, quinidine, disopyramide, opiacés, certains antihistaminiques, AINS, antibiotiques et les interférons, médicaments à effet anticholinergique central comme métoclopramide, Spasmo-canulase ®).
- 2) Le diagnostic de la MA possible et probable doit être formellement établi et l'efficacité de cette thérapie doit être évaluée de 3 en 3 mois à l'aide d'une investigation clinique et psychométrique.
- 3) L'entourage du patient doit prendre une part active dans le traitement entre autre pour garantir une compliance maximale.
- 4) Les complications psychiatriques et psychosociales sont en général plus importantes dans la prise en charge que l'atteinte cognitive. La prise en charge est donc toujours et nécessairement plus globale et ne peut jamais se limiter à la prescription de médicaments procognitifs.

#### B. Les chefs de file du traitement procognitif actuel

Parmi les médicaments actuellement indiqués pour le traitement procognitif de la MA et disponibles sur le marché suisse figurent trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : le donépézil, la rivastigmine et la tacrine. Les stratégies cholinergiques dans la MA ont été élaborées - en analogie au constat d'un déficit dopaminergique dans la maladie de Parkinson - suite à l'observation qu'une dégénérescence précoce du noyau basal de Meynert aboutit à un déficit cholinergique marquée avec, comme conséquence clinique, les troubles mnésiques qu'on connaît. La logique veut donc que l'on substitue le neurotransmetteur qui fait défaut, à savoir l'acétylcholine. Il est théoriquement possible d'intervenir aux différents niveaux de la chaîne biochimique de la neurotransmission: précurseur, agonisme acétyl-cholinergique et inhibition de l'acétylcholinestérase, mais seuls les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont montré une efficacité claire.

Le remboursement par les caisses-maladie d'un traitement avec ces trois substances est limité par les conditions suivantes (LS/OFAS/15.4.1999): "Limitatio: En début de thérapie, application par ex. d'un test minimal. Première évaluation intermédiaire après trois mois et ensuite tous les six mois. Si les valeurs MMSE sont inférieures à 10, il y a lieu d'interrompre la prise du médicament. La thérapie ne peut être appliquée qu'avec une préparation."

**Donépézil (Aricept ®).** Cet inhibiteur réversible de la cholinestérase a fait ses preuves comme agent procognitif dans les stades débutants et moyens de la MA. Sa demi-vie très longue permet la prise quotidienne en une seule fois, indépendamment des repas. Le dosage habituel par jour est de 5mg, et à cette dose la tolérance est très bonne, même s'il faut reconnaître que certains patients ne tolèrent pas les effets secondaires (nausée, diarrhée, céphalées, insomnie ou vertiges) contraignent alors à l'arrêt du médicament. Une augmentation de la dose journalière à 10mg est possible, même si les études en double-aveugle ne sont pas arrivées à établir clairement un effet thérapeutique supérieur. Par contre, à la dose de 10mg/j, les effets secondaires sont plus prononcés. Le donépézil n'a qu'un faible potentiel d'interaction avec d'autres médicaments.

**Rivastigmine (Exélon ®).** Cet inhibiteur pseudo-réversible de la cholinestérase a, lui aussi, fait ses preuves dans la même indication et au même titre que le donépézil. L'efficacité de la rivastigmine est dose-dépendante. Il faut alors essayer d'atteindre la dose maximale tolérée par le patient. En d'autres termes, il convient de titrer ce médicament en partant de 2x1.5mg/j pour ensuite augmenter progressivement (par palier d'au minimum 2 semaines) à la dose maximale tolérée. Les études en double-aveugle ont établi un net effet thérapeutique à partir d'une dose quotidienne de 6mg. La rivastigmine peut entraîner des nausées qui sont un effet secondaire malheureusement plus fréquent que sous le donépézil. Avant d'envisager l'arrêt définitif de la Rivastigmine, celle-ci peut être donnée au moment du repas et/ou on peut prescrire un anti-émétique à action périphérique comme le dompéridone (Motilium ®). En dehors de la fréquence plus élevée des effets secondaires gastro-intestinaux, le profil des effets secondaires est comparable à celui du donépézil. Aucune interaction pharmacologique significative ou prédictible n'a été observée pour la rivastigmine.

**Tacrine (Cognex ®).** La tacrine a ouvert le bal des médicaments procognitifs actuelles. Elle a fait la preuve de son efficacité sur plusieurs paramètres cognitifs et fonctionnels au même titre que les deux médicaments précédents. Ses effets secondaires hépatiques (élévation des transaminases) - bien que ceux-ci soient probablement bénins - ont entraîné une diminution de la prescription au profit du donépézil et de la rivastigmine. Si toutefois un patient est aujourd'hui sous tacrine et s'il tolère bien ce médicament, il n'y a pas lieu de le remplacer.

Trois autres médicaments pourraient s'avérer utiles dans le cas individuel en cas d'échec des inhibiteurs de l'acétylcholine-estérase : le Gingko biloba, la sélégéline, et la nicergoline. Mais ces médicaments n'ont pas encore passé le cap des grandes études de durée prolongée et en double aveugle (cf. ci-dessous).

### Les substances théoriquement procognitives

Il est utile de classer les substances procognitives en fonction de leur action, car les hypothèses pathogéniques concernant la MA sont nombreuses. Il est cependant important de se souvenir que beaucoup de ces hypothèses ne sont pas formellement prouvées. En plus, l'action d'un médicament donné peut ne pas être connue précisément ou une substance donnée peut avoir plusieurs mécanismes d'action à la fois.

#### *Les substances à visée cérébrovasculaire, métabolique ou psychostimulante*

##### A. Médicaments à visée cérébrovasculaire

Ces médicaments ont été développés sur la base de l'hypothèse que des processus artériosclérotiques étaient l'élément physiopathologique initiale des démences séniles. Ces substances amélioreraient donc la circulation et l'oxygénation cérébrales. Même si cette hypothèse ne peut être maintenue aujourd'hui sous cette forme, le rôle de la microcirculation dans la physiopathologie de la MA est à nouveau au centre du débat.

La combinaison de plusieurs mésylates d'ergoline a été commercialisée avant 1980 déjà sous le nom d'Hydergine ®. Cette préparation a au mieux une action faible sur les processus démentiels de la MA, et, depuis l'arrivée des médicaments à visée substitutive, elle n'a plus de place dans cette indication. La nicergoline (Sermion®) semble avoir une action rhéologique et neurotransmissive ; elle bloque les récepteurs alpha-1-adrénérgiques, provoquant ainsi une vasodilatation, et semble avoir des effets dopaminérgiques. C'est une des rares substances pour laquelle une certaine efficacité a été démontrée dans les démences à infarctus multiples, mais aussi dans la MA, même si son avenir paraît aujourd'hui compromis devant la percée des médicaments cholinérgiques. Elle pourrait être utilisée une fois ou l'autre en cas d'intolérance ou d'échec aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, si une forte pression du patient ou de l'entourage existe pour que toutes les cartouches soient essayées.

Les dérivés xanthiniques comprenant la pentoxiphylline, la propentophylline, la caféine et la théophylline possèdent des propriétés rhéologiques via l'action sur le récepteur adénosinique et via l'inhibition de la phosphodiesterase. Elles agissent en plus à un niveau immunologique en inhibant la synthèse du facteur tumoro-nécrotique. Toutefois, ces dérivés n'ont pas réussi à démontrer leur efficacité sans ambiguïté.

#### B. Médicaments à visée métaboliques ou nootropiques

Le piracétam - et autres ampakines - pourrait avoir, en tant qu'analogue de l'acide gamma-amino-butérique, une action procognitive en agissant sur les récepteurs GABA. Toutefois, son action réelle n'est pas claire. En plus, au vu des études faites sur des collectifs de patients déments mal définis ainsi que les résultats inconsistants de ces études, le piracétam ne peut, aujourd'hui, être considéré comme médicament à utiliser dans le traitement de la MA. Son utilisation est d'autant plus problématique qu'une possible efficacité ne s'observerait qu'à des doses élevées qui peuvent être à l'origine d'états d'agitation. L'acétyl-L-carnitine peut être considérée comme précurseur de l'acétylcholine, car elle peut fournir son group acétylique au co-enzyme A qui, à son tour, transférera ce groupe à la choline à l'aide de l'acétylcholinetransférase. Bien qu'une étude a retenu des résultats positifs dans la MA, des études plus grandes manquent pour confirmer cette indication. Chez quelques patients MA, une diminution des enzymes dépendant de la thiamine a été trouvée. Par conséquent, une tentative à la thiamine à dose élevée pour traiter la MA a été faite, mais l'efficacité est restée limitée, voire nulle lors d'une nouvelle étude.

#### C. Médicaments à visée psychostimulante

Ces substances (méthylphénidate, Gérovital ®, caféine) n'ont pas d'indication procognitive. Tout au plus, pourraient-elles être d'une utilité restreinte en tant que thymoanaleptique ou activateurs des processus attentionnels dans les situations où les patients MA présenteraient une grande fatigue ou un ralentissement psychomoteur marqué. Par ailleurs, nombre de psychostimulants comme la cocaïne et l'ecstasy sont, au contraire, à classer dans le groupe des substances amnésiantes.

### *Les substances à visée substitutive*

Les stratégies cholinergiques constituent aujourd'hui l'approche procognitive la plus importante dans la MA comme nous l'avons déjà vu, mais elles ne sont pas les seules envisageables.

#### A. Les cholinergiques

L'utilisation des précurseurs de l'acétylcholine et agonistes acétylcholinergiques (choline, lécithine) a montré l'échec thérapeutique de cette stratégie. Toutefois, une série d'agonistes muscariniques sélectifs (mélaméline, xantoméline, sabcoméline etc.) sont actuellement étudiés. Quelques-uns de ces agonistes ont déjà démontré une certaine efficacité sur le syndrome cognitif, mais aussi non-cognitif, de la MA. Ils pourraient, dans un avenir relativement proche, venir joindre le rang des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase comme agents procognitifs dans la MA.

La physostigmine en tant qu'inhibiteur naturel de l'acétylcholinestérase a montré des résultats réguliers mais très modestes, ce qui ne justifie pas son utilisation en clinique. Le donépézil, la rivastigmine et la tacrine sont discutés ci-dessus. Le métrifonate est une autre molécule de la même classe dont la mise sur le marché a cependant été freinée en raison des effets secondaires (faiblesse musculaire). Une série d'autres inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (p.ex. galanthamine, eptastigmine) sont en train d'être testés par diverses entreprises pharmaceutiques. Ces substances ne vont évidemment pas provoquer une nouvelle percée dans le traitement procognitif de la MA, mais leur profil des effets secondaires pourrait s'avérer avantageux.

#### B. Autres systèmes de neurotransmission

Ni les agonistes dopaminergiques (L-dopa et l'apomorphine) ni les inhibiteurs de la MAO-A (moclobémide) agissant principalement sur la noradrénaline et la dopamine n'ont pas montré d'efficacité dans les troubles cognitifs de la MA, contrairement aux inhibiteurs de la MAO-B. La MAO-B semblant nettement augmentée chez les patients MA ce pourrait être responsable de la formation de molécules neurotoxiques. Par ailleurs, la sélégéline ou L-déprényl (Jumexal ®) aurait per se un effet antioxydant et pourraient protéger l'endothélium vasculaire contre la toxicité de la bêta-amyloïde. Ainsi, il a eu, dans plusieurs études - certaines conduites toutefois sur de très brèves durées - des effets positifs, à des doses de 5 à 10 mg/j, sur les paramètres cognitifs examinés, mais d'autres études n'ont pas montré l'efficacité escomptée. Dans les situations où les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ne sont pas tolérés ou inefficaces, la sélégéline pourrait s'avérer être une option envisageable. Rappelons cependant que cette attitude n'est pas encore suffisamment étayée par de nouvelles recherches d'envergure, et le médicament n'est pas admis, dans cette indication, par les caisses-maladie. Ni la clonidine, un agoniste alpha-2-adrénérique, ni les antagonistes alpha-2 n'ont à l'heure actuelle une indication procognitive. La clonidine pourrait même altérer, chez des patients avec la MA, des performances cognitives nécessitant une attention soutenue.

C. Neuropeptides (ACTH, CRF, TRH, neuropeptide Y, antagonistes opiacés, vasopressine, somatostatine).

Malgré des effets positifs sur la mémoire des animaux retrouvés chez l'homme par quelques études et bien que ces substances soient réellement diminuées dans les cerveaux des MA, elles n'ont pas tenu leur promesses comme acteur procognitif par supplétion. De nouvelles voies d'investigations existent cependant comme celle de l'ADNF (activity-dependent neurotrophic factor) par l'intermédiaire duquel la VIP (vasoactive intestinal peptide) pourrait avoir un effet neuroprotecteur, ou celle des inhibiteurs de la prolyl-endopeptidase (p.ex. JTP-4819) qui diminuent la dégradation de la substance P, de l'arginine-vasopressine et de la TRH et qui libère l'acétylcholine.

*Les substances à visée neuroprotectrice*

A. Neurotrophiques.

Une des pistes de recherche les plus intéressantes du point de vue théorique est celle sur l'utilisation de substances stimulant la croissance nerveuse ou améliorant la viabilité des neurones. L'espoir est celui de prévenir ou de retarder la mort cellulaire qui est l'apanage de la MA. Le NGF (nerve growth factor) possède ces propriétés, mais son application a donné des résultats pour l'instant mitigés. La néotrofine serait capable de contrôler la production d'une variété de facteurs neurotrophiques produits naturellement et d'améliorer la fonction dans les modèles animaux du vieillissement, et de lésions cérébrales et spinales.

B. Capteurs de radicaux / antioxydants / neuroprotecteurs.

Les radicaux libres sont cytotoxiques et contribuent probablement aux lésions corticales chez les MA. Les effets thérapeutiques et prophylactiques des capteurs de radicaux comme la vitamine A, C et E, la sélégéline, le sélène, l'idébenon ou leurs combinaisons ont été testés. Les résultats sont encourageants à en croire une étude récente qui compare l'effet sur des paramètres grossiers comme la mortalité, la nécessité d'institutionnalisation ou les capacités fonctionnelles des activités quotidiennes de la sélégéline et de l'alpha-tocophérol avec celui d'un placebo. Cependant, l'engouement pour certaines de ces substances à des fins préventives, n'est peut-être pas justifié. Le gingko biloba (*Symphona N*®) peut être cité ici, car on lui attribue des vertues anti-oxydante et neuroprotectrice, mais aussi cholinergique. Les études ayant prouvé l'efficacité sur des collectifs mixtes de patients Alzheimer et vasculaires ont été faites avec l'extrait Egb 761. Si l'effet s'observe de façon équivalente chez les patients vasculaires et Alzheimer n'est pas clair. De plus, les extraits de Gingko biloba aujourd'hui sur le marché et admis par les caisses-maladie (*Symphona N*®; *Tébofortin*®) n'ont que rarement été testés chez des patients Alzheimer mais chez des personnes avec de légers troubles cognitifs. Néanmoins, cette substance peut être utilisée à titre d'essai si les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase se sont montrés inefficaces ou lorsque ni le donépézil ni la rivastigmine n'a été toléré. Dans ce cas, le dosage est de 2 à 3 capsules par jour. La prolongation de la prescription au-delà de trois mois ne se justifie que lorsqu'une efficacité clinique peut être attestée. Le profil de sécurité de ces extraits est comparable à celui d'un placebo.

C. Antagonistes glutamatergiques.

La stimulation excessive des neurones par le glutamate peut conduire à la mort neuronale ce qui fournit une nouvelle piste thérapeutique dans la MA et ceci bien que la stimulation glutamergique, dans les limites de la non-toxicité, semble favoriser la capacité mnésique. Un certain nombre de molécules de cette catégorie comme la d-cyclosérine, le sabeluzole et le riluzole ou encore l'antagoniste NMDA mémantine pourraient être promis à un certain avenir dans la panoplie des thérapeutiques procognitives.

*Les substances à action diverse*

Il a été observé que les personnes qui avaient reçu au préalable des anti-inflammatoires à long terme, à savoir des corticostéroïdes ou des AINS, p.ex. en raison d'une polyarthrite rhumatoïde, développaient la MA soit moins souvent soit relativement plus tard dans la vie que ceux qui n'en avaient pas consommé. Il est en effet possible que des processus inflammatoire et immunologique jouent un rôle dans la pathogenèse de la MA. Même si cette voie thérapeutique pourrait s'avérer prometteuse, ces médicaments n'ont pour l'instant pas d'indication en thérapie, et ils ne sont pas non plus préconisés pour la prévention de la MA.

Président : Ch. Bryois - Membres de la commission : P. Baumann - Th. Buclin - P.-F. Dubos - H. Lambert - I. Lenarth - C. Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud - Site de Cery -  
1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69

# BULLETIN N° 18 (suite)

Décembre 1999

## Les médicaments procognitifs de la maladie d'Alzheimer

Le risque d'être atteint d'une MA diminue après une substitution à long terme aux oestrogènes si celle-ci survient après la ménopause ou après une ovariectomie; ce risque est diminué de l'ordre de 30%. En effet, les oestrogènes pourraient réguler le métabolisme de l'APP (amyloid precursor protein, cf. ci-dessous) et favoriser des voies biochimiques non-amyloïdogènes. En plus, des dérivés synthétiques du 17alpha-oestradiol (scavestrogens = scavenger oestrogens = oestrogènes capteurs) ont montré in vitro la capacité de capturer les radicaux libres. Alors que la substitution post-ménopausique semble une bonne attitude du point de vue de la prévention démentologique, les oestrogènes n'ont pas de place claire, selon les connaissances actuelles, dans la thérapie des femmes atteintes de la MA. Cependant, il convient de relever qu'une étude a montré que des patientes AD substituées en oestrogènes montraient une meilleure réponse au traitement cholinergique.

La question de l'utilisation des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine est actuellement étudiée suite à l'observation qu'ils sont capables d'annuler les troubles cognitifs induits chez des animaux par la scopolamine. L'effet hypotenseur risque toutefois d'être un facteur limitant chez les malades AD qui ont une tendance à développer une hypotension.

L'ancienne idée que l'aluminium pourrait jouer un rôle dans la pathogenèse de la MA a donné naissance à quelques essais cliniques avec des chélateurs (desferroxamine, l'EDTA), sans grand succès.

La trouvaille de concentrations de mercure augmentées dans le cerveau de patients MA a stimulé l'étude du zinc qui aurait une vertu protectrice contre la toxicité du mercure. Comme ces substances peuvent être elles-mêmes toxiques et que leur efficacité tout comme l'hypothèse psychophysiologique évoqué reste douteuse, les oligoéléments ne font pas non plus partie de la panoplie thérapeutique pour améliorer la cognition des patient MA.

L'atteinte de nombreux systèmes de neuro-transmission et de nombreux systèmes neuroanatomiques ainsi qu'une variété de mécanismes pathogéniques a comme corrélaire qu'il est illusoire de vouloir venir à bout de la MA en se concentrant sur un seul de ces systèmes ou mécanismes. Or, il est probable que l'association de plusieurs substances actives à des niveaux différents est une option qu'il faudra explorer systématiquement dans l'avenir.

### *Les procédés à visée génétique*

Les connaissances sur la biologie et les mécanismes pathologiques de la MA se sont accrues considérablement depuis quelque temps. Ceci est en particulier le cas en ce qui concerne les processus responsables de la déposition et de l'aggrégation de la béta-amyloïde dans les plaques séniles. La production et la déposition de la béta-amyloïde après découpage anormal de l'APP (amyloid precursor protein) par des secrétases semble être un élément principal du processus pathologique. Un certain nombre de pistes théoriques s'ouvrent alors : intervention au niveau de la production de l'APP ou inhibition des secrétases. Le but sera d'inhiber la production de la béta-amyloïde (p.ex. par l'intermédiaire de l'inhibition du propylendopeptidase : JTP-4819) ou d'inhiber les béta- et gamma-secrétases au profit des alpha-secrétases qui produisent des protéines solubles non-amyloïdogènes et qui seraient ainsi en mesure d'empêcher la formation des plaques séniles. Prévenir ou ralentir la polymérisation des protéines en amyloïde pourrait être un angle d'attaque encore différent. Des études récentes ont montré que la mélatonine pourrait avoir un effet non seulement antioxydant, mais précisément anti-

amyloïdogénique par l'intermédiaire d'un mécanisme inhibant la formation d'amyloïde bêta-plissée ce qui semble associé, d'une part, à la formation de fibrilles et, d'autre part, à une résistance à la dégradation protéolytique. Toutefois, à ce stade des investigations, il est à la fois prématuré de penser que certains cas de MA pourraient correspondre à un déficit mélatonique lié à l'âge et de prévoir la valeur thérapeutique et préventive de cette hormone. Des bêta-sheet-breakers, des peptides partiellement homologues de l'amyloïde bêta, sont une option encore différente.

La dégénérescence neurofibrillaire est caractérisée par l'accumulation de neurofilaments tau-hyperphosphorylés pathologiques, qui provoque la mort neuronale. Des agonistes muscariniques ont montré, en phase d'expérimentation, un effet déphosphorylant chez des souris déficient en apoE. Des recherches futures indiqueront si cette voie est envisageable chez l'homme.

Au stade d'exploration animale, des essais d'immunisation à l'aide de peptides apparentés à la bêta-amyloïde montre des résultats prometteurs en ce sens que des souris génétiquement préparées pour développer des lésions de type MA et vaccinées produisent moins de ces lésions. En plus, les souris saines n'en développeraient jamais alors que ceci semble possible pour des souris non-vaccinées. Si ces lésions sont réellement un équivalent de celle qu'on voit chez l'homme, cette voie immunologique est évidemment des plus prometteuse. Mais bien des recherches seront encore nécessaires pour discerner si les espoirs sont vraiment fondés.

Tous ces processus sont intimement liés ou dépendants de la programmation génétique. Des gènes sur 4 chromosomes ont été identifiés comme jouant un rôle dans la forme présénile et sénile de la MA. Cette découverte laisse entrevoir un certain nombre d'options pour l'avenir qui consisteront à intervenir au niveau de l'expression de ces gènes et donc de leurs effets. D'autres mécanismes génétiques sont en voie d'exploration pré-clinique. Un exemple est l'induction de la transcription par le facteur de transcription nucléaire de gènes qui ont une action potentiellement neuroprotectrice.

## Conclusion

L'utilisation de la plupart des substances essayées en clinique pour enrayer l'évolution inexorable de la MA est fondée sur des hypothèses a priori raisonnables. Mais nombreuses sont les substances pour qui la recherche clinique a abouti à un échec. Néanmoins, les inhibiteurs de l'acétyl-cholinestérase ont une efficacité modérée et constituent un appoint utile à côté de la prise en charge psychologique et psychosociale des patients MA et de leurs proches. Par ailleurs, de nombreuses substances en étude et les procédés à visée génétique sont tout à fait prometteurs, mais ils ne seront guère disponibles avant bien des années encore.

## Références

1. Schneider L, Tariot P. Treatment of dementia. In : Salzman C (ed). Clinical Geriatric Psychopharmacology. Williams & Williams, Baltimore, 1998 ; 510-542.
2. Allain H, Lieury A, Lebreton S, Bentue-Ferrer D, Reymann JM. Les médicaments et la mémoire humaine. La Revue du Généraliste et de la Gériatrie. 1997 ; 35 : 37-44.
3. Forette F, Boller F. Trends in Alzheimer's disease treatment and prevention. In : Iqbal K, Swaab DF, Winblad B, Wisniewski HM (eds). Alzheimer's Disease and Related Disorders: Etiology, Pathogenesis and Therapeutics. John Wiley & Sons, Chichester, 1999 ; 623-631.

Président : Ch. Bryois - Membres de la commission : P. Baumann - Th. Buclin - P.-F. Dubos - H. Lambert - I. Lenarth - C. Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud - Site de Cery -  
1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69