

---

# Le traitement de l'atteinte cognitive légère

Le terme même d'atteinte cognitive légère (ACL) met en lumière les récents efforts déployés par les médecins pour reconnaître les subtiles nuances entre le vieillissement normal et certains éléments pathologiques. Bien que l'ACL fasse actuellement l'objet d'essais cliniques, il faudra des années avant que les résultats en soient connus. Cet article fait le point sur les interventions thérapeutiques et prophylactiques applicables à la prise en charge de l'ACL et sur leur efficacité.

*par Howard Chertkow, M.D., FRCPC*

Les médecins sont de plus en plus conscients du nombre de personnes âgées qui vivent à la limite entre normalité et démence. Bien qu'un certain nombre de termes aient été utilisés pour désigner ce groupe, l'expression de loin la plus utilisée est atteinte cognitive légère (ACL)<sup>1,2</sup>. En 2003, un groupe de travail international s'est entendu sur les critères généraux de l'ACL : le sujet devait n'être ni normal ni dément, le déclin cognitif devait être signalé par la personne elle-même ou une autre source, on ne notait chez lui aucune atteinte lors de la réalisation des tâches cognitives objectives ni aucun signe de déclin progressif à cet égard; de plus, les activités de base de la vie courante étaient préservées, sinon, on notait l'atteinte minime et restreinte à certaines fonctions instrumentales complexes<sup>3,4</sup>.

Cet article n'aborde pas la question plus vaste qui consisterait à déterminer si l'ACL est une entité

clinique qui mérite qu'on s'y attarde (un certain nombre d'articles l'ont déjà abordée<sup>5-8</sup>), mais il fait le point sur les traitements actuels à l'intention des personnes qui présentent une ACL et sur leur efficacité.

## Les raisons de traiter l'ACL

La première question à se poser est : Pourquoi traiter l'ACL? Et, au premier chef, on répondra qu'en tant que symptôme, les pertes de mémoire dérangent certains patients. En d'autres termes, le traitement est axé sur les symptômes parce que les sujets s'inquiètent de leurs pertes de mémoire en présence d'ACL. Il faut cependant noter que le degré d'inquiétude varie d'une personne à l'autre. En effet, de nombreux patients recrutés lors d'un récent essai sur l'ACL réalisé dans notre centre ont affirmé ne pas se sentir malades, ne pas être dérangés par leur trouble mnésique et ne pas avoir besoin de médicament. Une deuxième raison de traiter l'ACL est la prévention de la démence, car l'ACL place le patient à « haut » risque de présenter une démence. Une troisième raison de traiter l'ACL est que bon

nombre de personnes atteintes présentent déjà des éléments pathologiques importants de MA précoce<sup>9,10</sup> et, qu'avec le temps, une majorité des sujets de n'importe quelle cohorte touchée par l'ACL progresseront vers la MA. En ce sens, nous ne tentons pas de prévenir la MA, mais plutôt de modifier et de ralentir la maladie dès ses premières manifestations.

Même si on accepte cette prémisse, il faut rappeler que l'ACL est hétérogène et que toutes les personnes atteintes (du moins selon notre expérience et celle d'autres collègues) ne progressent pas nécessairement vers la MA<sup>11,13</sup>. Par conséquent, dans certains cas, on traiterait des personnes pour prévenir ce type de détérioration de leur état, alors qu'en fait, telle n'est pas forcément leur situation. Ainsi, le rapport « risque:bénéfice » n'est pas le même selon que l'on traite l'ACL ou la MA. Il faut donc réviser à la hausse le seuil à partir duquel le traitement pharmacologique est acceptable. La question ne porte pas tant sur le bien-fondé du traitement, que sur l'option thérapeutique actuellement recommandée.

---

Le Dr Chertkow est professeur agrégé au département de neurochirurgie de l'Université McGill et directeur de la clinique de la mémoire de l'Hôpital Général Juif, affilié à l'Université McGill.

## Entraînement et stimulation cognitifs

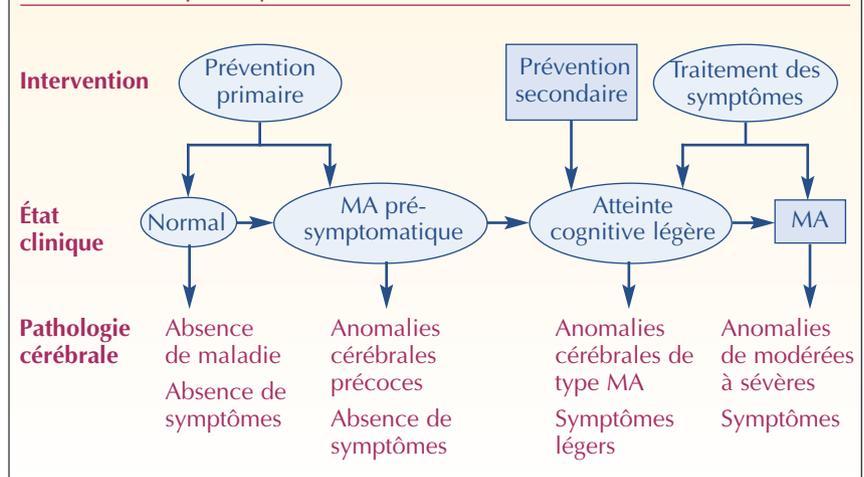
Jetons d'abord un coup d'œil aux approches non pharmacologiques. Selon certains indices intéressants, la personne âgée normale qui participe à des activités cognitives stimulantes manifesterait de meilleures habiletés mémorielles et verbales<sup>14</sup>. Des études cas-témoins et des études longitudinales ont montré que, chez des sujets dans la force de l'âge, la participation à des activités sociales et intellectuellement stimulantes est associée à un risque moindre de MA<sup>15,16</sup>. Que penser des essais randomisés et contrôlés (ERC) sur la stimulation cognitive? Certaines études ont révélé que l'entraînement mémoriel améliore le rendement lors de certaines tâches mémorielles ciblées et que l'ampleur de l'effet de cet entraînement a été modérée et s'est maintenue tout au long du suivi de deux ans<sup>17,18</sup>. Nous ignorons par contre si de telles interventions peuvent prévenir ou réduire la démence.

Plusieurs essais contrôlés randomisés ouverts publiés ont porté sur l'effet de l'entraînement et autres interventions cognitives dans l'ACL<sup>19,20</sup>. Ces études font état de résultats encourageants, mais de nombreuses questions restent en suspens<sup>21,22</sup>. L'application d'un entraînement cognitif à grande échelle est très exigeante et avant de la recommander de façon plus répandue, il faudra procéder à des études de répétition reposant sur des protocoles randomisés contrôlés et rigoureux, avec des tailles d'échantillons plus nombreux et des analyses permettant d'éliminer l'erreur de type 1.

Ainsi, pour l'instant, on dispose de très peu de preuves pour conclure que

Figure 1

### Classes thérapeutiques dans l'ACL et la MA



les interventions cognitives organisées préviennent effectivement la progression de l'ACL ou justifient que des médicaments soient prescrits. D'autre part, compte tenu que l'activité cognitive ne comporte pour ainsi dire aucun inconvénient, les médecins et les thérapeutes pourraient sans hésitation promouvoir la participation des personnes âgées à des activités cognitives dans le cadre d'une bonne hygiène de vie générale, qu'elles présentent ou non des pertes de mémoire.

## Entraînement physique

La situation est assez similaire lorsqu'il est question d'entraînement et d'exercice physiques. Plusieurs études de cohorte longitudinales menées auprès de personnes âgées normales indiquent que l'exercice physique est associé à un déclin cognitif moindre et à une diminution du risque de démence<sup>23,24</sup>. Par contre, d'autres études ne sont pas parvenues à démontrer l'effet protecteur potentiellement conféré par l'exercice physique contre le déclin cognitif et l'incidence de la démence<sup>16</sup>. Deux méta-analyses publiées récemment ont révélé l'impact des programmes d'activité physique sur la fonction

cognitive chez les adultes âgés<sup>25,26</sup>. Ces deux méta-analyses ont fait état d'un effet modéré de l'entraînement physique sur les indices cognitifs globaux et sur le contrôle exécutif. Ce type de recherche pourrait avoir d'importantes répercussions sur d'éventuelles mesures de santé publique visant à prévenir la démence et le déclin cognitif. D'autres études devront être effectuées pour identifier les modalités d'entraînement physique les mieux adaptées aux sujets âgés, particulièrement sur les plans de leur intensité et de leur durée. Aucune étude n'a été réalisée spécifiquement auprès de personnes atteintes d'ACL afin de mesurer l'effet de l'entraînement physique sur leurs capacités ou leur déclin cognitifs.

Dans cette même ligne de pensée, la III<sup>e</sup> Conférence consensuelle canadienne sur le diagnostic et le traitement de la démence a recommandé aux médecins et aux thérapeutes de promouvoir une activité physique dont l'intensité serait proportionnelle aux capacités physiques globales des patients dans le cadre d'une saine hygiène de vie chez les personnes âgées présentant ou non des pertes de mémoire<sup>27</sup>.

---

## Traitement des maladies potentialisatrices et des comorbidités

Plusieurs autres problèmes de santé peuvent exacerber les troubles mnésiques dans l'ACL, voire précipiter l'ACL chez un individu âgé par ailleurs normal sur le plan cognitif. Il est recommandé de porter attention à ces facteurs, même s'ils ne s'appuient encore sur aucun essai randomisé contrôlé formel.

On constate de plus en plus, par exemple, que par le biais des taux de cortisol, le stress agit comme une toxine directement sur l'hippocampe dont il peut amplifier la dysfonction<sup>28-30</sup>. De récentes études sur des facteurs émotionnels, tels que

l'établissement de relations sociales durables, mais il peut s'agir là d'un facteur modifiable. Les interactions sociales doivent être encouragées chez les personnes qui présentent une ACL.

En outre, les patients qui ont des troubles du sommeil présentent souvent des pertes de mémoire, ce qui semble constituer un facteur à modifier et à contrôler<sup>32-34</sup>. Le cas échéant, le dépistage et le traitement de l'apnée du sommeil sont recommandés chez les patients atteints d'ACL qui en souffrent.

## Traitement des symptômes

Pour l'instant, le traitement de l'ACL bénéficie de trop peu d'appuis formels pour être approu-

vé par la FDA ou les instances de réglementation canadiennes. Cela contraste avec la situation qui prévaut en Europe où l'emploi d'agents comme le ginkgo biloba et l'hyderzine est largement répandu pour les « troubles de mémoire ». Certaines revues ont eu tendance à faire état des effets relativement positifs du traitement<sup>41</sup>. Le traitement des symptômes est en général décevant, même si, à l'occasion, un patient connaîtra une amélioration marquée avec chaque médicament énuméré au Tableau 1.

MA de légère à modérée, mais non de l'ACL. Ces agents donnent tous lieu à une amélioration et à une stabilisation modestes de l'état de la majorité des patients.

Les inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement des troubles mnésiques dans l'ACL sont en général décevants. Les médecins ont signalé ici et là que certains patients atteints d'ACL ont bénéficié du traitement par inhibiteurs de la cholinestérase sur le plan des troubles de la mémoire et du fonctionnement global. Salloway et coll. ont par exemple étudié 270 patients répartis entre 20 centres qui répondaient aux critères de l'ACL amnésique<sup>45</sup>. La moitié ont été traités au moyen de 10 mg de donépézil pendant six mois et une série de tests cognitifs et globaux leur ont été administrés. Les deux tiers des patients traités par donépézil ont mené l'étude à terme et le test de rappel de paragraphe et l'échelle d'impression clinique globale de changement de l'ACL (*Clinical Global Impression of Change*) ont été utilisés comme principaux outils de mesure des paramètres. Ni l'une ni l'autre de ces échelles n'a mis au jour un quelconque effet bénéfique significatif associé au traitement à la fin des six mois. Par contre, une mesure secondaire importante, l'échelle ADAS-Cog, a fait mention d'une amélioration des symptômes. Subjectivement, les patients traités par donépézil ont mentionné une amélioration plus marquée de leur mémoire comparativement aux sujets qui recevaient un placebo. Ils ont affirmé se sentir mentalement plus alertes, mieux organisés et avoir une meilleure confiance en leur mémoire. Tout cela donne à penser qu'au moins certains sujets atteints d'ACL tireront un bienfait clinique significatif des inhibiteurs de

*Plusieurs autres problèmes de santé peuvent exacerber les troubles mnésiques dans l'ACL, voire précipiter l'ACL chez un individu âgé par ailleurs normal sur le plan cognitif. Il est recommandé de porter attention à ces facteurs, même s'ils ne s'appuient encore sur aucun essai randomisé contrôlé formel.*

la propension à la détresse, confirmant qu'il s'agit là d'un facteur de risque important à l'égard de la MA<sup>31</sup>. Il semble donc raisonnable de se fixer pour but de réduire les taux de stress en présence d'ACL. Bien qu'aucune étude clinique directe n'ait porté sur ce sujet, la dépression non traitée exacerbera et amplifiera les troubles mnésiques<sup>35,39</sup>.

Une importante étude menée dans le district de Kungsholmen à Stockholm a montré qu'un réseau social ténu ou limité accroissait de 60 % le risque de démence et qu'un gradient significatif proportionnel au degré d'interactions sociales s'observait. Il semble qu'un réseau social élargi confère une certaine protection contre la démence<sup>40</sup>. De toute évidence, cela requiert un engagement et

vé par la FDA ou les instances de réglementation canadiennes. Cela contraste avec la situation qui prévaut en Europe où l'emploi d'agents comme le ginkgo biloba et l'hyderzine est largement répandu pour les « troubles de mémoire ». Certaines revues ont eu tendance à faire état des effets relativement positifs du traitement<sup>41</sup>. Le traitement des symptômes est en général décevant, même si, à l'occasion, un patient connaîtra une amélioration marquée avec chaque médicament énuméré au Tableau 1.

### *Inhibiteurs de la cholinestérase.*

Les trois inhibiteurs de la cholinestérase (IC) offerts en Amérique du Nord, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine, sont approuvés pour le traitement de la

la cholinestérase, mais dans l'ensemble, les effets sont légers. La récente Conférence consensuelle canadienne sur le traitement de la démence n'a pas recommandé les inhibiteurs de la cholinestérase pour le traitement de l'ACL<sup>27</sup>.

**Ginkgo biloba.** À l'heure actuelle, le ginkgo biloba est couramment prescrit en Europe à tous les patients qui ont des problèmes de mémoire, sous prétexte qu'il améliorerait l'apport sanguin et l'oxygénation au cerveau et qu'il soutiendrait les fonctions mémorielles, l'acuité mentale et la circulation. Or, très peu d'essais cliniques rigoureux confirment ces allégations<sup>46</sup>. Une seule étude contrôlée par placebo a été réalisée sur le ginkgo biloba dans la MA et le taux d'abandons a été élevé. Cette étude a fait état d'un avantage significatif sur le plan des symptômes de la MA, même s'il ne correspondait environ qu'au quart de l'efficacité des inhibiteurs de la cholinestérase<sup>47</sup>. À noter que dans certains pays comme l'Allemagne, le ginkgo biloba est prescrit de routine dans la MA en raison de sa plus grande accessibilité et de son coût moindre pour les patients.

Une étude à long terme est en cours et cherche à vérifier l'hypothèse selon laquelle en tant qu'anti-oxydant, le ginkgo biloba pourrait prévenir le déclenchement ou ralentir la progression de la MA. On ne dispose encore d'aucune donnée. La Conférence consensuelle canadienne a conclu que pour l'instant, les preuves suffisent pour militer contre l'utilisation du ginkgo biloba dans l'ACL.

**Nootropes.** Certains « suppléments diététiques » en vente libre auraient la capacité de renforcer et de protéger les neurones cérébraux qui participent à la mémoire et agiraient en quelque sorte comme « nutriments

Tableau 1

## Interventions thérapeutiques et prophylactiques dans l'ACL

### Traitements des symptômes

Inhibiteurs de la cholinestérase

Ginkgo biloba

Médicaments nootropes

- phosphatidyl-sérine (PS)
- acétyl-L-carnitine
- choline (phosphatidylcholine, citicoline)
- piracétam

Stimulants de la mémoire

- ampakines
- modulateurs des récepteurs NMDA
- modulateurs du CREB

### Traitements prophylactiques

Antioxydants

- vitamine E
- autres anti-oxydants (sélégiline, vitamine C)

Homocystéine

Acides gras oméga

Inhibiteurs de la cholinestérase

Agents anti-inflammatoires

Œstrogènes

Statines

Traitements anti-amyloïdes

- inhibiteurs de la bêta et de la gamma-sécrétase
- agents GAG-mimétiques

Traitement des divers facteurs de risque vasculaires

de la mémoire ». Ces « nootropes » sont dotés d'un mécanisme d'action non spécifique et exerceraient de prétendus effets sur le métabolisme de l'énergie, les mécanismes cholinergiques, les fonctions excitatrices modulées par les récepteurs des acides aminés, de même que les mécanismes hormonaux<sup>49</sup>. La phosphatidyl-sérine (PS), l'acétyl-L-carnitine et le piracétam appartiennent à cette classe. Il s'agit de suppléments diététiques, et non de médicaments, offerts dans les magasins d'alimentation naturelle. Les preuves de leur efficacité sont minces, mais leurs effets secondaires sont minimes, voire nuls. On peut supposer que les nootropes exerceraient des effets sur

les symptômes de l'ACL plutôt que sur sa prévention.

La PS est d'origine bovine quoique depuis peu on en trouve une forme qui provient de la lécithine du soja. En 1991, une étude a été réalisée sur des sujets qui présentaient de légères pertes de mémoire, comme l'ACL, et à qui on a administré 300 mg de PS pendant trois mois. Ces sujets ont montré une amélioration relativement modeste de leur mémoire. Les effets n'ont pas été observés chez tous les sujets et les patients atteints de MA n'en ont tiré aucun avantage<sup>50</sup>. Aucune étude rigoureuse n'a été effectuée sur la PS au cours des dix dernières années. Le piracétam a, pour sa part, été testé

---

dans le cadre de plusieurs études chez des sujets potentiellement atteints d'ACL<sup>51</sup>. On a noté une légère amélioration sur le plan de la mémoire et de l'attention.

Dans l'ensemble, malgré les effets prétendument marqués des nootropes (généralement aux dires des responsables de leur commercialisation), les bienfaits réels conférés par les différents agents de cette classe sont modestes. Les auteurs d'une analyse élargie, sont quant à eux d'avis que « dans l'ensemble, les données actuelles ne permettent pas de formuler des recommandations formelles et scientifiquement fondées relativement à l'un ou l'autre de ces nutriments 'mémoriels' (y compris, la

visant à améliorer la mémoire appartiennent à l'une de deux catégories : certains visent l'induction initiale de la potentialisation à long terme et les autres ciblent les stades plus tardifs de la consolidation de la mémoire. Les médicaments candidats incluent les ampakines qui sont déjà à l'étape des essais cliniques de phase II pour le traitement de l'ACL<sup>53-56</sup>. L'efficacité et le profil d'effets secondaires de ces stimulants cognitifs sont inconnus pour l'instant. Dans la deuxième catégorie, on retrouve les médicaments qui visent à stimuler la protéine CREB (pour *cyclic-AMP response element binding protein*), élément protéique de liaison à l'AMPc, qui en retour active les

démence, spécifiquement vers la MA. La plupart des lecteurs savent déjà que de tels médicaments n'existent pas, qu'aucun n'a encore fait l'objet d'essais cliniques randomisés contrôlés par placebo nombreux et probants et qu'ils ne sont pas offerts en pharmacie. Il existe pourtant neuf types de traitements préventifs potentiels qui ne peuvent cependant pas être recommandés actuellement (voir Tableau 2). En théorie, chacun de ces agents pourrait retarder ou prévenir la progression de l'ACL vers la MA, mais les chercheurs n'obtiennent pas de degrés de preuve suffisants pour conduire à des recommandations. Leurs arguments théoriques se fondent sur une certaine compréhension de la physiopathologie de la MA ou sur des preuves tirées d'études de population. Des études sont actuellement en cours pour vérifier la plupart de ces mécanismes. Il est important de souligner que les études d'observation rétrospectives n'ont pas le même degré de rigueur que les études d'intervention randomisées et contrôlées formelles. Cette situation est brutalement ramenée à l'avant-scène par le fait qu'un certain nombre d'ERC n'étaient pas réussis à confirmer l'efficacité des interventions provenant d'études épidémiologiques. Dans ces cas, soit les conclusions des études de population étaient simplement erronées, soit la « période critique » était dépassée et l'ACL était déjà trop avancée pour bénéficier du traitement. Nous ne mentionnerons qu'une seule de ces interventions, l'administration de vitamine E, recommandée pour le traitement des facteurs de risque vasculaires et, peut-être, certaines modifications à l'alimentation.

***À l'heure actuelle, le ginkgo biloba est couramment prescrit en Europe à tous les patients qui ont des problèmes de mémoire, sous prétexte qu'il améliorerait l'apport sanguin et l'oxygénation au cerveau et qu'il soutiendrait les fonctions mémorielles, l'acuité mentale et la circulation. Or, très peu d'essais cliniques rigoureux confirment ces allégations<sup>46</sup>.***

PS et le ginkgo biloba). En revanche, les données ne permettent pas non plus de conclure que ces nutriments sont inefficaces comme stimulants de la mémoire<sup>46</sup> ».

### **Stimulants mnésiques et médicaments intelligents à l'horizon**

Les médias nous annoncent l'arrivée imminente de médicaments qui exerceront un impact sur les processus neurochimiques mêmes de la mémoire. De tels médicaments pourraient compenser la détérioration neurochimique jugée en partie responsable de l'ACL et même de la MA, sans changer ni retarder les processus pathologiques sous-jacents<sup>52</sup>. Les médicaments candidats

gènes chargés de la fabrication des protéines capables de renforcer la synapse en réponse aux stimuli – la base de la mémoire à long terme. Un certain nombre de mécanismes sont étudiés et pourraient avoir un impact sur le taux de CREB<sup>57</sup>. Les essais chez l'être humain n'auront pas lieu avant des années.

### **La prévention de la MA par une intervention dès le stade de l'ACL**

Les médecins, les patients et l'industrie pharmaceutique manifestent un intérêt des plus marqués à l'endroit des interventions pharmacologiques susceptibles d'être instaurées dès le stade de l'ACL afin de prévenir sa progression vers la

Tableau 2

## Traitements non recommandés visant à empêcher l'ACL de progresser vers la MA

Classe	Nom du médicament	Mode d'action	Preuves à l'appui	Essais négatifs
Vitamine E	Vitamine E	Réduit le stress oxydatif	Études de population [61-63], ERC [60]	Méta-analyses [64, 65]
Autres anti-oxydants	Vitamines A, C, ginkgo biloba	Réduit le stress oxydatif	Voir ci-haut, aussi [81]	ERC [64]
Vitamines du complexe B	Vitamines B6, B12, acide folique	Réduit les taux d'homocystéine	Étude Framingham [77]	Aucun ERC pour l'instant
Acides gras oméga	Acide docosahexaénoïque (DHA)	Rôle dans la communication neuronale	Études d'observation	Aucun ERC pour l'instant
Inhibiteurs de la cholinestérase	Donépézil, rivastigmine, galantamine	Accroît la disponibilité de l'acétylcholine synaptique	Étude sur les troubles mnésiques [64] (chez les porteurs de l'ApoE4)	ERC [64], [66]
Anti-inflammatoires	Ibuprofène, indométhacine, prednisone	Réduit la réponse inflammatoire	Étude d'observation [82]	ERC [83]
Œstrogènes	Estradiol, raloxifène	Plusieurs mécanismes d'action	Étude d'observation [84, 85], ERC [86]	ERC : WHIMS [87, 88] Nurses' Health Study [89]
Statines	Atorvastatine, cinq autres	Inhibe l'enzyme hépatique essentielle à la production du cholestérol	Études d'observation [90, 91], ERC [92]	Aucun ERC dans l'ALC pour l'instant
Traitement anti-amyloïde	Agents GAG-mimétiques, immunothérapie	Prévient la production (immunothérapie) ou l'agrégation (agents GAG-mimétiques) des fragments amyloïdes Aβ	ERC prometteurs [93, 94], mais complications de l'immunothérapie (encéphalite)	Aucun ERC dans l'ALC pour l'instant

### Faut-il utiliser la vitamine E et les anti-oxydants?

Comme médicament susceptible de prévenir la démence, la vitamine E, un anti-oxydant, a connu un parcours en dents de scie qui met en lumière les défis et la difficulté de trouver des traitements originaux pour une maladie chronique comme la MA. Le cas des anti-oxydants en traitement préventif de la MA (et d'autres maladies neurodégénératives ou du vieillissement en général) est relativement bien étayé et de nouvelles preuves continuent de s'accumuler, même si aucune n'est assez solide pour valoir à ces agents d'être officiellement recommandés. L'atteinte oxydative s'observe dans un certain

nombre de phénomènes neurodégénératifs, y compris dans la MA<sup>58,59</sup>. Lors d'une étude abondamment citée sur la vitamine E dans la MA<sup>60</sup>, des patients qui ont pris de la vitamine E à forte dose pendant une période allant jusqu'à 24 mois, ont mis plus de temps à atteindre l'étape déterminante de l'institutionnalisation que les sujets sous placebo. Le traitement a été jugé sécuritaire et la vitamine E n'a été associée à aucun risque accru de mortalité. En effet, on a recensé le même nombre de décès chez les sujets sous vitamine E que chez les sujets sous placebo au cours de l'étude. Sur la base de cette seule étude et des avantages théoriques des anti-oxydants pour ce qui est de

prévenir la MA, le déclin cognitif, et le vieillissement en général, un nombre important de malades atteints de MA et d'ACL prennent actuellement de la vitamine E sous ordonnance ou se la procurent eux-mêmes en pharmacie.

Les avantages allégués de la vitamine E pour ce qui est de prévenir ou de retarder la MA sont la conclusion d'une série d'études épidémiologiques<sup>61-63</sup>. Par opposition, les récentes conclusions d'une vaste étude sur les troubles de la mémoire (*Memory Impairment Study*) au cours de laquelle des personnes atteintes d'ACL ont été recrutées et assignées aléatoirement soit à un traitement par vitamine E, à un traitement par

donépézil ou à un placebo. Le principal paramètre était le nombre de sujets présentant une évolution vers la démence à la fin de la période de trois ans. Cette étude a mesuré l'effet de cinq capsules quotidiennes de vitamine E (2 000 UI) et n'a fait état d'aucun avantage global pour le groupe sous vitamine E en ce qui concerne la prévention de la progression vers la MA au terme des trois années<sup>64</sup>.

En outre, une récente méta-analyse a soulevé des questions relativement à l'innocuité de la vitamine E administrée à si forte dose. Miller et coll.<sup>65</sup> ont ainsi analysé le nombre de décès recensés lors de 19 essais cliniques sur la vitamine E totalisant 136 000 sujets.

***Il existe pourtant neuf types de traitements préventifs potentiels qui ne peuvent cependant pas être recommandés actuellement (voir Tableau 2). En théorie, chacun de ces agents pourrait retarder ou prévenir la progression de l'ACL vers la MA, mais les chercheurs n'obtiennent pas de degrés de preuve suffisants pour conduire à des recommandations.***

Aucune des études individuelles n'a fait état d'un risque de mortalité accru chez les personnes qui prenaient de la vitamine E seule. Par contre, lorsque les études étaient plutôt classées selon la dose de vitamine E administrée (dose médiane supérieure ou inférieure à 400 UI/jour), il s'est avéré que les personnes qui prenaient des doses faibles à modérées de vitamine E étaient légèrement protégées contre le risque de mortalité, tandis que les personnes qui prenaient la vitamine E à dose forte étaient exposées à un risque très légèrement supérieur de décès. Cette méta-analyse comporte cependant plusieurs failles d'ordre méthodologique.

Malgré les conclusions de la méta-analyse, le risque associé à la vitamine E semble toutefois minime.

Une dose simple de 400 UI de vitamine E en comprimé peut-elle être bénéfique et sécuritaire si elle est prescrite à une personne atteinte d'ACL? Cela se fait dans ma propre clinique, quoique avec une certaine hésitation. La récente Conférence consensuelle canadienne a conclu que les preuves sont actuellement suffisantes pour recommander de ne pas utiliser la vitamine E en traitement de l'ACL.

### **Les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent-ils ralentir ou prévenir la MA?**

La « *Memory Impairment Study* », mentionnée précédemment, a été un important essai clinique de trois ans

commandité à la fois par le *National Institute of Aging* (NIA), l'*Alzheimer Disease Cooperative Study Group* (ADCS) et Pfizer. Lors de cette étude, des personnes atteintes d'ACL ont été recrutées et assignées aléatoirement soit à de la vitamine E (2000 UI par jour), soit à du donépézil (10 mg par jour), soit à un placebo. Le principal paramètre a été le nombre de sujets chez qui on a jugé qu'il y avait eu progression vers la démence à la fin des trois ans. Le résultat a été négatif – c'est-à-dire, aucune différence significative entre les trois groupes n'a été observée à la fin des trois ans<sup>64</sup>. Ce résultat décevant semble confirmer que les inhibiteurs de la cholinestérase ne sont pas des traitements prophylactiques efficaces contre la MA. Par contre, certaines sous-analyses semblent

prometteuses. Par exemple, il est clair que le groupe de personnes qui prenaient le donépézil ont obtenu de meilleurs résultats que les autres au cours des 18 premiers mois pour ce qui est des mesures neuropsychologiques et de l'issue globale. Manifestement, la majorité des personnes ayant progressé vers une MA présentaient l'allèle E4 du gène codant l'ApoE et si l'analyse ne se limite qu'à ces sujets, il y a effectivement eu moins de « conversions vers la démence » avec le donépézil à la fin des trois ans. À l'heure actuelle, on ne s'entend toujours pas sur le fait que cette « étude négative » puisse être réinterprétée comme un résultat positif pour un sous-groupe particulier de patients. Les lacunes méthodologiques habituelles (hétérogénéité des patients, paramètre faible) rendent également difficile l'obtention de résultats significatifs, même auprès d'une importante population de patients.

On étudie également la capacité potentielle des autres principaux inhibiteurs de la cholinestérase à ralentir la progression vers la MA. Un essai de deux ans sur la galantamine s'est attardé aux patients atteints d'ACL amnésique présentant une mémoire inférieure au seuil établi avec le test de rappel de paragraphe. On n'a noté aucune différence dans l'analyse primaire de la conversion de l'ACL amnésique à la MA. Le taux d'atrophie du cerveau entier a semblé moins prononcé chez les patients traités par galantamine<sup>66</sup>. Par contre, ce médicament a été associé à une hausse légère mais statistiquement significative du risque de mortalité. Le promoteur a mis fin à l'essai et n'a pas recommandé le traitement de l'ACL par galantamine<sup>67</sup>.

On en conclut que, selon les preuves accumulées, si les IC confèrent un avantage dans la

---

progression de la maladie vers la MA, cet effet paraît transitoire et limité<sup>68</sup>.

### **Correction des facteurs de risque vasculaires**

Bien sûr, la santé vasculaire influe sur l'occurrence de la MA et de la démence mixte. Tout ce qui met en péril la santé vasculaire (diabète, hypertension, tabagisme, obésité, hyperlipidémie) constitue également un facteur de risque à l'égard de la démence. Lors de l'étude Rotterdam, menée aux Pays-Bas, les sujets diabétiques étaient exposés à un risque presque deux fois plus grand de démence<sup>69</sup>. On présume que l'atteinte microvasculaire associée au diabète est en cause, bien qu'en soi, l'hyperglycémie puisse avoir des effets toxiques. La *Framingham Heart Study* a, pour sa part, démontré l'impact de l'hypertension sur la cognition après six ans<sup>70</sup>. La *Cardiovascular Health Study*, de son côté, a mis au jour un certain déclin cognitif, même en l'absence d'AVC manifestes, chez des personnes exposées à des facteurs de risque vasculaires<sup>71</sup>.

Ces données suggèrent des approches thérapeutiques additionnelles pour l'ACL, notamment, au chapitre de la correction des facteurs de risque vasculaires. Plusieurs études randomisées et contrôlées sur l'administration d'antihypertenseurs après l'AVC ont confirmé hors de tout doute une réduction de l'incidence subséquente de démence<sup>72-74</sup>. Un essai clinique a aussi évalué le rôle du traitement antihypertenseur chez des sujets atteints d'un léger déficit cognitif largement défini par un score de 20 à 28 au MMSE (pour *Mini-Mental Status Examination*)<sup>75</sup>. Les patients dont la réponse au traitement a été la meilleure sur le plan de la réduction de leur tension

artérielle diastolique ont obtenu des résultats significativement meilleurs lors de deux tests cognitifs.

Il faut noter que ce traitement n'est pas éprouvé en ce sens que personne n'a encore mis sur pied une étude à long terme prouvant que l'intervention au stade de l'ACL sera efficace à réduire ou à prévenir la démence ou la MA. En revanche, la correction des facteurs de risque semble logique en soi. Il faut toujours tendre à traiter les patients dont l'hypertension n'est pas maîtrisée. Ainsi, dans leurs recommandations aux médecins de famille, ceux qui tra-

d'une pratique régulière d'exercice. Une étude a signalé un risque plus élevé de MA chez les sujets âgés qui consommaient de plus grandes quantités de gras saturés et trans et moins de gras non saturés, mais une autre étude n'a pas établi un tel lien<sup>76</sup>.

Une analyse de l'étude Framingham est arrivée à une conclusion plutôt étonnante à l'effet que des taux plus élevés d'homocystéine étaient associés à un risque accru de MA sporadique<sup>77</sup>. On sait que l'augmentation du taux sérique d'homocystéine est associée à des signes histopathologiques d'atteinte

*Comme médicament susceptible de prévenir la démence, la vitamine E, un anti-oxydant, a connu un parcours en dents de scie qui met en lumière les défis et la difficulté de trouver des traitements originaux pour une maladie chronique comme la MA.*

vaillent à prévenir la MA leur conseillent désormais fortement de continuer d'appliquer les mêmes mesures, c'est-à-dire corriger énergiquement tous les facteurs de risque de maladie vasculaire chez un patient qui souffre d'ACL. Le risque de démence devient une raison additionnelle d'appliquer le traitement.

### **Alimentation et ACL**

Compte tenu des facteurs énumérés plus haut, il est intéressant de noter que des interventions diététiques sont envisageables pour le traitement de l'ACL ou la prévention de la démence. Une alimentation saine contribue à prévenir l'hypertension (apport moindre en gras saturés et en sodium), le prédiabète (réduction de la consommation de sucres et de calories et consommation plus grande de fibres) et l'AVC (alimentation visant à réduire le cholestérol). L'obésité doit être combattue par le biais d'une alimentation saine et

de l'endothélium vasculaire, de prolifération du muscle lisse vasculaire et de sténose artérielle progressive<sup>78</sup>. Les facteurs qui influent sur les taux d'homocystéine sont bien connus : les suppléments vitaminiques (folate, B6, B12) abaissent les taux, tandis que la caféine, le tabagisme et le manque d'exercice les font augmenter. La prise en charge actuelle des taux sériques d'homocystéine passe actuellement par une augmentation de l'apport en folate dans l'alimentation ou sous forme de suppléments lorsque le taux d'homocystéine dépasse 15 µmol/L. Un simple traitement par folate (3 mg/jour) et vitamines B6 (25 mg/jour) et B12 (250 à 500 µg/jour) permet de maintenir des taux d'homocystéine bas. Les taux d'homocystéine (élevés ou même normaux) peuvent, en théorie, être réduits par un bon apport en acide folique, en vitamine B6 et B12, présents dans les

---

légumes verts. Plusieurs multivitaminaires quotidiennes permettront également d'obtenir ces taux.

Les poissons gras qui vivent en eau froide sont particulièrement riches en acides gras oméga-3, particulièrement en acide docosahexaénoïque ou DHA (pour docosahexaenoic acid); mentionnons le saumon, les sardines, le maquereau et la rascasse noire. Il a été démontré que les sujets dont l'alimentation est riche en acides gras oméga-3, surtout en DHA, voient leur risque de souffrir de démence diminuer de 50 %<sup>79,80</sup>. Certains médecins recommandent désormais à leurs patients atteints d'ACL de consommer ce type de poissons (ou de prendre deux capsules

la prise en charge des patients qui souffrent d'ACL reste pour une bonne part non spécifique. Les preuves les plus concluantes pointent en direction du maintien d'une bonne hygiène de vie, c'est-à-dire, pratique régulière d'exercice, contrôle du poids, stimulation mentale et physique, contrôle du stress, traitement des problèmes de santé et de la dépression et contrôle des facteurs de risque vasculaires, tels que diabète, hypertension et hypercholestérolémie.

Pour l'instant, on déplore l'absence de modalités pharmacologiques capables de prévenir le déclin cognitif ou d'empêcher l'ACL de progresser vers la démence. Il semble logique de corriger énergiquement les facteurs de

d'anti-inflammatoires, d'œstrogènes, de statines, de divers antioxydants ou même de vitamine E, ne repose pas sur des résultats concluants. Il est préférable d'adresser le patient qui souffre d'ACL et qui souhaite un traitement vers un centre de recherche où s'effectuent des ERC sur ces modalités et d'autres médicaments prophylactiques.

L'étude ADCS/NIA sur le donépézil soulève d'importantes questions d'ordre thérapeutique. Étant donné qu'on a observé un ralentissement de la progression de l'ACL vers la MA chez les personnes ApoE4-positives, peut-être y aurait-il lieu de discuter d'un traitement par donépézil. Mais sur quelles bases? Faudrait-il offrir aux patients qui souffrent d'ACL des tests génétiques de dépistage de l'allèle e4 de l'ApoE avant de prendre une décision thérapeutique? Faudrait-il offrir le donépézil dans l'espoir que le soulagement des symptômes compensera l'incertitude quant à son rôle prophylactique à long terme? Son rôle dans l'ACL (et le rôle des IC en général) devraient-ils être temporisés, comme des éléments importants de notre arsenal thérapeutique plutôt que d'être utilisés au stade de l'ACL?

Dans notre clinique, nous avons exploité les modalités diététiques mentionnées précédemment comme façon de maximiser les effets bénéfiques potentiels des anti-oxydants et des acides gras oméga et pour maîtriser les taux d'homocystéine. En général, nous encourageons nos patients à prendre deux multivitaminaires par jour pour recevoir des doses adéquates de vitamine E (400 UI), avec un supplément de vitamine B6 et de folate. C'est tout ce qui leur est offert pour l'instant. Le reste appartient au domaine de la recherche en cours et des possibilités à venir.

***Ainsi, dans leurs recommandations aux médecins de famille, ceux qui travaillent à prévenir la MA leur conseillent désormais fortement de continuer d'appliquer les mêmes mesures, c'est-à-dire corriger énergiquement tous les facteurs de risque de maladie vasculaire chez un patient qui souffre d'ACL.***

de 200 mg de DHA) trois fois par semaine<sup>79,80</sup>. Par contre, ce traitement n'a pas été officiellement recommandé par la Conférence consensuelle sur la démence. On suggère la prise d'environ 180 mg de DHA par jour, une dose qui peut être atteinte par la consommation des poissons mentionnés plus haut, environ trois fois par semaine. Ainsi, en théorie, une approche axée sur l'alimentation serait susceptible de jouer un rôle important dans l'ACL. Par contre, aucune de ces théories n'a encore été mise à l'épreuve dans le cadre d'ERC.

risque vasculaires chez tout sujet souffre d'ACL, en mettant l'accent sur une meilleure hygiène de vie et sur des mesures diététiques et pharmacologiques au besoin. Le traitement pharmacologique de la dépression est également indiqué. Les médicaments dotés d'une activité anticholinergique, de même que les somnifères et les sédatifs sont par contre à éviter.

Les médecins doivent informer leurs patients que pour l'instant, les traitements spécifiques à l'ACL ne reposent pas sur des preuves suffisantes pour être recommandés par les instances de réglementation gouvernementales. Le traitement de l'ACL (même chez des personnes âgées en bonne santé) dans le but de prévenir les risques de MA à l'aide d'inhibiteurs de la cholinestérase,

## **Le traitement actuel de l'ACL**

Étant donné l'absence de marqueurs pronostiques clairs, de l'hétérogénéité de l'ACL et de l'absence de traitement éprouvé pour prévenir le déclin cognitif,

## Références

- Petersen RC, Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 2004; 256(3):183-94.
- Chertkow H, Mild Cognitive Impairment. *Curr Opin Neurol* 2002; 15(4):401-7.
- Winblad B, Palmer K, Kivipelto M, et coll. Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med* 2004; 256(3):240-6.
- Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-mental state examination: A comprehensive review. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40:922-35.
- Petersen RC and JC Morris, Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 2005; 62(7):1160-3; discussion 1167.
- Davis HS, Rockwood K. Conceptual-ization of mild cognitive impairment: a review. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19(4):313-9.
- Luis CA, Lowenstein DA, Acevedo A, et coll. Mild cognitive impairment: directions for future research. *Neurology* 2003; 61(4):438-44.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M et coll. Mild cognitive impairment. *The Lancet* 2006; 367:1262-70.
- Morris JC, Price AL. Pathologic correlates of nondemented aging, mild cognitive impairment, and early-stage Alzheimer's disease. *J Mol Neurosci* 2001; 17(2):101-18.
- Morris JC, Storandt M, Miller JP, et coll. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001; 58(3):397-405.
- Ritchie K, Touchon J. Mild cognitive impairment: conceptual basis and current nosological status. *Lancet* 2000; 355:225-8.
- Bocti C, Whitehead V, Fellow L, et coll. Characteristics of patients with Mild Cognitive Impairment who do not progress to dementia. 57th Annual Meeting American Academy of Neurology 2005; Miami Beach, Florida.
- Fisk JD, Rockwood K. Outcomes of incident mild cognitive impairment in relation to case definition. *J Neurol Neuro-surg Psychiatry* 2005; 76(8):1175-7.
- Kramer AF, Bherer L, Colcombe SJ, et coll. Environmental influences on cognitive and brain plasticity during aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004; 59(9):M940-57.
- Lindstrom HA, Pritsch T, Petot G, et coll. The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain Cogn* 2005; 58(2):157-65.
- Wilson RS, Mendes De Leon CF, Barnes LL, et coll. Participation in cognitively stimulating activities and risk of incident Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287(6):742-8.
- Verhaeghen P, Marcoen A, Goossens L. Improving memory performance in the aged through mnemonic training: a meta-analytic study. *Psychol Aging* 1992; 7(2):242-51.
- Ball K, Berch DB, Helmers KF, et coll. Effects of cognitive training interventions with older adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(18):2271-81.
- Gunther VK, Schafer P, Holzner BJ, et coll. Long-term improvements in cognitive performance through computer-assisted cognitive training: a pilot study in a residential home for older people. *Aging Ment Health* 2003; 7(3):200-6.
- Olazaran J, Muniz R, Reisberg B, et coll. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2004; 63(12):2348-53.
- Belleville S, et coll. Improvement of episodic memory in persons with Mild Cognitive Impairment and healthy older adults: Evidence from a cognitive intervention program. (in press). *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2006.
- Rapp S, Brenes G, Marsh AP. Memory enhancement training for older adults with mild cognitive impairment: a preliminary study. *Aging Ment Health* 2002; 6(1):5-11.
- Lytle ME, Vander Bilt J, Pandav RS, et coll. Exercise level and cognitive decline: the MoVIES project. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18(2):57-64.
- Laurin D, Verreault R, Lindsay J, et coll. Physical activity and risk of cognitive impairment and dementia in elderly persons. *Arch Neurol* 2001; 58(3):498-504.
- Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14(2):125-30.
- Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(10):1694-704.
- Chertkow H, Nasreddinne Z, Massoud F, et coll. Mild Cognitive Impairment—Recommendations on Diagnosis and Therapy from the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *BMC Geriatrics*, submitted 2006.
- Lupien SJ, Nair NP, Briere S, et coll. Increased cortisol levels and impaired cognition in human aging: implication for depression and dementia in later life. *Rev Neurosci* 1999; 10(2):117-39.
- Sapolsky R, Krey L, McEwen B. The neuroendocrinology of stress and aging: the glucocorticoid cascade hypothesis. *Endocrinol Review* 1986; 7:284-301.
- Issa AM, Rowe W, Gauthier S, et coll. Hypothalamic-pituitary-adrenal activity in aged, cognitively impaired and cognitively unimpaired rats. *J Neurosci* 1990; 10(10):3247-54.
- Wilson RS, Barnes LL, Bennett DA, et coll. Proneness to psychological distress is associated with risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 2003; 61(11):1479-85.
- Bliwise DL. Is sleep apnea a cause of reversible dementia in old age? *JAGS* 1996; 44:1407-9.
- Boeve BF, Silver MH, Ferman TJ, et coll. Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Mov Disord* 2001; 16(4):622-30.
- Riemann D, Hohagen F, Krieger S, et coll. Cholinergic neurotransmission, REM sleep and depression. *J Psychosom Res* 1994; 38(Suppl 1):15-25.
- Adler G, Bramesfeld A, Jajcevic A, Mild cognitive impairment in old-age depression is associated with increased EEG slow-wave power. *Neuropsychobiology* 1999; 40(4): 218-22.
- Alexopoulos GS, Heterogeneity and comorbidity in dementia-depression syndromes [editorial]. *Int J Geriatr Psychiatry* 1991; 6(3): 125-7.
- Coen RF, Kirby M, Swanwick GR, et coll. Distinguishing between patients with depression or very mild Alzheimer's disease using the delayed-word-recall test. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997; 8(4): 244-7.
- Reischies FM, Neu P. Comorbidity of mild cognitive disorder and depression—a neuropsychological analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2000; 250(4):186-93.
- Alexopoulos G, Schultz SK, Lebowitz BD, et coll. The course of geriatric depression with "reversible dementia": a controlled study. *Am J Psychiatry* 1993; 150(11):1693-9.
- Fratiglioni L, et coll. Influence of social network on occurrence of dementia: a community-based longitudinal study. *Lancet* 2000; 355(9212): 1315-9.
- Ihl R. The impact of drugs against dementia on cognition in aging and mild cognitive impairment. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 Suppl 1:S38-43.
- Lanctot KL, Herrman N, Yau KK, et coll. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *CMAJ* 2003; 169(6):557-64.
- Patterson C, Gauthier S, Bergman H, et coll. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ* 1999; 160(suppl 12):S1-S15.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, et coll., Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003; 348(14):1333-41.
- Salloway S, Ferris S, Kluger A, et coll. Efficacy of donepezil in mild cognitive impairment: a randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2004; 63(4): 651-7.
- McDaniel MA, Maier SF, Einstein GO. "Brain-specific" nutrients: a memory cure? *Nutrition* 2003; 19(11-12):957-75.
- Le Bars PL, Katz MM, Berman N, et coll. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. North American EGB Study Group. *JAMA* 1997; 278(16):1327-32.
- Van Dongen M, Van Rossum E, Kessels A, et coll. Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment: a randomized clinical trial. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(4):367-76.
- Riedel WJ, Jolles J. Cognition enhancers in age-related cognitive decline. *Drug and Aging* 1996; 8(4):245-74.
- Crook TH, Ferris SH, Alvarez XA, et coll. Effects of phosphatidylserine in age-associated memory impairment. *Neurology* 1991; 41(5):644-9.

51. Israel L, Melac M, Milinkevitch D, et coll. Drug therapy and memory training programs: a double-blind randomized trial of general practice patients with age-associated memory impairment. *Int Psychogeriatr* 1994; 6(2):155-70.
52. Tully T, Bourtchouladze R, Scott R, et coll. Targeting the CREB pathway for memory enhancers. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(4):267-77.
53. Lynch G. Memory enhancement: the search for mechanism-based drugs. *Nat Neurosci*, 2002. 5 Suppl: 1035-8.
54. Farah MJ, Illes J, Cook Deegan R, et coll. Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nat Rev Neurosci* 2004; 5(5):421-5.
55. Pepeu G. Overview and perspective on the therapy of Alzheimer's disease from a preclinical viewpoint. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2001; 25(1):193-209.
56. Danysz W. CX-516 Cortex pharmaceuticals. *Curr Opin Investig Drugs* 2002; 3(7):1081-8.
57. Squire LR, Kandel ER, Memory: From Mind to Molecules. New York(1999): W.H. Freeman & Co.
58. Markesbery WR. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* 1997; 23(1):134-47.
59. Perry G, Nunomura A, Hirai K, et coll. Is oxidative damage the fundamental pathogenic mechanism of Alzheimer's and other neurodegenerative diseases? *Free Radic Biol Med* 2002; 33(11):1475-9.
60. Sano M, Ernesto C, Thomas RG, et coll. A controlled trial of selegiline, alpha-tocopherol, or both as treatment for Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *N Engl J Med* 1997; 336(17):1216-22.
61. Morris MC, Evans DA, Brenias JL, et coll. Vitamin E and cognitive decline in older persons. *Arch Neurol* 2002; 59(7):1125-32.
62. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et coll. Dietary intake of antioxidants and risk of Alzheimer disease. *JAMA* 2002; 287(24):3223-9.
63. Fotuhi M, Hayden KM, Zandi P, et coll. Use of NSAIDs and antioxidant supplements in combination reduces the rate of cognitive decline. The cache county study. *Alzheimer's & Dementia: the journal of the Alzheimer's association* 2005; 1:S97-8.
64. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352(23):2379-88.
65. Miller ER, Pastor-Barriuso R, Dalal D, et coll. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005; 142(1):37-46.
66. Scheltens P, Fox NC, Barkhof F, et coll. Effect of galantamine treatment on brain atrophy as assessed by MRI in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2004; 25(suppl.2):S270-1.
67. Advisory, H.C.P., Health Canada Endorsed Important Safety Information on Reminyl (Galantamine). January 2005 [http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index\\_advisories\\_public\\_e.html](http://www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/index_advisories_public_e.html).
68. Blacker D. Mild cognitive impairment-no benefit from vitamin E, little from donepezil. *N Engl J Med* 2005; 352(23):2439-41.
69. Ott A, Van Harskamp F, Stolk RP, et coll. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Neurology* 1999; 53(9):1937-42.
70. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, et coll. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27(2):260-8.
71. Elkins JS, O'Meara ES, Longstreth WT, et coll. Stroke risk factors and loss of high cognitive function. *Neurology* 2004; 63(5): 793-9.
72. Forette F, Seux ML, Staessens JA, et coll. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial [see comments]. *Lancet* 1998; 352(9137):1347-51.
73. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et coll. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002; 360(9346):1623-30.
74. Tzourio C, Dufouil C, Ducimetiere P, et coll. Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. *Epidemiology of Vascular Aging. Neurology* 1999; 53(9):1948-52.
75. Starr JM, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:411-5.
76. Morris MC, Evans DA, Brenias JL, et coll. Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2003; 60(2):194-200.
77. Seshadri S, Beiser A, Selhub J, et coll. Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002; 346(7):476-83.
78. Miller JW, Green R, Mungus DM, et coll. Homocysteine, vitamin B6, and vascular disease in AD patients. *Neurology* 2002; 58(10): 1471-5.
79. Engelhart MJ, Geerlings MI, Ruitenberg A, et coll. Diet and risk of dementia: Does fat matter? The Rotterdam Study. *Neurology* 2002; 59(12):1915-21.
80. Kalmijn S, Feskens EJ, Launer LJ, et coll. Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men. *Am J Epidemiol* 1997; 145(1):33-41.
81. Perrig WJ, Perrig P, Stahelin HB. The relation between antioxidants and memory performance in the old and very old. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(6):718-24.
82. Etminan M, Gill S, Samii A. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on risk of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ* 2003; 327(7407):128-131.
83. Aisen PS, Schafer KA, Grundman M, et coll. Effects of rofecoxib or naproxen vs placebo on Alzheimer disease progression: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(21): 2819-26.
84. Yaffe K, Sawaya G, Lieberburg I, et coll. Estrogen therapy in postmenopausal women: effects on cognitive function and dementia. *JAMA* 1998; 279(9): 688-95.
85. Maki PM, Resnick SM. Effects of estrogen on patterns of brain activity at rest and during cognitive activity: a review of neuroimaging studies. *Neuroimage* 2001; 14(4):789-801.
86. Yaffe K, Krueger K, Cummings SR, et coll. Effect of raloxifene on prevention of dementia and cognitive impairment in older women: the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) randomized trial. *Am J Psychiatry* 2005; 162(4): 683-90.
87. Shumaker SA, Espeland MA, Rapp SR, et coll. Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004; 291(24):2947-58.
88. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, et coll. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289(20):2663-72.
89. Kang JH, Weuve J, Grodstein F. Postmenopausal hormone therapy and risk of cognitive decline in community-dwelling aging women. *Neurology* 2004; 63(1):101-7.
90. Jick H, Zornberg GL, Jick SS, et coll. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; 356(9242):1627-31.
91. Wolozin B, Kellman W, Rousseau P, et coll. Decreased prevalence of Alzheimer disease associated with 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors. *Arch Neurol* 2000; 57(10):1439-43.
92. Sparks DL, Sabbagh MN, Connor PJ, et coll. Atorvastatin for the treatment of mild to moderate Alzheimer disease: preliminary results. *Arch Neurol* 2005; 62(5):753-7.
93. Schenk D. Amyloid-beta immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(10):824-8.
94. Schenk D, Barbour R, Dunn W, et coll. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse [see comments]. *Nature* 1999; 400(6740):173-7.