

# Le présent et le futur du traitement médical de la maladie d'Alzheimer

## *Current and future medical treatment of Alzheimer's disease*

**J.C. Lemper**

Service de Gériatrie, Centre Gériatrique Scheutbos, Bruxelles

### RESUME

*Le traitement actuel de la maladie d'Alzheimer (MA) repose sur une thérapie médicamenteuse symptomatique des troubles cognitifs et comportementaux.*

*Les progrès réalisés dans la compréhension des altérations cellulaires et moléculaires responsables de la maladie font entrevoir des stratégies thérapeutiques ciblées sur cette pathogénie.*

*Les corrections des dysrégulations des neurotransmetteurs cérébraux (déficit cholinergique et sur-stimulation glutaminergique) apportent un résultat thérapeutique significatif mais modeste.*

*Le rôle fondamental du processus protéolytique du précurseur de l'amyloïde (APP) dans la mort neuronale fait proposer une inhibition pharmacologique des sécrétases ; des thérapies luttant contre l'agrégation de l'A $\beta$  sont envisageables ; la vaccination contre l'A $\beta$  nécessitera de nouveaux protocoles d'immunisation.*

*Les médicaments anti-inflammatoires et antioxydants, comme celles bloquant les canaux calciques, pourraient agir sur la cascade toxique de l'A $\beta$  ; certains hypocholestérolémiantes en favoriseraient la clearance.*

*Cet article reprend les données disponibles sur les thérapies pharmacologiques actuelles et les stratégies futures de modification de l'évolution et de la prévention de la maladie d'Alzheimer.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 294-9*

### ABSTRACT

*The current treatment of Alzheimer's disease (MA) is based on a symptomatic pharmacological therapy of the cognitive decline and the behavioural disturbances.*

*Progress towards understanding the cellular and molecular alterations responsible for the disease promise therapeutic strategies based upon the pathological processes.*

*Corrections of dysregulations of the brain's neurotransmitters (cholinergic deficit and glutamatergic overstimulation) bring significant but modest therapeutic improvement.*

*The pivotal role of the proteolytic processing of the amyloid precursor protein (APP) in neuronal death suggests pharmacological inhibition of the secretases ; amyloid antiaggregant therapies are possible, vaccination against A $\beta$  will need new immunisation protocols.*

*Anti-inflammatory drugs and antioxydant agents as calcium channel blockers could help against the neurotoxic cascade of A $\beta$ , some cholesterol-lowering drugs could enhance its clearance.*

*This article reviews the available data on current pharmacological treatments, and the future possible strategies that could modify the evolution, or prevent Alzheimer's disease.*

*Rev Med Brux 2005 ; 26 : S 294-9*

*Key words : Alzheimer's disease, cholinesterase inhibitors,  $\beta$  amyloid*

### INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection neurodégénérative caractérisée cliniquement par un déclin cognitif progressif, associé à une perte de fonctionnalité et des troubles comportementaux.

Macroscopiquement, la MA conduit à une atrophie, qui est le résultat d'une dégénérescence

multifocale progressive : les régions cérébrales impliquées dans les processus d'apprentissage et de mémorisation, en particulier les lobes temporaux et frontaux voient leur taille se réduire par dégénérescence synaptique et mort neuronale. La nature multifocale de ce processus dégénératif est reflétée par l'hétérogénéité des présentations cliniques.

Le diagnostic définitif repose sur la démonstration

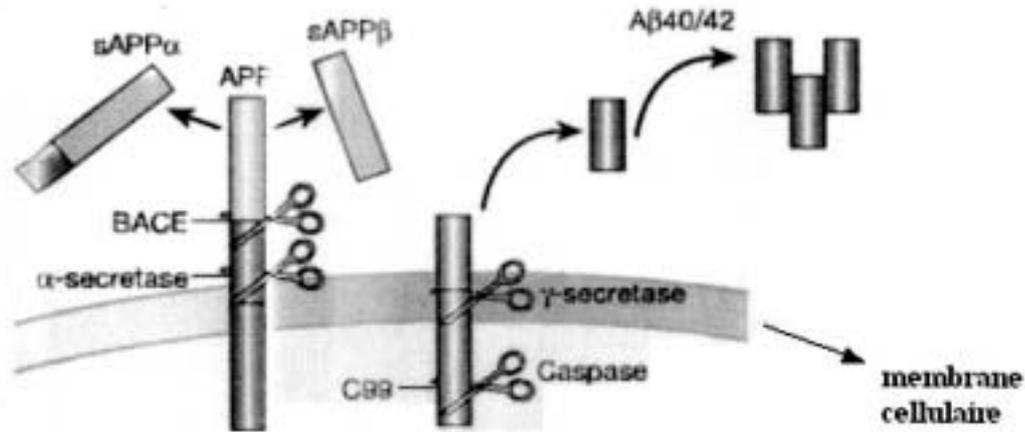


Figure 1 : Processus protéolytique du précurseur de l'amyloïde (APP) : voie normale et voie amyloïdogénique.

histologique de dépôts protéiques intracérébraux caractéristiques : les plaques séniles (PS) extracellulaires, constituées d'un noyau amyloïde entouré de neurites dystrophiques et de microglie activée, et les enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires, ou "tangles" (NFT) faits de protéine Tau, une phosphoprotéine normalement associée au cytosquelette<sup>1</sup>.

La vaste majorité des cas de MA est sporadique, mais les manifestations cliniques et neuropathologiques sont identiques aux formes familiales ; l'étude de ces dernières a permis des avancées dans le domaine de la physiopathologie de la MA, débouchant sur des avancées thérapeutiques.

## NEUROPATHOLOGIE

### Clivage de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP) (Figure 1)

L'APP est exprimé dans de multiples cellules, son réservoir principal étant les plaquettes sanguines. Il s'agit d'une glycoprotéine transmembranaire à large partie N terminale extracellulaire. Sa fonction est méconnue, mais il joue un rôle important dans la régulation de la survie neuronale, la plasticité synaptique et l'adhésion cellulaire<sup>2</sup>.

L'altération du processus protéolytique de l'APP est une anomalie fondamentale dans le dysfonctionnement et la mort neuronale dans la MA. Normalement, le clivage par l' $\alpha$ -secrétase libère un fragment s(*ecreted*) APP $\alpha$ , dont la fonction semble être de moduler l'activité des canaux K<sup>+</sup>, régulant l'excitabilité neuronale. L'identité de l'enzyme  $\alpha$ -secrétase reste incertaine, bien qu'il puisse s'agir du TACE (un enzyme responsable du clivage des récepteurs TNF)<sup>3</sup>.

La voie amyloïdogénique du clivage de l'APP implique le clivage séquentiel par la  $\beta$ -secrétase (BACE) et la  $\gamma$ -secrétase, respectivement à l'extrémité N et C terminale de l'A $\beta$ .

La partie C-terminale de l'A $\beta$  participe à la tendance de celle-ci à s'agréger, les peptides longs de type A $\beta$ 1-42 favorisant la formation de fibrilles, constituant le noyau sur lequel les fragments plus courts vont s'agréger. Le dépôt extra-cellulaire d'A $\beta$  semble être la résultante d'un équilibre entre formation et clearance, notamment via le "low density lipid receptor related protein 1 (LRP-1)", récepteur neuronal multifonctionnel assurant entre autres la clearance des complexes apoE/A $\beta$ .

Outre la réduction du sAPP $\alpha$ , l'action neurotoxique de l'A $\beta$  passe par la production d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> via son interaction avec du Fe<sup>2+</sup> et du Cu<sup>+</sup>. Le stress oxydatif membranaire résulte en une peroxydation lipidique et la formation de 4 HNE, un aldéhyde neurotoxique provoquant entre autres une hyperphosphorylation de la protéine Tau, servant à la stabilisation des microtubules du cytosquelette. Cette hyperphosphorylation la rend incapable de se fixer aux dimères de tubuline, et Tau constitue la principale sous-unité protéique des paires hélicoïdales observées dans les enchevêtrements neurofibrillaires intracellulaires de la MA.

Les cellules cérébrales de malades atteints de MA présentent des signes de dommage moléculaire médié par les radicaux libres, en particulier au niveau des neurones impliqués dans les PS et NFT, suggérant le rôle du stress oxydatif dans la pathogénie de la MA.

Dans tous les cas de MA familiale où une anomalie génétique a été identifiée : mutations sur l'APP sur le chromosome 21, gènes des présénilines (PSN) 1 et 2, respectivement sur les chromosomes 14 et 1 ; celle-ci entraîne une augmentation de la production d'A $\beta$ 42.

La modification de l'APP sur un ou deux acides aminés dans l'A $\beta$  ou à son voisinage augmente son clivage par les  $\beta$  et  $\gamma$ -secrétases.

Les mutations sur les présénilines, protéines transmembranaires impliquées dans le métabolisme de

la  $\gamma$ -secrétase, en modifiant l'activité.

### Homéostasie calcique

L'incapacité des neurones à réguler le flux calcique est un aspect de la pathologie de la MA semblant intimement lié au dysfonctionnement et à la mort cellulaire.

Les neurones présentant des NFT contiennent une grande quantité de protéases, endonucléases, dont l'activation est  $\text{Ca}^{2+}$  dépendante. Les mutations sur la PSN 1 causant la MA déstabilisent l'homéostasie calcique dans les astrocytes, oligodendrocytes et microglie, contribuant au processus inflammatoire local.

### Inflammation et immunité

Les cellules microgliales sont largement distribuées dans le cerveau et sont apparentées aux monocytes circulants et aux macrophages ; elles jouent un rôle dans la réponse du cerveau à un traumatisme ou une infection.

Dans la MA, la microglie activée se concentre autour des plaques amyloïdes et des neurones en dégénérescence et produit des cytokines inflammatoires contribuant au processus neurodégénératif ; par contre, les astrocytes pourraient produire des facteurs neurotrophiques le ralentissant<sup>4</sup>. Les dépôts isolés d'A $\beta$  n'activent pas la microglie.

La participation d'une riposte immunitaire humorale et cellulaire dans la MA a été démontrée lors des études d'immunisation contre l'A $\beta$ .

### Neurotransmetteurs et leurs récepteurs

La MA se caractérise par l'atteinte de divers systèmes de neurotransmission. Une des constatations les plus courantes est la perte des neurones cholinergiques dans le noyau basal de Meynert dont les projections innervent le néocortex et l'hippocampe. La raison de la vulnérabilité de ces neurones n'est pas établie, mais il se pourrait que la diversité des tâches incombant à la choline intervienne : malgré ce rôle clé dans le métabolisme neuronal (synthèse des composants membranaires, acétylcholine, etc.), les cellules cérébrales sont incapables de la synthétiser *de novo* et dépendent de l'apport alimentaire. Ce phénomène pourrait contribuer aux modestes résultats cognitifs obtenus par l'enrichissement alimentaire en choline et son précurseur la lécithine chez les patients atteints de MA<sup>5</sup>.

L'"hypothèse cholinergique" de la MA remonte à 1977 ; le rôle de la transmission cholinergique étant à l'époque postulé par Drachmann par analogie aux troubles de mémoire produits par la scopolamine, un agent anticholinergique central<sup>6</sup>.

La densité des récepteurs muscariniques ne semble pas modifiée dans la MA, mais leur affinité

pourrait se modifier ; le couplage à la protéine correspondante serait ralenti. Ceci pourrait réduire l'efficacité des stratégies de supplémentation cholinergique.

Les récepteurs nicotiques sont moins nombreux dans le tissu cérébral et leur rôle est méconnu. Dans la MA, une réduction de l'affinité nicotinique a été démontrée dans l'hippocampe, signalant une perte de terminaisons présynaptiques.

A côté de ce déficit cholinergique, une atteinte des voies sérotoninergique et noradrénergique a été démontrée sur le tissu cérébral de patients atteints de MA<sup>7</sup> : un déficit dans la modulation sérotoninergique de la transmission dopaminergique a été révélé par l'étude du rapport HVA/ 5HIAA dans le liquide céphalo-rachidien. Ces altérations sont supposées responsables des manifestations "non-cognitives" de la MA (troubles comportementaux).

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitatoire du cerveau ; il exerce son effet via divers récepteurs post-synaptiques dont la majorité contiennent des canaux perméables au calcium. La surstimulation glutamatergique conduit à un dommage cellulaire connu sous le terme d'"excitotoxicité", dont la phase finale est une surcharge calcique délétère pour la cellule. Cette excitotoxicité contribue à la dégénérescence neuronale et est à la base de la thérapie par antagonistes de ces récepteurs dont le plus connu est le N-méthyl-D-aspartate (NMDA).

## TRAITEMENT MEDICAL ACTUEL ET FUTUR

### Restitution cholinergique

Les premiers essais de thérapie de remplacement cholinergique ont utilisé des précurseurs tels que la lécithine ou la phosphatidylcholine, ou les inhibiteurs de la cholinestérase (IChE) susceptibles de franchir la barrière hémato-méningée tels la physostygmine ou la tacrine.

Leur manque d'efficacité et de tolérance, au même titre que les agonistes muscariniques, les écartent de la stratégie thérapeutique actuelle et ils ne seront pas discutés<sup>8</sup>.

La cholinestérase existe sous différentes isoformes : G2 en périphérie, G1 et 4 au niveau cérébral, avec une concentration pour la forme G1 au niveau du cortex, de l'hippocampe et du noyau amygdalien, les zones les plus touchées dans la MA. Dans l'évolution de la MA, l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) diminue alors que la butyrylcholinestérase (BuChE) se stabilise, probablement en raison de la prolifération gliale<sup>9</sup>. Les isoformes G1 de l'AChE et de la BuChE sont présentes dans les plaques et l'expression postsynaptique de l'isoforme G1 n'est pas modifiée au cours de la MA, en faisant une cible thérapeutique privilégiée.

En pratique, l'administration d'un IChE nécessite une phase d'instauration, suivie d'une phase d'entretien, chacune présentant des effets secondaires spécifiques.

Trois IChE sont actuellement disponibles<sup>10</sup> :

- *Donepezil* est un inhibiteur non compétitif et réversible, 1.200 fois plus puissant sur l'AChE que la BuChE. Il se lie à 96 % aux protéines plasmatiques et est métabolisé dans le foie par le cytochrome P450 et glucuroconjugaison ; sa demi-vie est de 70 heures. Il se lie à toutes les isoformes de l'AChE et le traitement prolongé entraîne une élévation du niveau d'AChE dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), probablement par surexpression du gène de l'AChE.
- *Rivastigmine* est lentement réversible (pseudo-irréversible), inhibant aussi bien l'AChE que la BuChE. Sa fixation aux protéines est de 40 %, et il n'est pas métabolisé par le P450. Sa demi-vie plasmatique est de 1 à 2 heures, et il nécessite 2 administrations par jour. Il a une affinité 3 fois supérieure pour les isoformes cérébrales et les niveaux d'inhibition de l'AChE et de la BuChE dans le LCR sont maintenus après 1 an de traitement.
- *Galantamine* est un inhibiteur compétitif réversible 50 fois plus puissant sur l'AChE et un modulateur allostérique des récepteurs nicotiques. Il est faiblement lié aux protéines (18 %), et est métabolisé par le P450. La demi-vie de 5 h nécessite 2 prises par jour. Il n'est pas sélectif des isoformes cérébrales et le traitement prolongé entraîne une élévation du niveau d'AChE du LCR ; des données récentes attestent toutefois de la persistance à long terme de l'effet clinique<sup>11</sup>.

A ce jour, l'hétérogénéité des profils pharmacologiques des différents IChE n'a pas fait la preuve d'un intérêt clinique : dans une méta-analyse reprenant 5.159 patients, Lanctôt<sup>12</sup> constate un bénéfice identique en termes d'évaluation cognitive. Les nombres de patients à traiter (NNT) pour observer chez un patient une stabilisation, une amélioration minimale ou une amélioration significative étaient respectivement de 7, 12 et 42, et de 12 pour observer un effet secondaire.

Tous les IChE sont susceptibles de provoquer des effets secondaires cholinergiques aigus : nausées et vomissements sont médiés centralement et s'observent préférentiellement dans la phase d'instauration thérapeutique, probablement par stimulation dopaminergique du centre du vomissement (*area postrema* de l'hypothalamus) ; une titration lente améliore la tolérance, de même que la prise médicamenteuse lors d'un repas.

Les effets secondaires survenant durant la phase d'entretien sont liés à l'inhibition des isoformes périphériques de l'AChE et comportent crampes musculaires, incontinence urinaire, troubles du rythme cardiaque et symptômes extrapyramidaux ; l'insomnie est régulièrement rapportée (15 %). Les études divergent quant à la performance de chaque IChE, l'ambiguïté étant totale au sujet des effets sur les

troubles comportementaux.

En raison du métabolisme cytochromique, l'élimination du Donepezil peut être accélérée par la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampine et ralentie par la paroxétine, l'érythromycine, la quinidine et le ketokonazole.

Les différences pharmacologiques suggèrent une stratégie de substitution, en particulier si le patient ne peut tolérer une dose thérapeutique. Plusieurs études tendent à montrer un gain lors du changement de molécule à l'épuisement de l'effet de l'un des IChE<sup>13</sup>.

## Mémantine

Cet antagoniste non compétitif du récepteur NMDA a fait l'objet d'évaluation dans le traitement de la MA modérée à sévère, avec un résultat sur la détérioration fonctionnelle.

L'agitation est l'effet secondaire le plus fréquent, suivie par l'incontinence urinaire, l'insomnie et la diarrhée. L'analyse est délicate car, en raison de la sévérité de la MA, de nombreux effets secondaires se retrouvent chez les groupes-témoins de même qu'un *dropout* important (28-33 %), apportant un biais considérable<sup>14</sup>.

Dans la suite de ces protocoles de monothérapie, des études ont démontré de meilleurs résultats sur le plan cognitif, fonctionnel et comportemental avec des thérapies combinant IChE et Mémantine chez des patients atteints de MA sévère<sup>15</sup>.

Les conditions actuelles de remboursement en Belgique n'autorisent pas ces associations, les IChE ne " couvrant " que les patients avec un Mini-Mental-State de 12-24, la Mémantine de 15-3.

## Mesures diététiques et hypocholestérolémiants

Des données épidémiologiques suggèrent qu'une diète riche en cholestérol constitue un risque de développer la MA. L'activité  $\beta$ -secrétase est cholestérol-dépendante, la relation avec le métabolisme de l'APP se poursuit par une facilitation de la conversion des monomères d'A $\beta$  en agrégats, via l'isoforme  $\epsilon 4$  de l'apolipoprotéine E qui est impliquée dans la distribution du cholestérol dans le système nerveux central et qui constitue le facteur de risque majeur de la MA sporadique.

L'atorvastatine diminue le dépôt d'A $\beta$  chez la souris transgénique PSAPP (modèle de la MA), alors qu'elle ne franchit pas la barrière hémato-méningée. Un effet périphérique, via les plaquettes est supposé<sup>16</sup>, mais le rôle du métabolisme lipidique dans la MA doit encore être clarifié.

## Inhibiteurs de secrétases

La  $\gamma$ -secrétase détermine le rapport A $\beta$  1-40 / A $\beta$

1-42, mais l'APP n'est pas son seul substrat.

Elle est impliquée dans le clivage du récepteur de surface Notch-1 jouant un rôle essentiel dans le développement embryonnaire ; son inhibition est létale. Une protéine du reticulum endoplasmique, la nicastrine, semble être un cofacteur de l'activité catalytique de la  $\gamma$ -secrétase et pourrait constituer une cible thérapeutique<sup>17</sup>.

La  $\beta$ -secrétase possède, elle, un homologue (BACE 2) exprimé sur les tissus fort vascularisés (cœur, reins) mais sa fonction est méconnue. Par ailleurs, les souris BACE-déficientes produisent moins d'A $\beta$  et ne semblent pas exprimer de phénotype particulier, laissant envisager le potentiel d'un inhibiteur de la  $\beta$ -secrétase.

### Thérapies antiagrégantes et autres modifications de l'amyloïde

De petits peptides synthétiques ressemblant à la région centrale de l'A $\beta$  ont été produits, perturbant l'arrangement de l'amyloïde en feuillets  $\beta$ . Ce peptide ne produit pas d'anticorps et est susceptible de traverser la barrière hémato-méningée.

Une glycoprotéine plasmatique (*Serum amyloid P*) protège les fibrilles d'amyloïde, en ce compris l'A $\beta$ , de la dégradation. Un composé dimérisant cette protéine a été développé, pouvant déstabiliser les dépôts d'amyloïde.

### Vaccination A $\beta$

La démonstration d'une réduction des dépôts corticaux d'A $\beta$  chez la souris transgénique après vaccination avec de l'A $\beta$  1-42 humain date de 1999<sup>18</sup>. Une étude humaine de phase II a été interrompue en 2002 lorsque 17 des 360 patients ont développé des " signes et symptômes compatibles avec une méningo-encéphalite ". Une réduction notable des plaques avait été démontrée et de nouveaux protocoles d'immunisation seront certainement proposés.

### Chélateurs de métaux

L'A $\beta$  semble agir comme une métalloprotéine, avec une grande affinité pour le Cu et le Zn, engendrant la production de radicaux libres.

Le clioquinol, un chélateur de ces métaux, autrefois utilisé comme anti-amibien, passe la barrière hémato-méningée. Sa toxicité oculaire pourrait être prévenue par une supplémentation en B12.

### Inhibiteurs des canaux calciques

Le blocage de l'afflux intracellulaire du Ca<sup>++</sup> réduit l'effet de ce médiateur de la mort neuronale. La nimodipine continue à être investiguée dans ce

domaine, des études ayant suggéré un bénéfice cognitif, mais sur des populations très hétérogènes<sup>18</sup>.

### Anti-inflammatoires

Les patients traités chroniquement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) bénéficieraient d'une réduction du risque de développer une MA. L'effet étant purement préventif, les problèmes récents rencontrés avec les inhibiteurs de la cyclo-oxygénase rendent cette approche difficile.

### Anti-oxydants

Différents produits tels que la selegiline, le ginkgo, la vitamine E pourraient fonctionner comme capteurs de radicaux libres. S'il n'existe pas de preuve d'une efficacité préventive ou curative de ces molécules, la rationalité de cette approche thérapeutique est réelle.

### CONCLUSIONS

Dans l'état actuel de nos connaissances, le modèle étiologique de la MA, centré sur la protéolyse de l'APP et la plaque amyloïde (Figure 2), permet d'aborder les thérapies futures ciblées sur cette pathogénie.

De nombreuses recherches sont en cours, leur but ultime étant la prévention primaire de la MA, idéalement centrée sur l'identification des personnes à risque.

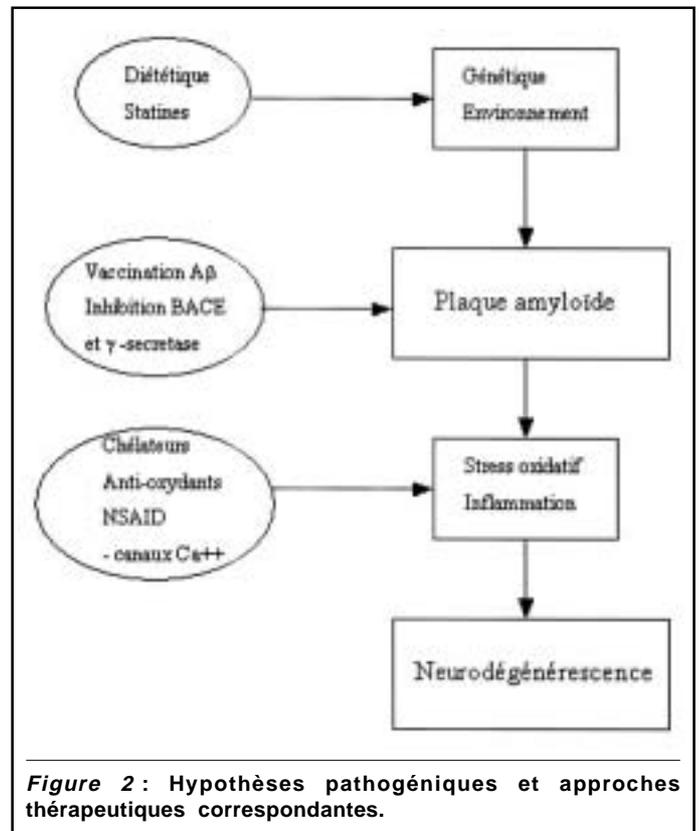


Figure 2 : Hypothèses pathogéniques et approches thérapeutiques correspondantes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Dickson DW : Neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease : a perspective from longitudinal clinicopathological studies. *Neurobiol Aging* 1997 ; 18 : 521-6
2. Mattson MP : Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Nature* 2004 ; 430 : 631-9
3. Mc Geer PL, Mc Geer EG : Local neuroinflammation and the progression of Alzheimer's disease. *J Neurovirol* 2002 ; 8 : 529-38
4. Brinkman S, Sniff R, Meyer J *et al* : Lecithin and memory training in suspected Alzheimer's disease. *J Gerontol* 1982 ; 37 : 4-9
5. Drachmann DA, Glosser G, Fleming P *et al* : Memory and cognitive function in man : does cholinergic system have a specific role. *Neurology* 1977 ; 27 : 783-90
6. Palmer AM, Francis PT, Bowen DM *et al* : Catecholaminic neurons assessed *ante-mortem* in Alzheimer's disease. *Brain Res* 1987 ; 414 : 365-75
7. Doody RS, Stevens JC, Beck C *et al* : Practice parameter : management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001 ; 56 : 1154-66
8. Arendt T, Bruckner MK, Lange M *et al* : Changes in brain cholinesterase in senile dementia of Alzheimer's type. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1978 ; 4 : 273-7
9. Scarpini E, Scheltens P, Feldman H : Treatment of Alzheimer's disease : current status and new perspectives. *Neurology* 2003 ; 2 : 539-47
10. Raskind MA, Peskind ER, Truyen L, Kershaw P, Damarayn C : The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 30 months. *Arch Neurol* 2004 ; 61 : 252-6
11. Lanctôt KL, Hermann N, Yau KK, Khan LR, Liu BA, Loulou MM : Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease : a meta-analysis. *CMAJ* 2003 ; 169 : 557-64
12. Mintzer JE, Kershaw P : Comparison of patients previously treated with acetylcholinesterase inhibitors to patients with no prior exposure. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003 ; 18 : 292-7
13. Reisberg B, Doody RS, Stöffler A *et al* : Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 1333-41
14. Tariot PN, Farlow MR, Grossberg GT *et al* : Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer's disease already receiving donepezil. *JAMA* 2004 ; 291 : 317-24
15. Petanuska SS, De Rosa S, Olm V *et al* : Satin therapy for Alzheimer's disease : will it work ? *J Mol Neurosci* 2002 ; 19 : 155-61
16. Yu G, Nishimura M, Arawaka S : Nicastrin modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and beta APP processing. *Nature* 2000 ; 407 : 48-54
17. Schenk D, Barbour R, Dunn W *et al* : Immunization with amyloid- $\beta$  attenuates Alzheimer's disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999 ; 400 : 173-7
18. Toffelson GD : Short term effects of calcium channel blocker in the management of primary degenerative dementia. *Biol Psychiatry* 1990 ; 27 : 1133-42

### Correspondance et tirés à part :

J.C. LEMPER  
Centre Gériatrique Scheutbos  
Rue de la Vieillesse Heureuse 1  
1080 Bruxelles

Travail reçu le 28 avril 2005 ; accepté dans sa version définitive le 30 mai 2005.