

Neuropharmacologie: 8: Démences (Alzheimer)

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



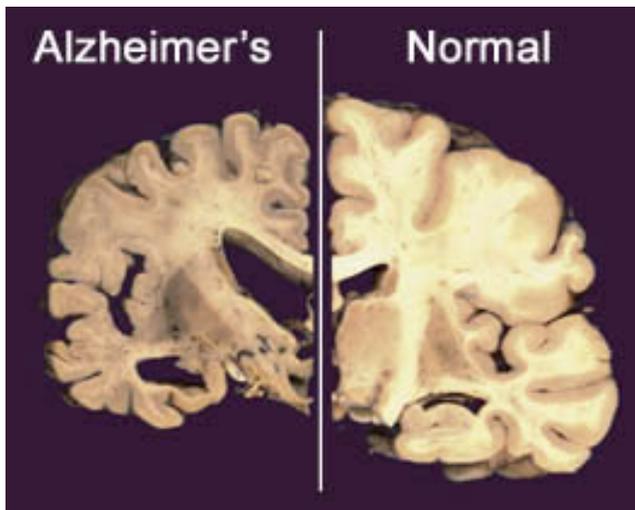
Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. E. Hermans



Démences - Alzheimer



Plus d'info :
Fiche de transparence du CBIP sur les
démences

http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_Dem.pdf

DEFINITION

- Maladie **neurodégénérative** (1907 par le Dr Alzheimer).
- Cause de 60% des démences (autres = tumeurs, traumatismes, infections, ...)
- **Critères DSM IV :**
 - Troubles de la mémoire
 - Un ou plusieurs troubles cognitifs (aphasie, apraxie, agnosie, trouble des fonctions exécutives).
 - Pas d'autres affections du SNC (dépression, schizophrénie), pas induits par une substance...
- Moins de 1% avant 65 ans, 5% jusque 75 ans, 16% jusque 85 ans, 33% après 85 ans

LE MMSE :

Mini-Mental State Examination

Déficit léger : 20 à 30

Déficit modéré : 10 à 19

Déficit sévère : 0 à 10

1. ORIENTATION TEMPS ET ESPACE (1 point par réponse exacte)

En quelle année sommes nous ?

Quelle saison ?

Quel mois ?

Quelle est la date ?

Quel est le jour de la semaine ?

Dans quelle ville sommes nous ?

Dans quel département ?

Dans quelle région ?

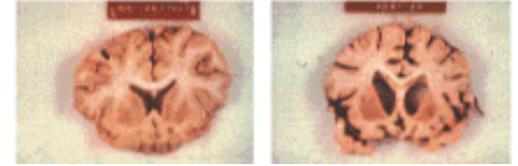
Quel est le nom de la rue ?

Quel est le nom de la pièce où nous sommes ?

SCORE (maximum 10)

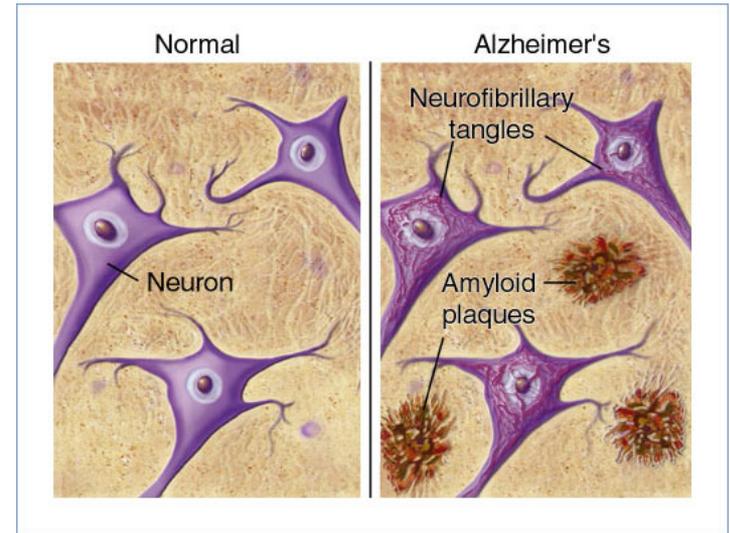
Neurobiologie :

- Dépôts (plaques) amyloïdes, particulièrement dans l'hippocampe et le cortex
- Dégénérescence neuro-fibrillaire intraneuronale
- Perte neuronale



Facteurs de risque

- Age
- Sexe féminin
- Terrain génétique (prédispositions)
- Traumatisme crânien
- Substances neurotoxiques (solvants, métaux lourds)
- Malnutrition
- facteurs psychosociaux



Approche thérapeutique : l'hypothèse **cholinergique**

- Atteinte précoce et intense du **système cholinergique** entraînant une **déficience** de la transmission cholinergique.
- But thérapeutique : renforcer cette transmission par **l'inhibition de l'activité enzymatique des cholinestérases** : acétylcholinestérase (SN et globules rouges) et butyrylcholinestérase (tissus périphériques, cœur, plasma,...)

(Physostigmine) (Tacrine) <u>Donépézil</u> <u>Rivastigmine</u> <u>Galantamine</u>	Inhibiteurs réversibles* de l'AchE. (et de la BChE.)
--	--

Note : Les inhibiteurs irréversibles sont des substances toxiques (parathion, malathion), utilisés comme insecticide (cfr traitement des pédiculoses en USAGE EXTERNE

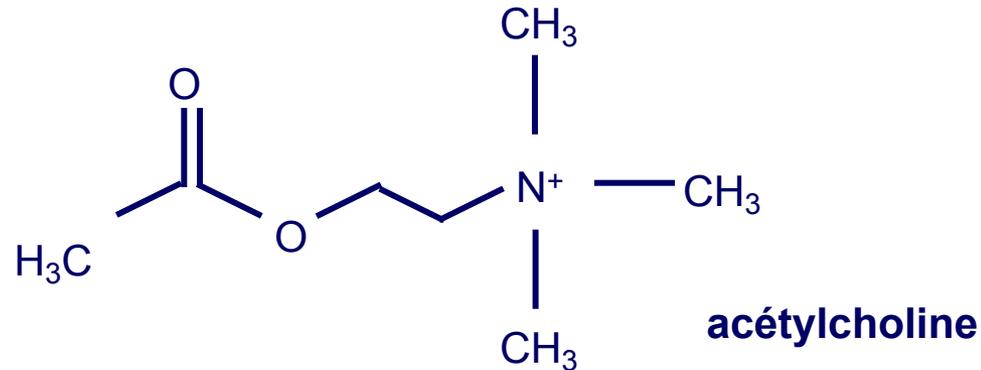


Les voies cholinergiques

- **L'acétylcholine est un neurotransmetteur largement répandu dans le SNC. Les neurones cholinergiques de l'encéphales se concentrent dans un nombre restreint de régions mais nombreuses projections.**
- **les principales voies cholinergiques principales sont :**
 - **Le noyau magnocellulaire qui projette vers le cerveau antérieur (cortex) CH4 → cfr. maladie d'Alzheimer**
 - **Le noyau septo-hippocampe (mémoire)**
 - **interneurones (corpus striatum cfr. maladies de Huntington et de parkinson)**

L'acétylcholine intervient dans de nombreuses fonctions cérébrales comme la motricité, la mémoire, l'attention, l'anxiété, ..

Catabolisme de l'acétylcholine



*Fente synaptique
Membrane cellulaire
externe*

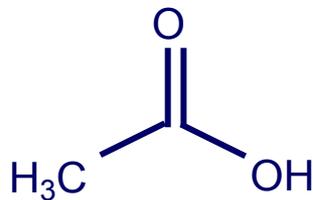
Acétylcholinestérase

*Plasmatiques ou
tissulaires*

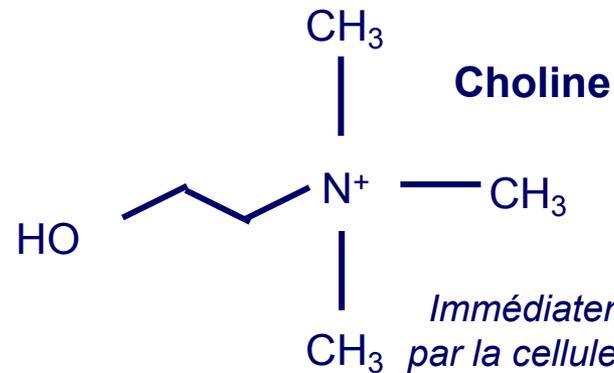
Cholinestérases



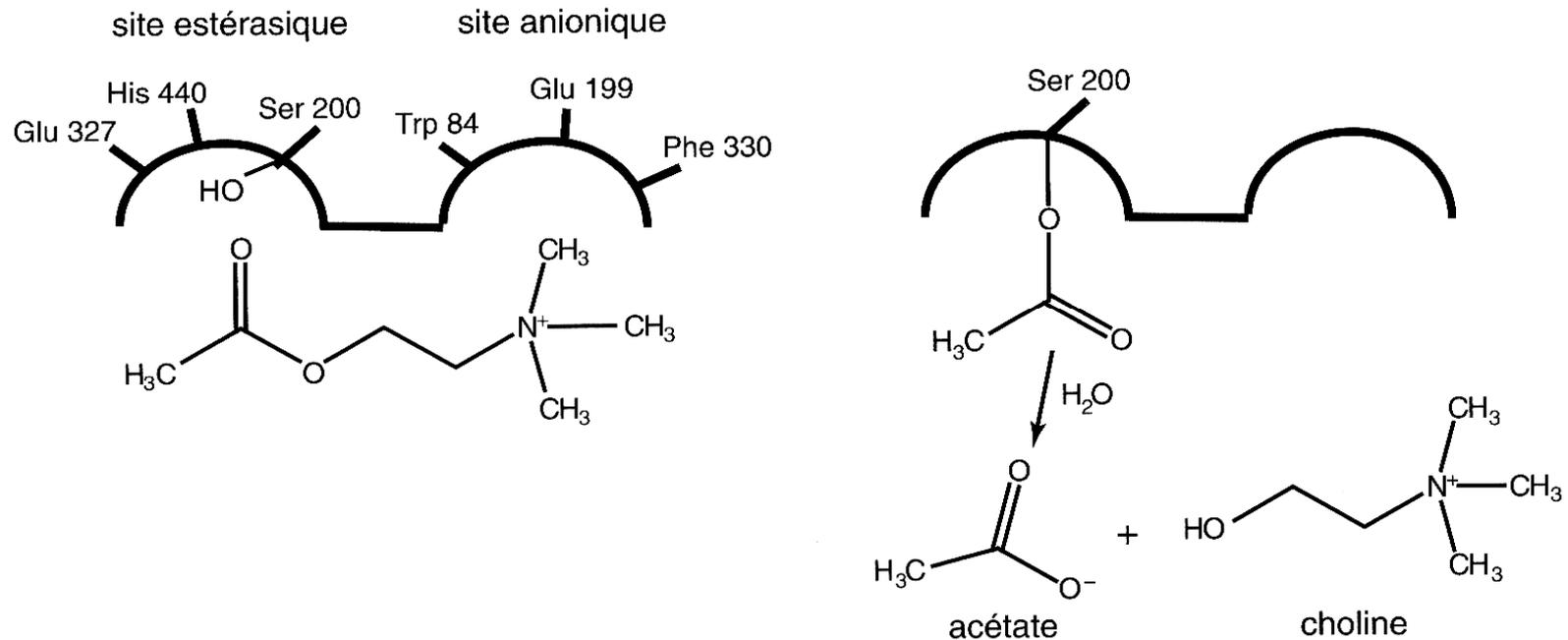
Acide acétique



+



Acétylcholinestérases



2 domaines:

- Site anionique (interaction avec l'ammonium quaternaire)
→ fixe la molécule
- Site estérasique (interaction avec la liaison ester)
→ fixe le carbonyle et permet la scission, suivie d'une hydrolyse

Le premier inhibiteur : la Physostigmine (Esérine)



Physostigmine (Esérine) : alcaloïde naturel issu de la fève de Calabar

Parasympathomimétique indirect, passe la BHE, et entraîne des **effets périphériques et centraux**

- induit péristaltisme digestif
- Bronchoconstriction
- Contractions uretères
- Bradycardie

Pas par voie orale ! Demi-vie très courte, quelques tentatives d'usage dans le traitement des démences par injections, par administration transdermiques...

Utilisable en usage externe dans le traitement du glaucome (en Belgique, plutôt un agoniste direct comme la pilocarpine)

Les inhibiteurs de Cholinestérase(s)

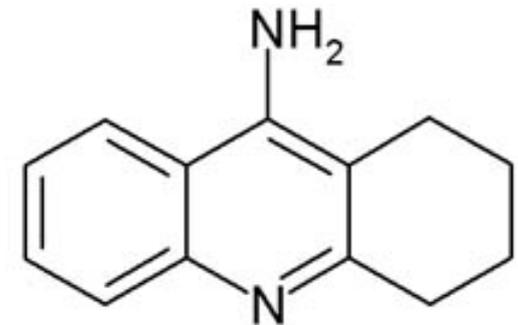
Ralentissement de la progression de la démence
(retarder le placement en institution spécialisées)

L'efficacité des inhibiteurs de cholinestérase(s) est très variable d'un individu à l'autre (Rôle de l'ApoE? : patients porteurs de l'ApoE2 et de l'ApoE3 répondent mieux que les patients ApoE4)

Réévaluation de l'efficacité après 4-6 semaines pour évaluer l'intérêt de poursuivre

La TACRINE (1994)

- Inhibiteur réversible de l'**acétylcholinestérase** ET de la **butyrylcholinestérase**.
- Efficacité modeste (20-40% des patients)
- 4 prises quotidiennes : posologie 120/160 mg/j en 4 prises
- Toxicité hépatique (réversible) fréquente
- Effets secondaires cholinergiques fréquents : Nausées, diarrhées, crampes abdominales. Posologie difficile.



Guère plus disponible en Belgique



Les inhibiteurs de Cholinesterase(s)

Efficacité semblable
Bénéfice : 1 à 2 ans...

Donépézil

(Aricept®)

- Inhibe AchE
- Réversible
- Demi vie longue (70h)
- 10 mg/j en une seule prise

Galantamine

(Reminyl®)

Perce-neige



- Inhibe AchE
- Réversible
- + Agoniste des récepteurs nicotiques
- 16 à 24 mg/j en deux prises. Note : aussi capsules libération prolongée, 1 prise!

Rivastigmine

(Exelon®)

- Inhibe AchE & BChE
- Partiellement irréversible = action prolongée
- 12 mg/j en deux prises. Note : aussi transdermique ou caps lib prolongée, 1 prise



Troubles digestifs : nausée, vomissements, diarrhées, anorexie, perte de poids

Effets cardiaques : hypotension, syncope, bradycardie

Pas de toxicité hépatique (cfr Tacrine)

Contre-indications : asthme (bronchoconstricteurs), troubles du rythme cardiaque, antécédents d'ulcères gastro-duodénaux

Interactions ! : antipsychotiques, anticholinergiques, bradycardisant (Beta bloquants)

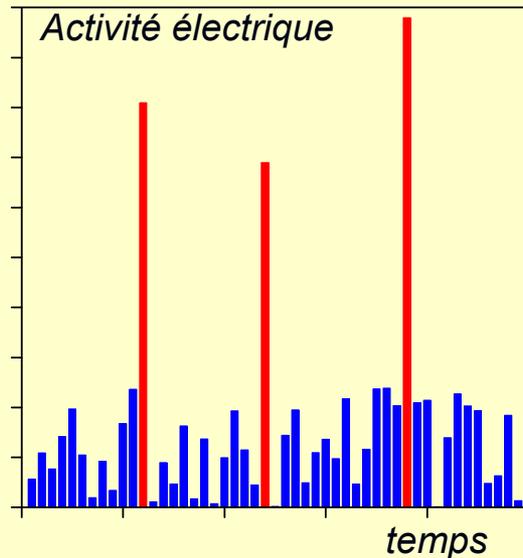
(New) : la mémantine



- Apparentée à l'amantadine (anti-parkinsonien)
- Faible (!) antagoniste non-compétitif du récepteur au glutamate (NMDA)
- Stabilise la transmission excitatrice glutamatergique
- Formes modérée et sévères de démences
- effets indésirables : hallucinations, confusion, vertiges, céphalées et fatigue
- Interaction : exacerbation effets anticholinergiques si association avec inhibiteurs cholinestérases.

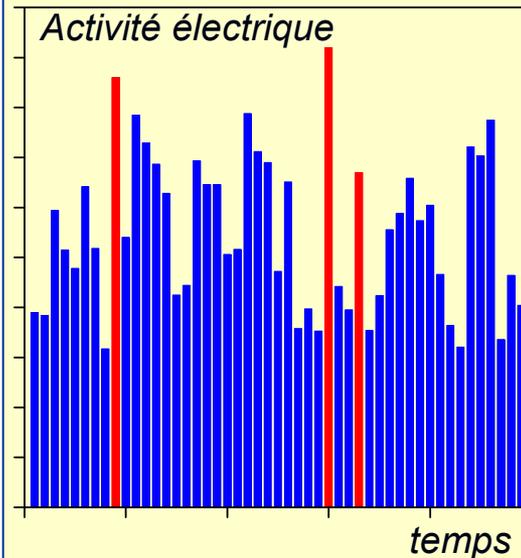
A. Individu sain

- En l'absence de signal spécifique, la concentration synaptique de glutamate est faible et l'activité électrique de base est discrète.
- Les décharges excitatrices nerveuses produisent des réponses physiologiques qui se distinguent clairement du reste du signal.



B. Maladie d'Alzheimer

- Une concentration excessive en glutamate synaptique est non seulement neurotoxique, mais est également à l'origine d'une activité électrique de base élevée.
- Les décharges excitatrices nerveuses produisent des réponses physiologiques qui se distinguent difficilement du reste du signal.



C. Effet de la mémantine

- Grâce à son activité *antagoniste* des récepteurs du glutamate (récepteurs NMDA), la mémantine réduit l'activité électrique de base.
- Étant donné son affinité modérée pour ces récepteurs, la mémantine ne bloque cependant pas les réponses physiologiques au glutamate.

