

Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer

La pathologie :

- Affection neurodégénérative conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de mémoire (amnésie) et des fonctions cognitives :
 - Aphasie : perte du langage
 - Apraxie : perte de la stratégie des mouvements
 - Agnosie : perte de la reconnaissance visuelle
- Une préoccupation majeure de santé publique
 - Incidence 300 000 à 500 000 en France
 - Vieillesse de la population
 - Prévalence : 5% des plus de 65 ans, 20% des plus de 80 ans
 - 1/2 en ALD, 1/3 non déclarés

Physiopathologie :

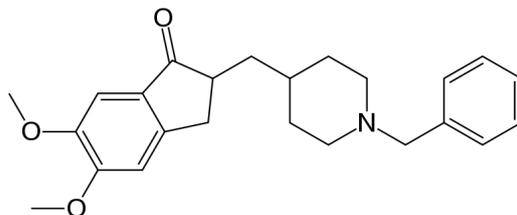
- Etiologie
 - La maladie résulte de 2 types de lésions dans le cerveau maintenant bien caractérisées
 - Plaques séniles : dépôts anormaux entre les neurones d'une protéine, beta amyloïde, fragment d'une protéine de membrane (APP *Amyloid Precursor Protein*, par action des alpha et gamma sécrétases) donc destruction des neurones avoisinants
 - Dégénérescence neurofibrillaire : accumulation de filaments anormaux constitués de protéines tau hyperphosphorylées donc interruption du flux ou du transport axonal (mort neuronale) et donc perte de mémoire et démence.

Prise en charge thérapeutique

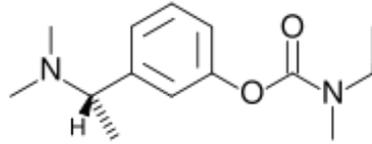
Les traitements actuels :

Pas de traitement curatif !!

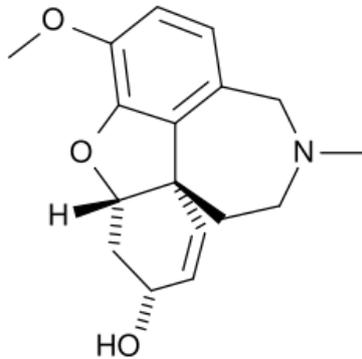
- Inhibiteur de l'AchE : limite le manque d'Ach dans le cerveau :
 - Donépézil (Aricept®)



- Rivastigmine (EXELON®)



- Galantamine (Reminyl®)



- Antagoniste non compétitif du récepteur au NMDA
 - Memantine (EBIXA®)

I. Les inhibiteurs de l'AchE

a. Origine de la maladie d'Alzheimer

- Perte de l'activité cholinergique :
 - Baisse de la densité des récepteurs nicotiques à l'Ach
 - Baisse de la production d'Ach (activité choline-acétyltransférase)
 - Augmentation des enzymes lysant l'Ach
 - Approche thérapeutique : rétablissement du taux d'Ach
- b. L'acétylcholinestérase
- Ach : NM de localisation centrale et périphérique
- Dégradation par 2 cholinestérases
 - AchE : SNC
 - Butyrique Cholinestérases : SNP
- Inhibiteurs centraux, sélectifs, ±compétitifs et réversibles

c. Donépézil ARICEPT®

- Pipéridine
- 2^{ème} arrivé sur le marché après Tacrine (COGNEX retiré)
- Reste référence
- Inhibiteur non compétitif, réversible
- Affinité AchE/BuchE = 500 à 1000
- Cp 5-10 mg
- Instauration progressive du traitement

- EI particulier : insomnie : décaler l'heure de prise en fin d'après-midi au lieu du coucher.

d. Rivastigmine EXELON®

- Commercialisé après l'ARICEPT
- Carbamate comme d'autres inhibiteurs de cholinestérasés (physostigmine/insecticides)
- Inhibiteur compétitif pseudo-irréversible
- Affinité AchE = BChE
- Gélules 1,5-3-4,5-6mg, sol buv, patch
- Instauration du traitement progressive sauf pour patch

e. Galantamine REMINYL®

- Alcaloïde
- Activité :
 - Inhibition sélective de l'AchE
 - Modulation allostérique des récepteurs nicotiques (nAChR)
- Historique :
 - 1950 : découverte de la galantamine du perce-neige
 - 1961 : utilisation dans les douleurs nerveuses
 - 1990 : confirmation de l'inhibition de l'AchE. Etudes et essais cliniques dans la MA
 - 2001 : mise sur le marché de Réminyl en France.

Effets indésirables des inhibiteurs de l'AchE

- EI Cholinergiques :
 - Nausées, diarrhées
 - Bronchites asthmatiformes
 - Bradycardie
 - Douleurs musculaires, crampes
 - Tremblements
- Pour limiter ces effets on peut fractionner les doses et prendre pendant les repas (surtout pour rivastigmine et galantamine)

II. Antagoniste du récepteur au NMDA

a. Historique

1963 : premières synthèses du 1,3-diméthyl-5-aminoadamantane.

- Analogue lipophile de l'adamantane
- Architecture compacte et hautement symétrique

1964 : Amantadine anti-virale (grippe)

- Observations cliniques : activité secondaire sur le cerveau des personnes âgées

1972 : traitement de la maladie de Parkinson

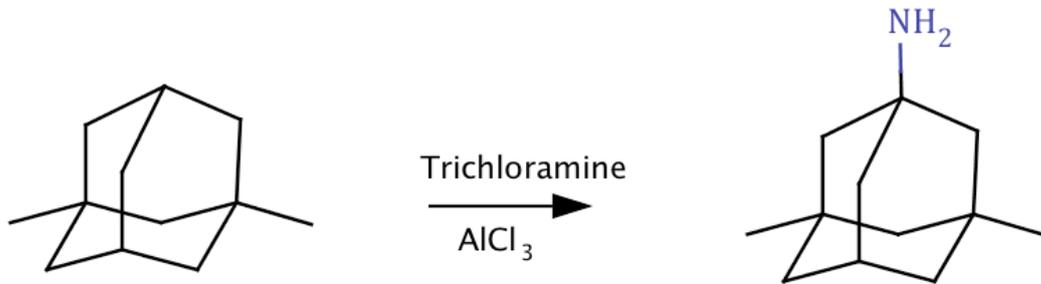
1970s : Etudes sur la Mémantine

1989 : les antagonistes du récepteur NMDA (N-méthyl-D-aspartate) facilitent l'apprentissage

1995 : Mémantine comme agent thérapeutique potentiel de la maladie d'Alzheimer

2002 : Mémantine approuvée en Europe pour le traitement de la maladie d'Alzheimer modérée à sévère : EBIXA cp 10mg, sol buv, 3 paliers (instauration du traitement progressive)

b. Synthèse de la Mémantine



c. Influence du glutamate

- Peptide Abeta 1-42 s'accumule : [Glu] augmente dans la fente synaptique (déséquilibre libération/capture)
- Excitotoxicité : Glu agoniste du récepteur NMDA, néfaste si trop grande quantité (saturation)
- Hyperactivation du récepteur
- Récepteur canal bloqué ouvert plus de fermeture, par Mg^{2+}
- Mémantine se fixe sur le site de fixation du Mg^{2+} (non compétitif avec le Glu) rebloque le récepteur
- Fixation uniquement si récepteur préactivé (ouvert) et donc uniquement si pathologie

d. Le récepteur NMDA

- Récepteur canal
- Haute perméabilité vis à vis du Calcium (accumulation intracellulaire)
- Canal bloqué ouvert par Magnésium très fortement voltage dépendant

e. Effets indésirables

- Insomnies
- Vertiges
- Maux de tête
- Hallucinations
- Surveiller la fonction rénale

f. Interactions médicamenteuses

- Agonistes dopaminergiques
- Anticholinergiques

III. RPDO (pour les 4)

- Prescription initiale annuelle réservées : neurologie, psychiatrie, gériatrie
- Renouvellement par tout prescripteur
- Prescription initiale à présenter au pharmacien à chaque renouvellement

IV. Le traitement symptomatique

- ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) contre tristesse, irritabilité, anxiété, hostilité, idées délirantes...
- Antipsychotiques atypiques contre l'agitation, l'agressivité, les hallucinations, idées délirantes...
- Antiépileptiques thymorégulateurs contre l'agitation, l'irritabilité et l'hostilité...

Conclusion :

- Problème : évaluation de l'efficacité du traitement...
- Traitements symptomatiques qui n'arrête pas la maladie
 - L'AchE : sur les formes légères et modérément sévères
 - Inhibiteur du récepteur NMDA ; formes modérées à sévères
- Ne pas oublier : prise en charge non médicamenteuse (stimulation cognitive, rééducation orthophonique et psychomotrice...) aide à la personne et soutien aux familles.