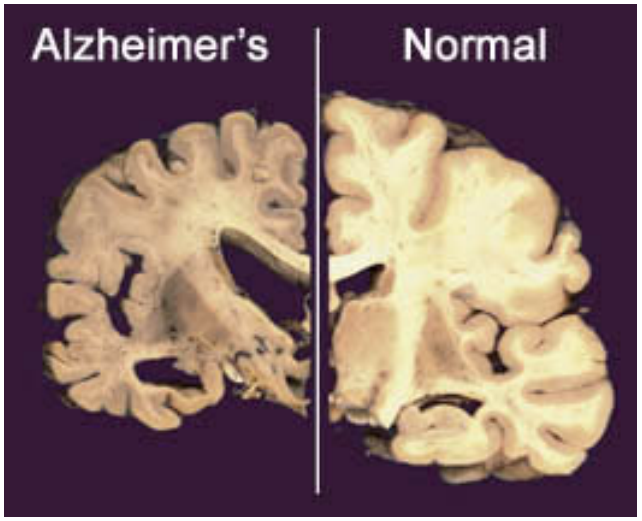
Pharmacologie du système nerveux

<u>Annexe (2)</u>

Démences - Alzheimer



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

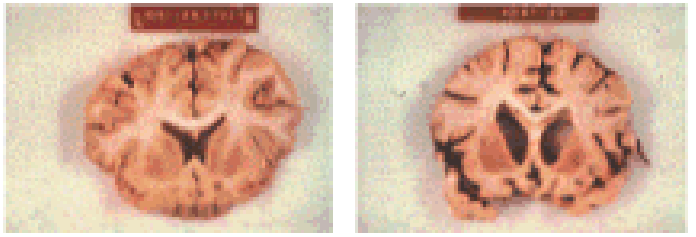
Déficit léger : 20 à 30

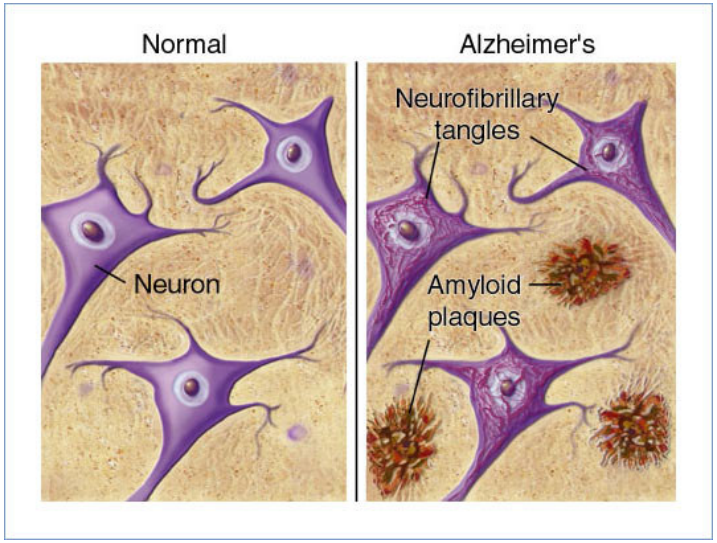
Déficit modéré : 10 à 19

Déficit sévère : 0 à 10

Neurobiologie :

- Dépots (plaques) amyloides,particulièrement dans l'hippocampe et le cortex
- Dégénerescence neuro-fibrillaire intraneuronale
- Perte neuronale





Maladie d'alzheimer : facteurs de risque

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

Approche thérapeutique : l'hypothèse cholinergique

- Mise en évidence d'une 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 : acetylcholinestérase (SN et globules rouges) et butyrylcholinestérase (tissus périphériques, cœur, plasma,…)

(Physostigmine)
(Tacrine)
Donepezil
Rivastigmine
Galantamine

} 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***

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 Cholinesterase

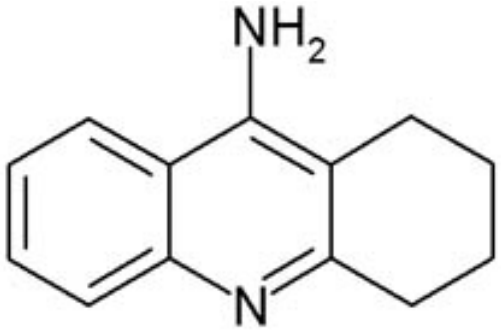
Ralentissement de la progression de la démence
(retarder le placement en institution spécialisées)

L'efficacité des inhibiteurs de cholinesterase 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'acétylcholinesterase ET de la butyrylcholinesterase.
- Efficacité modeste (20-40% des patients)
- 4 prises quotidiennes : posologie 120/160 mg/j en 4 prises
- Toxicite hépatique (réversible) fréquente
- Effets secondaires cholinergiques fréquents : Nausées, diarrhées, crampes abdominales. Posologie difficile.



Plus disponible en Belgique

Les inhibiteurs de Cholinesterase(s)

Efficacité semblable
Bénéfice : 1 à 2 ans…

Donepezil
(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 nicotiniques
- 16 à 24 mg/j en deux prises

Rivastigmine
(Exelon®)

- Inhibe AchE & BChE
- Partiellement irréversible = action prolongée
- 12 mg/j en deux prises

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 ! : anticholinergiques, bradycardisant (Beta bloquants)

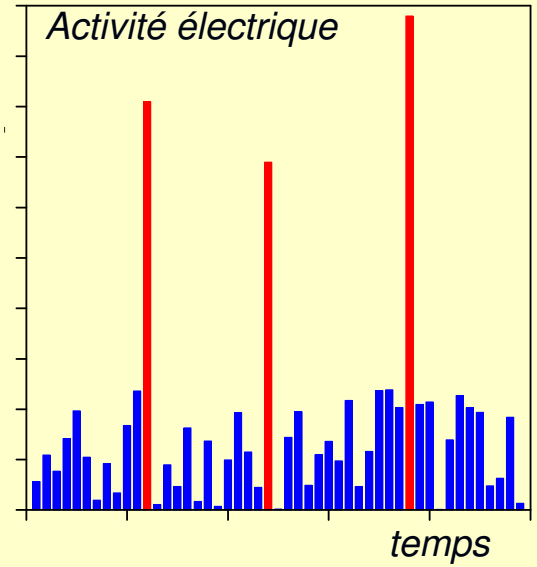
New : la mémantine

- Apparentée à l'amantadine (anti-parkinsonnien)
- 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

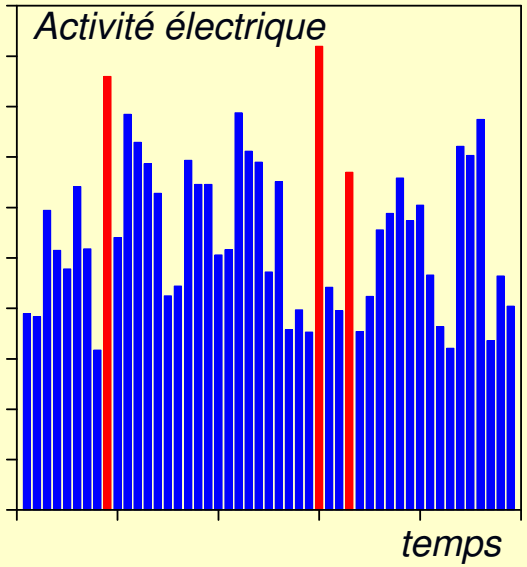
A. Individu sain

- 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.



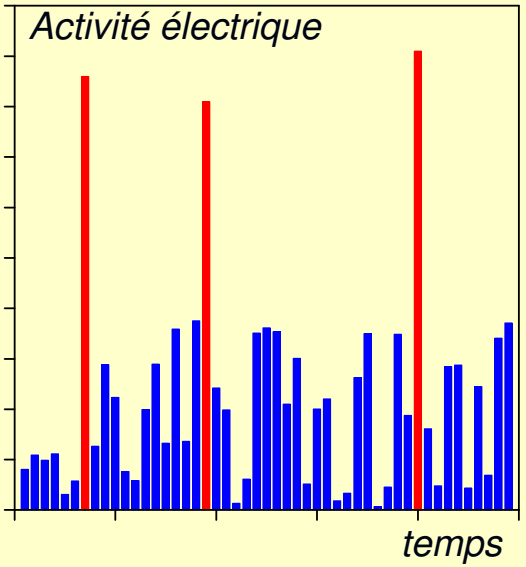
B. Maladie d'Alzheimer

- 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.



Les autres traitements …

Le piracétam

L’aspirine

Ginkgo biloba (extrait de -)