

## *Pharmacologie de la maladie d'Alzheimer*

Elle est connue depuis Aloïs Alzheimer a découvert des dégénérescences très particulières au niveau du cerveau chez une patiente qui est décédée très jeune (53 ans) → plaques séniles. Elle avait des troubles de la mémoire, hallucination et troubles de l'orientation.

Diagnostic avec certitude uniquement post mortem.

Prévalence : nombre de cas donné à un moment donné dans un lieu donné. Pour cette maladie, la prévalence et l'incidence sont constantes.

Prévalence de démence supérieure chez la femme que chez l'homme et aussi plus l'âge est élevé.

Facteurs de risques : C'est une pathologie multifactorielle et qui implique très probablement des facteurs génétiques, individuels et environnementaux. Le premier est l'âge que cela soit pour la femme ou pour l'homme. Le sexe féminin donne un accroissement de 1 à 2x du facteur risque : différentes hypothèses :

- Différences d'espérances de vie ou plus de résistance à la dégénérescence.
- Différences biologique et hormonales et notamment la diminution des hormones oestrogéniques chez la femme après la ménopause.

Si parents atteints, risque X3 et si les 2 atteint x 7 (dus aux prédispositions génétiques).

Il y a des formes familiales (10% des cas et sont rares), des apparitions spontanées mais avec des prédispositions génétiques et notamment avec  $\epsilon 4$  de apoE (glycoprotéines qu'on a sur les particules LDL), elle a 4 allèles et lorsque  $\epsilon \epsilon 4$  → risque x3 et si  $\epsilon 4 \epsilon 4$  – risque x15). Surement due au transport du cholestérol, phénomènes d'oxydation.

PS1 et PS2 peptide Aminoïde  $A\beta_{1-42}$ .

Un faible niveau d'éducation peu entrainer une diminution de réserve cognitive ce qui ne permet pas de retarder la propagation de la maladie. Cela peut être due a des biais méthodologiques, car test à faire lorsque dépistage et plus simple lorsque haut niveau éducation ou alors parce que plus fort capital synaptique.

Les facteurs de risques vasculaires et notamment l'hypertension artérielle peuvent entrainer des dommages cérébraux qui pourront provoquer le développement de la maladie d'Alzheimer, les médicaments pour cette pathologie préviennent notamment d'Alzheimer. Il y a aussi l'hypercholestérolémie qui par stress oxydative au niveau neuronal entraine la dégénérescence. Pour le diabète aussi augmentation de 1,9x. Le tabagisme x2,3.

Corrélation entre la dépression et cette maladie.

Pour les traumatismes crâniens, l'augmentation du risque est controversée.

Les personnes mariées ont moins de risques d'avoir la maladie d'Alzheimer. Les personnes célibataires ont un risque accru de 60%.

Les facteurs promoteurs de la maladie d'Alzheimer :

Un traitement hormonal substitutif devra être instauré à la fin de la ménopause et peut diminuer le risque de 29%. Aucune institution en France ne recommande ce traitement pour cette maladie.

Les AINS = anti-inflammatoires non stéroïdiens donne moins de risque de démence que les personnes non traitées.

La consommation de vin (polyphénol) diminue la risque de 0,72.

La pratique du sport et l'activité de loisirs sont bon pour réduire le risque notamment car développement des capacité cardiovasculaires donc moins de maladies cardiaques, etc.

Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer :

Les plaques amyloïdes/ séniles sont localisées au niveau des terminaisons neuronales. Les dégénérescences neurofibrillaires correspondent à la phosphorylation/agrégation de protéines tau au niveau du corps cellulaire et de l'axone.

2 voies de dégradation de la protéines App au niveau des membranes pré-synaptiques des neurones cholinergiques, la première voie = non amyloïdogénique = voie physiologique, la seconde voie est la voir amyloïdogénique qui conduit à la formation de  $A\beta_{1-42}$  → voie pathologique (une  $\beta$ -sécrétase (au lieux d' $\alpha$ -sécrétase) coupe l'App au début du domaine  $A\beta$  (au lieux de dans le domaine) et va libérer

un fragment  $\beta$ s-App (au lieu de  $\alpha$ s-App) et un autre peptide  $\beta$ -CTF (au lieu de  $\alpha$ -CTF), puis la  $\gamma$ -sécrétase va libérer le fragment  $A\beta_{1-42}$  et qui est pathogénique).

CTF : C-terminal fragment

App : Amyloïd precursor protein, retrouvée au niveau de la synapse et joue un rôle dans la plasticité neuronal et la neurotransmission.

On retrouve les plaques dans la totalité du cerveau et notamment au niveau de la substance grise du cortex cérébrale. Très peu en domaine occipital et pariétal.

Les dégénérescences neurofibrillaires (Tangles en anglais) se forment au niveau de l'axone avec les microtubules de l'axone. La protéine Tau joue un rôle physiologique dans la stabilisation des MT, dans la situation pathologique, il y a clivage de la protéine Tau par des caspases sur le résidu 421 (enzymes pro apoptotiques), une fois clivée, elle va prendre une conformation MC1 avec un repliement et va pouvoir s'agréger avec d'autres Tau clivée ou natives. Les MAP kinases vont hyperphosphoryler les protéines tau et détachement de ces protéines Tau  $\rightarrow$  désorganisation des MT et donc désorganisation du transport axonal et les protéines Tau vont s'agréger pour former des filaments en paire hélicoïdale. Sur une coupe de cerveau on peut voir des formes triangulaires qui correspondent à ce phénomène. Elles ne sont que localisées au niveau de l'hippocampe et évoluent ensuite à tout le cortex associatif (zone occipitale et aire frontale motrice épargnées).

Les plaques amyloïdes  $\beta$  entraîne la formation des caspases qui entraîne la dégénérescence neurofibrillaire.

On a aussi une atrophie corticale chez les patients atteints de la maladie  $\rightarrow$  diminution de taille et poids du cerveau de 8 à 10% en 10ans (2 ans chez les sains). C'est la neurotransmission cholinergique qui est atteinte principalement au niveau de l'hippocampe, amygdales, cortex entorhinal.

3 médicaments sur 4 sont des inhibiteurs de l'acétyl choline estérase. Ils sont basés sur la théorie cholinergique de la maladie d'Alzheimer. Premièrement il y a déclin cognitif associé à une atteinte de la transmission cholinergique, secondairement les voies neuronales sont présentes dans l'hippocampe et elles jouent un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation (stade sévère, déficit cholinergique atteint 90%), troisièmement baisse des récepteurs nicotiques dans la maladie d'Alzheimer, quatrième, les médicaments anticholinergiques ont des effets délétères sur des fonctions cognitives (Ex : Biperidene utilisé pour Parkinson).

Signes cliniques :

Troubles cognitifs : mnésiques (mémoire) qui est la première alerte du patient, aphasique (difficulté dans le langage par appauvrissement et remplacement de mot par d'autres pour palier au déficit de mémoire  $\rightarrow$  troubles de compréhension  $\rightarrow$  mutisme), apraxiques (troubles dans l'exécution des mouvements, faibles au début et difficulté à faire des gestes du quotidien quand avancé), agnosiques (incapacité à reconnaître objets et personnes), visuo-spatiaux (désorientation spatiale), exécutifs (plus de capacité d'abstraction, d'anticipation, d'initiation/planification des tâches) et de jugement.

Il y a aussi des troubles psycho-comportementaux : agressivité, dépression, anxiété, hallucination, etc.

Il y a 3 phases dans la maladie :

Pré-clinique (10 à 25 sans sensation de déficit).

Pré-démentielle (c'est là que le patient se rend compte des troubles de la mémoire).

Phase démentielle (survie courte de 6 à 8 ans).

2 classes de médicaments : inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les antagonistes du récepteur NMDA du glutamate (Mémantine).

Première classe : Tacrine plus commercialisé. Le donepezil est une pipéridine, rivastigmine famille des carbamate et galantamine est un alcaloïde extrait de *Galanthus woronowii* (Perce-neiges – aussi trouvé dans les narcisses). AchE = acétylcholinestérase pour la zone centrale de la liaison synaptique et à la périphérie rôle assuré par la butyrylcholinestérase. Le donepezil est un inhibiteur sélectif de l'AchE et qui augmente l'activité de l' $\alpha$ -sécrétase (voie non amyloïdogénique). La rivastigmine établit une liaison covalente avec l'AchE par son groupement carbamate et va entraîner une liaison quasi irréversible avec l'AchE, mais elle n'est pas sélective de l'AchE, elle inhibe aussi la

butyrylcholinestérase. La galantamine est sélective de l'AchE et induit une modulation allostérique (fixe à un autre site du récepteur et va stimuler l'activité du récepteur) et positive des récepteurs nicotiques.

Echelle ADAS-cog = échelle qui évalue la mémoire, le langage, l'orientation spatiale et temporelle et la praxie (capacité gestuelle). Elle est quantifiée de 0 à 70 et l'augmentation du score correspond à une aggravation de l'état du patient.

Pour le Donépézil effet protecteur modeste et à court terme. 10% des patients voient un retardement de la diminution des troubles cognitifs et comportementaux.

Pour la rivastigmine effet modeste également.

Pour la galantamine protège mieux et plus longtemps mais c'est de toute façon un retardement de la maladie comme les deux autres.

Pour la seconde classe : Phénomène d'excitotoxicité dans la maladie d'Alzheimer qui aggrave la maladie. Les récepteurs du NMDA (N-méthyl-D-aspartate) ont une densité forte dans l'hippocampe, augmentation anormale du glutamate dans la maladie en réponse au  $A\beta_{1-42}$ . La mémantine peut se fixer dans le récepteur NMDA et des groupements méthyl de part et d'autres stabilise la molécule dans le pore du canal. C'est un antagonisme incompétitif (le canal doit être ouvert pour que l'inhibiteur puissent s'y lier et inhiber le canal), plus on augmente agoniste, plus le blocage est important. Echelle CIBI-Plus est une évaluation globale fonctionnelle du patient avec score entre 1 et 7 et l'augmentation du score = aggravation de l'état clinique du patient. L'effet du mémantine est très faible.

4 à 5 stratégies de traitements en cours de développement, le dimebon est un inhibiteur de l'AchE et BchE et bloque les récepteurs NMDA. Le PBT2 est une molécule qui s'oppose à l'agrégation du peptide  $A\beta_{1-42}$ , c'est un chélateur de cuivre et de zinc. Le Rember dérivé du bleu de méthylène, c'est un inhibiteur de l'agrégation de protéines tau des neurofibrilles. Enfin des vaccins ont été testé contre le peptide  $A\beta_{1-42}$  mais seulement 53% développait des anti-corps contre ce peptide mais ont induit une méningo-encéphalite chez 18 patients en stade 2 des essais. Ladostigil est un inhibiteur d'AchE et inhibiteur de monoamineoxydase de type B.

## *Pharmacologie de la maladie de Parkinson*

5 symptômes différents, celle qu'on parle généralement est la forme idiopathique (65% des cas). PSP 5% des cas, AMS 10% (apparaît dès 50 ans avec 9ans d'espérance de vie), DCB 1% (apparaît dès 60 ans en général) et DCLD (formation de corps de Lewy). Il y a aussi les syndromes parkinsoniens iatrogènes qui apparaissent par traitement neuroleptiques mais arrêt à la fin du traitement.

Tremblement de repos est distal (essentiellement les mains et pieds) de 1 à 2 cycles par secondes, il est unilatéral au départ et évolue en bilatéral et disparaît pendant le sommeil.

Bradykinésie = paresse à la déglutition et sécrétion salivaire excessive et lenteur à l'initiation des mouvements. Arrivé à l'akinésie.

Rigidité = tonus musculaire excessif, sensation de tuyau de plomb et lors de l'extension passive du bras, le patient à l'impression que son bras va céder par à-coups. TRAP = tremor, rigidity, akinesia, postural instability.

Voie tubéro-infundibulaire = tubero-hypophyséal pathway : caractérisé par des neurones dopaminergiques.

Voie mésocorticolimbique : distribution vers les structures corticales.

Voie nigrostriatale : 80 % des neurones dopaminergiques. Corps cellulaire dans substantia nigra (accumulation de neuromélanine) vers le striatum.