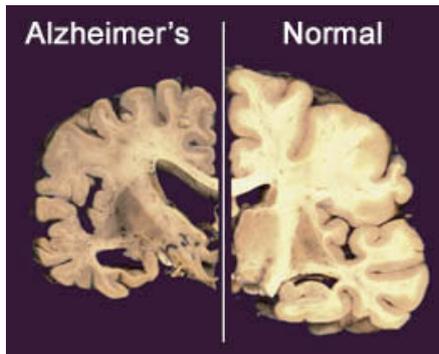




Annexe (2)

Démences - Alzheimer



Hermans FARM2129 - 227

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

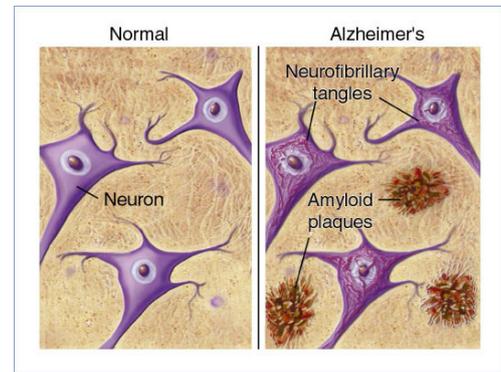
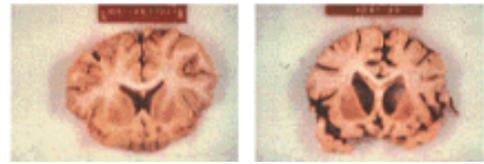
Déficit léger : 20 à 30

Déficit modéré : 10 à 19

Déficit sévère : 0 à 10

Neurobiologie :

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



Hermans FARM2129 - 229

Maladie d'alzheimer : facteurs de risque

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

Hermans FARM2129 - 230

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 : acétylcholinestérase (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*

Hermans FARM2129 - 232

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

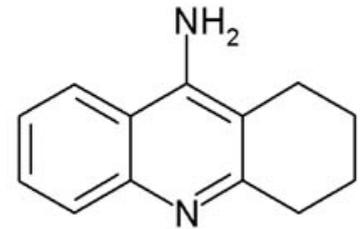
Ralentissement de la progression de la démence
(retarder le placement en institutions spécialisées)

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
- Toxicité hépatique (réversible) fréquente
- Effets secondaires cholinergiques fréquents : Nausées, diarrhées, crampes abdominales. Posologie difficile.



Plus disponible en Belgique

Hermans FARM2129 - 233

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

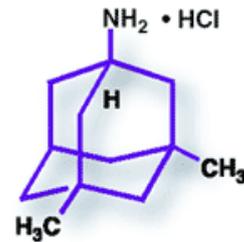
Pas de toxicité hépatique (cfr Tacrine)

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

Interactions ! : anticholinergiques, bradycardisant (Beta bloquants)

Hermans FARM2129 - 234

New : la mémantine



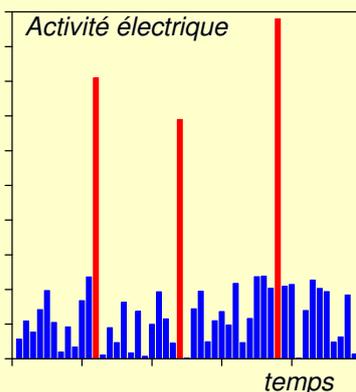
- Apparentée à l'amantadine (anti-parkinsonien)
 - Faible (!) antagoniste non-compétitif du récepteur au glutamate (NMDA)
 - Stabilise la transmission excitatrice glutamatergique
 - Formes modérée et sévères de démences
-
- effets indésirables : hallucinations, confusion, vertiges, céphalées et fatigue

Hermans FARM2129 - 235

A. Individu sain

En l'absence de signal spécifique, la concentration synaptique de glutamate est faible et l'activité électrique de base est discrète.

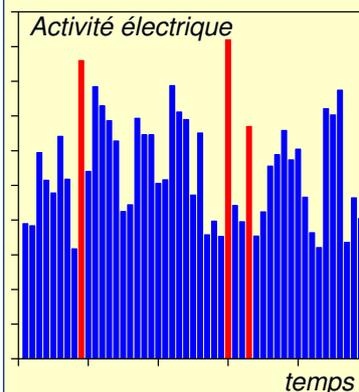
Les décharges excitatrices nerveuses produisent des réponses physiologiques qui se distinguent clairement du reste du signal.



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.

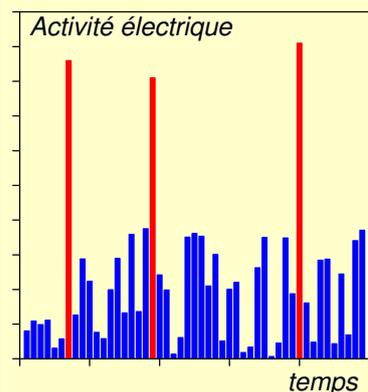
Les décharges excitatrices nerveuses produisent des réponses physiologiques qui se distinguent difficilement du reste du signal.



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.



Hermans FARM2129 - 236

Les autres traitements ...

Le piracétam

L'aspirine

Ginkgo biloba (extrait de -)