

La Maladie d'Alzheimer : Perspectives Thérapeutiques

MOTS-CLES : MALADIE D'ALZHEIMER, TRAITEMENT, INHIBITEUR DE L'ACÉTYLCHOLINESTERASE, IMMUNOTHERAPIE

Alzheimer's disease: Therapeutic perspectives

KEY-WORDS: ALZHEIMER'S DISEASE, TREATMENT, CHOLINESTERASE INHIBITORS, IMMUNOTHERAPY

Bruno DUBOIS*, Leonardo De SOUZA, Gilles ALLALI, Michel KALAFAT, Marie SARAZIN

RESUME :

Les traitements de la maladie d'Alzheimer, aujourd'hui, cherchent à compenser les déficits biochimiques identifiés dans le cerveau des patients. Il s'agit de traitements purement symptomatiques. Pour l'essentiel, ils cherchent à restaurer le déficit cholinergique. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ont montré une efficacité modeste mais réelle sur les troubles cognitifs, les activités de la vie quotidienne et l'appréciation clinique globale. Les antagonistes des récepteurs glutamatergiques sont réservés aujourd'hui aux formes plus évoluées. Les traitements à venir pourraient être curatifs, en agissant notamment sur la cascade amyloïde, qu'il s'agisse des inhibiteurs des sécrétases β et γ ou qu'il s'agisse de l'immunothérapie. Des essais vont débiter dans les mois qui viennent ouvrant des perspectives nouvelles.

SUMMARY:

Currently, Alzheimer's disease has no cure, and although research is investigating the potential for disease-modifying therapies, treatment remains focused on relieving cognitive, functional, and behavioral symptoms associated with the disease. Treatment is currently symptomatic, aiming at compensating for the biochemical deficits identified in the brain of patients, and include cholinesterase inhibitors and modulators of muscarinic, nicotinic, AMPA and NMDA receptors. The use of cholinesterase inhibitors is based on the cholinergic hypothesis which attributes the cognitive deficit seen in AD patients to a reduction in the levels of the cholinergic neurotransmitter. Cholinesterase inhibitors have shown a mild but significant efficacy on cognitive disorders, daily living activities and on clinical global impression. The glutamatergic receptor antagonists are administered in the more advanced forms of the disease.

The treatments to come could be curative by acting specifically on the amyloid cascade and the tau processing. The tendency of the $A\beta$ peptide to aggregate, its reported neurotoxicity, and genetic linkage studies have led to the amyloid cascade hypothesis of AD pathogenesis. According to this hypothesis, an increased production of $A\beta$ results in neurodegeneration and ultimately dementia through a cascade of events. Therefore, therapeutic approaches with the potential to modify the progress of AD include anti-amyloid approaches such as immunotherapy, secretase and $A\beta$ aggregation inhibitors, tauopathy approaches such as tau kinase inhibitors and other pathophysiological approaches such as chelation therapies, under development. The trials that are ongoing or going to be started in the next months will open new perspectives

*Centre des Maladies Cognitives et Comportementales et INSERM U 610

Hôpital de la Salpêtrière – 47 bvd de l'Hôpital – 75013 Paris

Tirés à part : Professeur Bruno DUBOIS - Hôpital de la Salpêtrière – 47 bvd de l'Hôpital – 75013 Paris

La maladie d'Alzheimer touche 860 000 français et plus de 200 000 nouveaux cas par an sont diagnostiqués chaque année. Selon les prévisions de l'INSEE, près de 1,3 million de personnes seront atteintes d'ici à 2020, soit un français de plus de 65 ans sur 4. C'est la première cause de dépense de santé chez des français de plus de 75 ans, représentant un coût annuel de 10 milliards d'euros, loin devant les maladies cardiovasculaires [1]. C'est dire qu'il est urgent de développer des traitements qui visent à ralentir le processus pathologique lui-même. Reculer l'âge de début, ne serait-ce que de un an, s'accompagnerait d'une diminution de la prévalence de 7%, c'est-à-dire de plus de 60 000 patients ! [1] Cet article passe en revue la prise en charge actuelle et les pistes thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer.

Les données scientifiques actuelles permettent de rendre compte des pistes thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer (voir les articles de C.Duyckaerts et JN.Octave). Les lésions principales consistent en des dégénérescences neurofibrillaires ou DNF (altération de la structure des neurones, secondaires à une hyperphosphorylation des protéines impliquées dans le transport axonal, appelées protéines tau) et en des plaques amyloïdes (formées par les dépôts de peptide amyloïde libéré à partir d'un précurseur sous l'action des sécrétases β et γ) [2].

- les lésions débutent tôt dans la vie, puisqu'à 50 ans la moitié de la population générale présente déjà des DNF au sein des régions temporales internes.
- il existe donc une longue phase asymptomatique qui témoigne de processus cérébraux de compensation maintenant une fonction normale pendant plusieurs décennies. Ainsi, les symptômes apparaissent, en règle générale, tardivement, souvent après 80 ans. Ils résultent de la dégénérescence de système de neurones biochimiquement caractérisés : système cholinergique, glutamatergique, sérotoninergique, somatostatinergique...

Les médicaments d'aujourd'hui cherchent à compenser les déficits biochimiques identifiés. Ils sont purement symptomatiques et d'efficacité limitée, puisqu'ils visent à rétablir l'un des anneaux d'une chaîne cassée à de nombreux autres endroits. Les médicaments de demain, en revanche, cherchent à bloquer la cascade biologique en intervenant :

- soit sur le processus amyloïde : par l'inhibition des sécrétases ou par désagrégation des plaques amyloïdes déjà formées (« vaccin ») ;
- soit sur le processus tau : par inhibition de leur phosphorylation anormale

I) LA PRISE EN CHARGE ACTUELLE

1/ Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

La lésion massive des neurones cholinergiques du télencéphale basal, impliqués dans le phénomène de mémorisation, est à l'origine de l'hypothèse cholinergique dans la maladie d'Alzheimer [3] et du développement des molécules inhibant l'acétylcholinestérase.

Trois médicaments appartiennent à cette classe et sont indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer :

- le Donepezil-Aricept (1 prise par jour, à 5 puis 10 mg) ;
- la Rivastigmine-Exelon (2 prises par jour, à 1,5 puis 3 mg, dose qui peut être augmentée jusqu'à une posologie quotidienne totale de 12 mg) ;
- la Galantamine-Rémínyl (2 prises par jour, à 4 puis 8 mg, jusqu'à une dose quotidienne totale de 24 mg ; ou sous forme LP avec 1 prise par jour).

- Quant à la Tacrine-Cognex, le premier traitement commercialisé, il n'est plus prescrit en raison d'un risque d'hépatotoxicité.

Ces médicaments sont symptomatiques, en ce sens qu'ils n'interviennent pas sur le mécanisme étiopathogénique de la maladie, mais sur les conséquences de la perte d'une des classes neuronales affectées : le déficit cholinergique. Outre leur action inhibitrice sur l'acétylcholinestérase, la Rivastigmine inhibe la butyrylcholinestérase et la Galantamine a une action modulatrice allostérique sur les récepteurs nicotiques. L'Autorisation de Mise sur le Marché est la même pour ces trois molécules : maladie d'Alzheimer de sévérités légère et modérée. Les effets indésirables sont principalement liés à leur propriété cholinergique : nausées, vomissements, diarrhées, crampes musculaires, bradycardie. Il est recommandé de faire un électrocardiogramme avant la mise en route du traitement, surtout chez les patients âgés et d'instaurer le traitement à doses progressivement croissantes.

Efficacité des Inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase (IACHÉ)

L'évaluation de l'efficacité des IACHÉ doit tenir compte de plusieurs éléments : l'exploitation des seuls essais publiés ; la diversité des échelles utilisées pour mesurer les résultats fonctionnels ; le manque d'uniformité dans la présentation des résultats ; le manque de définition standard des effets indésirables et d'étude de leur impact socio-économique. Enfin et surtout, la pertinence des échelles reste à démontrer et il est difficile d'estimer le lien entre significativité statistique et efficacité clinique. Les variables continues employées dans les essais concernant la maladie d'Alzheimer ont toutes des amplitudes importantes et une petite variation de score ne doit pas être forcément perçue comme ayant une pertinence clinique. Un consensus d'experts de la Food and Drug Administration, en 1989, a proposé une variation de 4 points de l'Alzheimer' Disease Assessment Scale – cog (ADAS-cog) comme pertinente cliniquement.

Cela dit, plusieurs essais thérapeutiques randomisés en double aveugle versus placebo ont montré l'effet bénéfique de ces molécules sur les symptômes cognitifs, psycho-comportementaux et fonctionnels de la maladie. La méta-analyse Cochrane, réalisée sur 13 études randomisées en double aveugle contre placebo de durée de 6 à 12 mois, a confirmé le bénéfice thérapeutique avec un gain en moyenne de 2,7 points sur l'échelle cognitive de l'ADAS-cog et de 1,4 points du Mini Mental Status (MMS) par rapport au groupe placebo [4]. Cette méta-analyse confirme également un effet bénéfique sur le comportement et les activités de la vie quotidienne. Il n'y a pas de différence d'efficacité entre chacune des ces trois molécules. Des études ont montré que l'efficacité se maintenait au moins 2 ans, et même 5 ans de suivi en ouvert [5]. Une méta analyse a quantifié l'effet des IACHÉ dans 16 études randomisées sur les troubles neuropsychiatriques et dans 18 études sur les données fonctionnelles [6]. Globalement, elle montre une amélioration sous IACHÉ de 0,1 écart type sur les échelles de la vie quotidienne (ce qui reviendrait à prévenir 2 mois de déclin par an chez un patient type), de 1,7 points sur la NPI (statistiquement significatif). Une méta analyse [7] a montré que les IACHÉ ont un effet favorable sur le fardeau de l'aidant et le temps d'aide.

Efficacité des IACHÉ selon les stades :

Si les IACHÉ sont efficaces aux stades léger et modéré de la démence de type Alzheimer, leur efficacité au stade prédéméntiel n'a pas été démontrée. Rappelons que les patients qui ont des troubles cognitifs débutants sont inclus dans un cadre flou et hétérogène : le « Mild Cognitive Impairment » ou MCI. Les essais conduits dans ce cadre n'ont pas été probants, sans que l'on puisse dire s'il s'agit d'une absence d'efficacité au stade prodromique de la maladie

d'Alzheimer ou de la dilution d'un éventuel effet significatif sur le processus Alzheimer, liée à l'hétérogénéité des patients inclus dans le cadre MCI [8].

Intérêt d'un traitement précoce

Il a été montré, pour chacun des IChE, que dans les essais randomisés en double aveugle contre placebo, les patients initialement sous placebo puis mis sous traitement ne rattrapaient pas les performances de ceux qui avaient bénéficié du traitement dès le début [9].

Efficacité au long cours

Dans la mesure où une efficacité de ces traitements a été démontrée, il n'est plus possible de proposer, pour des raisons éthiques, un groupe placebo dans les essais. Les études d'efficacité les plus longues, en double insu contre placebo, n'ont duré qu'un an [10 ; 11]. Deux études en ouvert (?) pendant cinq ans de patients ayant participé aux études initiales avec le Donépézil [12] ou avec la Rivastigmine [13] ont montré une dégradation cognitive moindre au cours du temps que celle observée chez les patients non traités. Enfin, un groupe de patients traités par IChE suivis pendant trois ans a été comparé à un groupe non traité [14]. Après trois ans de suivi, le risque d'entrer en institution passait de 40% chez les patients non traités à 6% chez les sujets traités (RR = 0.33 ; IC 95%), Sans que l'on puisse exclure que cette différence soit liée à une surveillance et une prise en charge plus étroites.

Que retenir sur l'efficacité des IChE ?

En résumé, les IChE ont montré une efficacité modeste mais réelle sur les troubles cognitifs, les activités de la vie quotidienne et l'appréciation clinique globale. Cette classe pharmacologique présente également un impact sur les troubles psycho-comportementaux, notamment l'apathie, les hallucinations, les symptômes dépressifs, l'agitation et l'anxiété. Cependant, l'effet symptomatique de ces médicaments n'est pas à la hauteur de toutes les espérances, le système cholinergique ne soutenant pas toutes les fonctions cognitives. Les effets observés sont, au mieux, une amélioration mais surtout un maintien des fonctions attentionnelles, de la mémoire de travail et un éveil comportemental pendant quelques mois. Ils n'empêchent pas la progression de la maladie, même s'ils peuvent en différer l'aggravation. Les effets indésirables sont généralement contrôlés par une posologie lentement progressive. Les IChE n'entraînent pas d'effets indésirables graves.

Une controverse sur l'intérêt de ces traitements a été alimentée par la difficulté d'apprécier leur pertinence clinique et leur bénéfice médico-économique. Les propositions du National Institute of Clinical Excellence (NICE) britannique ont jeté le trouble lorsqu'en mars 2005 cet organisme a recommandé leur abandon car le rapport coût/efficacité était jugé défavorable. Cette conclusion était fondée en partie sur l'étude AD 2000 [15]. L'étude n'avait pas montré de bénéfice médico-économique mais, en dépit de ses nombreuses limites méthodologiques, elle confirmait l'efficacité du traitement sur la cognition. Dans un rapport plus récent de novembre 2006, le NICE est revenu sur sa recommandation et a préconisé la prescription des trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase pour les patients à un stade modéré de la maladie, sous certaines conditions [16].

Quoi qu'il en soit, les IChE ont modifié l'image de la maladie. Grâce à leur prescription, le diagnostic est posé plus fréquemment et plus tôt qu'autrefois. Ils ont impliqué les médecins dans la prise en charge globale des patients et ont ainsi généré une meilleure organisation des soins. Ils préparent, enfin, le terrain pour l'arrivée des traitements futurs. Beaucoup d'espoirs sont fondés sur les traitements à visée étiopathogénique, dont certains sont en phase III de développement et, bien entendu, sur la prévention.

2/ Les inhibiteurs des récepteurs glutamatergiques

La Mémantine est un antagonisme non compétitif des récepteurs NMDA dont le mécanisme d'action reste discuté. Le Glutamate représente le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau. L'activité glutamatergique est associée au concept d'excitotoxicité qui propose que la mort des neurones puisse être une conséquence de l'activité ou de l'hyperactivité des récepteurs NMDA. En fait, l'efficacité de la Mémantine n'est pas liée à un effet anti-excitotoxique mais à une action purement symptomatique dont le mécanisme reste mal connu. Quoiqu'il en soit, l'analyse Cochrane des essais en double aveugle contre placebo avec ce médicament en a confirmé le bénéfice thérapeutique sur les fonctions cognitives et le déclin fonctionnel chez les patients aux stades modéré à sévère de la maladie d'Alzheimer. Le produit a reçu une AMM pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer ayant un MMS < 15 et plus récemment une extension aux formes modérées (avec un MMS < 20), à la suite de résultats d'une méta-analyse de six études de phase III [17].

3/ Critères de choix des différents traitements

En France, il est actuellement recommandé d'utiliser un inhibiteur IACHÉ en cas de maladie d'Alzheimer probable aux stades léger à modéré (MMS compris entre 10 et 26) et d'associer le cas échéant, la Mémantine lorsque le patient arrive à un stade plus sévère (MMS < 20). Les deux classes médicamenteuses n'ont pas d'interaction *in vitro*. Elles peuvent être associées. Un essai thérapeutique en double aveugle contre placebo a montré un bénéfice (modeste) de la bithérapie pour les formes modérées de la maladie d'Alzheimer [18]. Deux IACHÉ ont une indication élargie : maladie d'Alzheimer associée à une maladie cérébro-vasculaire pour la Galantamine et démence associée à la maladie de Parkinson pour la Rivastigmine.

II) LES FUTURS TRAITEMENTS :

1/ Les perspectives thérapeutiques agissant sur la voie amyloïde

Une des hypothèses physiopathologiques de la maladie repose sur l'hypothèse de la cascade amyloïde dans laquelle la voie amyloïde pathogène joue un rôle central. Il existe des arguments en faveur d'un rôle central du peptide β -amyloïde : a) l'analyse des formes monogéniques, porteuses de mutations autosomales dominantes, sont toutes associées à une augmentation de la production du peptide $A\beta$; b) les patients trisomiques 21, porteurs de trois copies du gène précurseur de l'amyloïde développent des lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer à l'âge adulte ; et c) les données des expérimentations animales chez les souris transgéniques confortent la neurotoxicité du peptide amyloïde.

De ce fait, plusieurs recherches sont en cours pour essayer d'enrayer la voie pathogène amyloïde. Trois pistes principales sont à l'étude :

Moduler la production du peptide $A\beta$:

Le peptide $A\beta_{1-42}$ est libéré après clivage par la sécrétase β puis γ à partir du précurseur de l'amyloïde (protéine transmembranaire neuronale). La γ sécrétase, complexe multiprotéique, est composée de la présélinine, de la nicastrine, de PEN et d'APH-1. Il s'agit donc de développer une molécule qui puisse avoir une action spécifique sur sa fonction catalytique sans agir sur les autres fonctions physiologiques. Une première étude d'un inhibiteur de la γ

sécrétase par les laboratoires LILLY a été récemment testée en phase I et semble bien tolérée [19]. Les inhibiteurs de la β -sécrétase sont également à l'étude.

Enfin, une autre approche réside dans la stimulation de la voie non pathogène, qui vise à augmenter l'activité normale de l' α -sécrétase afin d'éviter la libération du peptide A β 1-42, potentiellement pathogène.

L'inhibition de l'agrégation du peptide amyloïde, une fois produit :

Il s'agit ici d'empêcher la formation d'agrégat d'oligomères du peptide A β , une fois qu'il a été libéré par clivage des sécrétases β puis γ . Un essai thérapeutique de phase II est en cours avec l'Alzhemed, un glyco-amino-glycane qui pourrait fixer le peptide A β et ainsi empêcher la formation d'agrégats potentiellement toxiques.

Les ions métalliques Cu²⁺ et Zn²⁺ pourraient également être impliqués dans les mécanismes d'agrégation et de toxicité du peptide amyloïde. Une diminution significative des dépôts d'A β dans un modèle de souris transgéniques a été ainsi observée après 9 semaines de traitement avec le Cliokinol, qui est entre autre un chélateur de Cu/Zn passant la barrière hémato-encéphalique. Une étude de phase II / III avec le Cliokinol vient d'être interrompue [20].

L'immunothérapie A- β

- La démarche expérimentale :

En 1996, Solomon a montré que des anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide A β 42 inhibent non seulement son agrégation in vitro mais peuvent aussi resolubiliser des précipités fibrillaires de A β 42 [21]. L'étude génomique de formes familiales autosomiques de MA a permis d'identifier des mutations particulières du gène codant pour le précurseur du peptide amyloïde (APP) ; l'une de ces mutations a été exploitée pour créer un modèle murin de MA sur des souris transgéniques. Les souris développent après implantation génomique des plaques amyloïdes et des troubles de mémoire spatiale assez comparables à ceux observés chez des patients atteints de MA. Schenk et col.[22] ont alors immunisé ces souris par un A β 42 humain synthétique avant ou après qu'elles n'aient développé des plaques (6 ou 11 semaines de vie) : l'immunisation précoce évitait l'apparition des plaques amyloïdes et l'immunisation tardive en freinait la progression. Il n'y avait pas de complications immunologiques à distance (reins, cœur, etc..) ni de lésions cérébrales adjacentes aux plaques. Janus et col.[23] montraient par la suite une amélioration des performances dans les tâches expérimentales de mémoire, en particulier spatiale, sur les souris vaccinées. Plusieurs mécanismes peuvent expliquer cette réponse favorable chez l'animal: une activation de la microglie par le complexe antigène-anticorps, une solubilisation passive du complexe anticorps-antigène ainsi produit, une mobilisation des dépôts A β 42 par gradient de concentration vers la circulation systémique.

De ces études sur les souris transgéniques naissait l'idée d'une sérothérapie ou d'une immunothérapie chez des patients souffrant de MA. Cependant rien ne permettait de prédire qu'un tel traitement puisse avoir les mêmes effets chez l'homme ; en effet, il n'y a pas chez l'homme de relation topographique entre les PS et la DNF et les souris transgéniques n'ont pas de DNF.

- Etudes précliniques :

Le groupe de Schenk (laboratoire Wyeth) a ultérieurement testé l'immunogénicité et la toxicité d'un vaccin anti-A β 42 humain (agrégats d'A β 42 : AN1792) en injections répétées, sur différentes espèces animales : tenant compte de l'absence d'effet secondaire, le ministère

de la santé aux Etats-Unis d'Amérique (FDA) donnait son aval pour une expérimentation humaine.

- Phase 2 vaccinale

En accord avec différentes agences de contrôle sanitaire, et tenant compte de la bonne tolérance de ce vaccin dans les études de phase 1 chez l'homme, les laboratoires Elan et Wyeth s'engageaient sur une étude de phase IIA. Elle avait pour objectifs de tester l'efficacité, le meilleur dosage et de vérifier la tolérance auprès de patients atteints de MA légère à modérée. Cette étude internationale débutait à partir de l'automne 2001, aux USA et en Europe (Angleterre, Espagne, France et Suisse) (dont 10 centres en France); elle était prévue pour 18 mois, en 6 injections IM à dose unique, en double aveugle contre placebo. L'efficacité devait être évaluée selon des critères neuropsychologiques et d'imagerie (atrophie de l'hippocampe en Imagerie par Résonance Magnétique) : 360 patients dont 97 français étaient inclus.

Mi-janvier 2002, les promoteurs annonçaient la suspension des injections à la suite de 4 cas d'encéphalite vaccinale chez des patients ayant reçu l'AN1792. Fin février 2002, onze nouveaux cas apparaissaient (3 pays concernés) et les injections étaient définitivement arrêtées. Le mécanisme de ces encéphalites sous AN1792 fait intervenir une réponse cellulaire lymphocytaire T, dont l'origine n'est pas encore établie avec certitude. Même rare, un tel effet secondaire n'était pas exclu par analogie avec d'autres vaccinations [24]. Il faut espérer qu'il s'agit d'un problème méthodologique qui sera maîtrisé soit par le recours à des antigènes de taille réduite soit par l'immunisation passive.

- Conclusion

Ces essais d'immunisation ont ouvert la voie aux thérapeutiques à visée préventive ou freinatrice ou même curatrice dans la MA. Au stade actuel, l'utilité et la tolérance d'un vaccin anti-A β 42 chez l'homme restent à démontrer. Cette première déception permettra sans doute de progresser encore dans la connaissance de l'immunothérapie anti A β 42.

La recherche continue...

2/ Perspectives thérapeutiques ciblées sur la protéine tau et les dégénérescences neuro-fibrillaires

L'hyperphosphorylation de la protéine tau au cours de la maladie d'Alzheimer perturbe la fonction biologique normale de ces protéines. Cette perte de fonction peut être rétablie par la déphosphorylation à l'aide de phosphatases. De nombreux sites de phosphorylation ont été mis en évidence et de nombreuses kinases peuvent les phosphoryler : il s'agit en particulier de la glycogène synthase kinase 3 - β (GSK 3 β), la cdc2-like kinase (cdk 5), la signal-regulating kinase-2 (ERK 2), la microtubule-affinity-regulating kinase (MARK), la protéine kinase A (PKA) [25]. Parmi celles-ci, les plus étudiées sont la GSK 3 β et la cdk 5, au moins sur des modèles animaux. Mais il n'y a pas encore, à notre connaissance, d'études cliniques publiées ou en cours sur ces molécules.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] GALLEZ C. (Députée) - Rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS). La prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. 2005. Rapport n°2454 (Assemblée nationale) et n°466 (Sénat).
- [2] Le livre vert de la maladie d'Alzheimer : état des lieux et perspectives. Production de l'Association France Alzheimer et maladies apparentées. Union Nationale des Associations Alzheimer. Réalisé à l'initiative de Jean Doudrich. HDI – Impression Presse du Louvre. Parution Mai 2006.
- [3] CUMMINGS JL. et BARBEA CK. - The cholinergic hypothesis of Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1998, 6, 64-78.
- [4] BIRKS J. - Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, Issue 1. Art. n°CD005593.
- [5] BULLOCK R., TOUCHON J., BERGMAN H., GAMBINA G., HE Y., RAPATZ G., NAGEL J., LANE R. - Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. *Curr Med Res Opin*, 2005, Aug, 21(8), 1317-27.
- [6] TRINH NH., HOBLYN J., MOHANTY S., YAFFE K. - Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease: a meta-analysis. *JAMA*, 2003, 289, 210-216.
- [7] LINGLER JH., MARTIRE LM., SCHULZ R. - Caregiver-specific outcomes in antidementia clinical drug trials: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2005, 53, 983-990.
- [8] DUBOIS B., ALBERT ML. - Amnesic MCI or prodromal Alzheimer's disease? *Lancet Neurol.*, 2004 Apr, 3(4), 246-8.
- [9] FARLOW M., ANAND R., MESSINA J JR., HARTMAN R., VEACH J. - A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol.* 2000, 44(4), 236-41.
- [10] MOHS RC., DOODY RS., MORRIS JC., IENI JR., ROGERS SL., PERDOMO CA., PRATT RD. - A 1-year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001, 57, 481-488.
- [11] WINBLAD B., ENGEDAL K., SOININEN H., *et al.* - Donepezil Nordic Study Group. A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*, 2001 Aug 14, 57(3), 489-95.
- [12] ROGERS SL., DOODY RS., PRATT RD., IENI JR. - Long-term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: final analysis of a US multicentre open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2000, 10, 195-203.

- [13] SMALL DH. - Do acetylcholinesterase inhibitors boost synaptic scaling in Alzheimer's disease? *Trends Neurosci*, 2004, 27, 245-249.
- [14] LOPEZ OL., BECKER JT., WISNIEWSKI S., SAXTON J., KAUFER DI., DEKOSKY ST. - Cholinesterase inhibitor treatment alters the natural history of Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002 Mar, 72(3), 310-4.
- [15] COURTNEY C., FARRELL D., GRAY R. *et al.* - AD2000 Collaborative Group. Long-term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD2000): randomised double-blind trial. *Lancet*, 2004, Jun 26, 363, 2105-15.
- [16] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE). Donepezil, galantamine, Rivastigmine (review) and memantine for the treatment of Alzheimer's disease. Nice guidance TA111 nov 2006.
- [17] WIR TH. *et al.* - Efficacy and safety of Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease, a meta-analysis. *Alzheimer and dementia*, 2006, 2 supplément 1, 365, p2-406
- [18] TARIOT PN., FARLOW MR., GROSSBERG GT., GRAHAM SM., MCDONALD S., GERGEL I., Memantine Study Group - Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004 Jan 21, 291(3), 317-24.
- [19] SIEMERS E., SKINNER M., DEAN RA., GONZALES C., SATTERWHITE J., FARLOW M., *et al.* - Safety, tolerability, and changes in amyloid beta concentrations after administration of a gamma-secretase inhibitor in volunteers. *Clin Neuropharmacol*, 2005, 28,126-32.
- [20] BOGGS J. - Toxicity issues halt PBT1 program in Alzheimer's; Prana's stock falls. *Bioworld online*, April 13th, 2005.
- [21] SOLOMON B., KOPPEL R., *et al.* - Monoclonal antibodies inhibit in vitro fibrillar aggregation of the Alzheimer beta-amyloid peptide. *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1996, 93, 452-455.
- [22] SCHENK D., BARBOUR R. *et al.* - Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, 400, 173-177.
- [23] JANUS C., PEARSON J. *et al.* - AB peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*, 2000, 408, 979-982.
- [24] ORGOGOZO JM., GILMAN S., DARTIGUES JF., *et al.* - Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Abeta42 immunization. *Neurology*, 2003 Jul 8, 61(1), 46-54.
- [25] BUEE L., BUSSIERE T., BUEE-SCHERRER V., DELACOURTE A., HOF PR. - Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. *Brain Res Brain Res Rev.*, 2000, 33, 95-130.