

LE MEDICAMENT ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

Hervé ALLAIN

Laboratoire de Pharmacologie Expérimentale et Clinique

Faculté de Médecine
Université de Rennes I
2, Av. du Pr Léon Bernard
CS 34317 - 35043 Rennes cedex – France

I – INTRODUCTION

II – OBJECTIFS DU TRAITEMENT

III – PHARMACOLOGIE CLINIQUE

IV – LES MEDICAMENTS

V – INDICATIONS

VI – PHARMACOVIGILANCE

VII – CONCLUSION

VIII - REFERENCES

LE MEDICAMENT ET LA MALADIE D'ALZHEIMER

I – INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative, décrite en 1907 par Aloïs Alzheimer, classée dans le groupe des démences. Sur le plan clinique, elle débute progressivement par des déficits cognitifs, et tout particulièrement des performances mnésiques, qui s'aggravent et s'enrichissent avec le temps. Sur le plan anatomo-pathologique l'hippocampe s'atrophie et des lésions histologiques sont considérées comme les stigmates de la maladie : les dépôts de substance bêta-amyloïde (A) et les dégénérescences neurofibrillaires (corrélées à l'évolution clinique), constitués de protéines tau hyperphosphorylées. A côté des agrégats protéiques, beaucoup d'autres anomalies ont été décrites notamment au niveau des neurotransmetteurs (le nombre des récepteurs cholinergiques nicotiques diminue), des canaux ioniques, du calcium intracellulaire, du métabolisme ... La connaissance de la physiopathologie de l'affection a fait un bond considérable durant ces cinq dernières années (épidémiologie, génétique, neurochimie ...). Le diagnostic, aujourd'hui fiable à 90 %, doit être porté précocement si possible au stade pré-démence d'où le concept, encore incertain, du déclin cognitif modéré ou de Mild Cognitive Impairment (MCI). Ceci s'explique par l'existence dorénavant d'une pharmacologie et d'une thérapeutique qui doit être instaurée dès le diagnostic porté.

II – OBJECTIFS DU TRAITEMENT

1. Les troubles cognitifs

La mémoire, l'attention, certaines fonctions exécutives sont aujourd'hui accessibles au médicament (voir sur le site : pharmacologie de la cognition). Les médicaments pourront corriger les déficits caractéristiques de la MA (effet symptomatique) ou, dans

le futur, en retarder la progression par impact direct sur les mécanismes physiopathologiques identifiés (effet physiopathologique) et expliquant ces déficits.

2. Les manifestations psycho-comportementales

L'évolution de la MA est souvent émaillée de phénomènes psychiatriques (anxiété, dépression, hallucinations, délire ...) et comportementaux (agitation, déambulation, agressivité ...) voire de troubles du couple veille/sommeil (inversion du rythme nyctéméral). Le médicament, essentiellement les psychotropes, visera à corriger cette symptomatologie.

3. La prévention

L'épidémiologie, surtout française, sous l'égide de l'Université de Bordeaux (enquête et cohorte PAQUID) a identifié les principaux facteurs de risque de la MA (détermination des *odds-ratio* ou OR). Ces données épidémiologiques n'ont pas été soumises au verdict de l'essai clinique (obtention d'une preuve de causalité) et en ce sens ne peuvent être préconisées de manière systématique. Seuls certains paramètres (curieusement à impact cardiovasculaire, dans une maladie dite neurodégénérative !) méritent considération : les oestrogènes, le tabagisme, le cholestérol, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (?), les allèles de l'apolipoprotéine E (4).

III – PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- Chaque molécule répondant à une hypothèse donnée (exemple : la théorie cholinergique ; la toxicité de l'A ...) suit le parcours usuel de la phase I à l'autorisation de mise sur la marché (AMM).
- Durant les phases précoces (I et II) les grandes questions sont : 1) la recherche de la dose optimale ; 2) la sécurité ; 3) l'obtention d'une preuve d'activité (effet symptomatique ; effet cytoprotecteur).
- Pour les médicaments visant à lutter contre la MA, les *bridging studies* sont obligatoires : ce sont des études chez le malade lui-même avec des objectifs identiques à ceux de la phase II a (recherche de la dose maximale tolérée ; profil de sécurité ; différence avec le volontaire sain).

- Les outils d'évaluation restent : 1) les batteries de tests psychométriques (en règle informatisée) ; 2) l'EEG continu avec analyse spectrale ; 3) la neuroimagerie (IRM fonctionnelle ; PET-SCAN ...).
- En phase III, l'essai comparatif utilise des échelles validées au niveau international appréciant les paramètres cognitifs (exemple de l'ADAS-cog), l'opinion globale du médecin et de la famille (CGI) et la vie de tous les jours (IADL) ; les signes psychocomportementaux peuvent être évalués par des échelles spécifiques (NPI). Les essais durent au moins 6 mois, en groupes parallèles ; les profils évolutifs sont comparés.

IV – LES MEDICAMENTS

1 – Généralités

Pour l'instant les produits ayant obtenu l'AMM sont tous des anticholinestérasiques (inhibiteurs de l'enzyme de dégradation de l'Acétylcholine du cerveau : I-AChE). Le premier produit commercialisé était la Tacrine (CognexTM) abandonné pour risque d'élévation des aminotransférases hépatiques. Pour l'instant encore, il n'y a pas d'essais publiés comparant les produits entre eux. Ces I-AchE peuvent être réversibles rapides (donepézil, galantamine), réversibles lents (rivastigmine ; l'effet persiste alors que l'inhibiteur a disparu) ou irréversibles (c'est ainsi qu'agissent les insecticides et les gaz de combat).

2 - Les produits

- Le donepézil (AriceptTM) est efficace à 5 mg/j ; la posologie de 10 mg/j en une prise est la dose optimale.
- La rivastigmine (ExelonTM) doit être progressivement instaurée pour atteindre 12 mg/j en deux prises.
- La galantamine (RémínylTM) doit également être instaurée de manière progressive pour atteindre 16 mg/j en 2 prises. Ce produit est également un modulateur allostérique des récepteurs nicotiniques centraux (voir sur le site : les récepteurs nicotiniques).

3 - Les médicaments sans AMM spécifique

De nombreux produits à impact très variés ont été évalués dans cette pathologie mais n'ont pas l'AMM. Nous citerons : 1) les antioxydants (vitamine E ou tocophérol ; la Sélégiline ou Déprényl, IMAO-B, utilisé dans la maladie de Parkinson) ; 2) les activateurs du métabolisme neuronal et les nootropes (dérivés du ginkgo-biloba, piracétam, huperzine, cérébrolysine ...).

Il est instructif de rappeler rapidement que certaines produits n'ont pas pu faire la preuve de leur efficacité et donc ont fait abandonner diverses pistes pharmacologiques (et donc autant d'hypothèses) : les oestrogènes, les anti-Cox2, l'hydroxychloroquine ...

4 - Le futur

Le verdict des essais cliniques est attendu pour l'immunisation anti-A (« vaccination »), les agonistes des récepteurs nicotiniques, les modulateurs des récepteurs au glutamate (NMDA) comme la mémantine (AMPA), le clioquinol (chélateur du cuivre et du fer empêchant l'oxydation des métalloprotéines telle la A), les hypocholestérolémiantes (statines), les inhibiteurs des secrétases (,) ... La lecture des travaux en cours, donc le futur thérapeutique, illustre la diversité des pistes de recherche dans la MA.

V – LES INDICATIONS

- Les 3 I-AChE doivent être prescrits dès que le diagnostic de MA est porté et que la sévérité (jugée par exemple sur le MMS ou minimal state, échelle de 0 à 30) est légère ou modérée. Aucun argument ne justifie un arrêt du traitement en cours voire le *switch* d'un médicament à l'autre. Ces médicaments améliorent les signes de la MA, les activités quotidiennes et retardent la mise en institution de quelques mois.
- Les psychotropes seront à utiliser avec précaution et pour une durée limitée chaque fois que des troubles psychocomportementaux apparaîtront. Le problème est qu'ils n'ont pas fait l'objet d'évaluation spécifique dans cette indication à l'exception, aujourd'hui, de deux antipsychotiques, le tiapride (doses inférieures à 300 mg/j) et

la risperdone (dose inférieure à 2 mg/j) dans l'agitation et l'agressivité. Le souci de la sécurité d'emploi dans tous les cas reste primordial (pharmacovigilance).

- Les cas dépistés tardivement (MMS < 10) font l'objet d'essais cliniques particuliers. Il en est de même du MCI : la galantamine est à l'étude dans cette indication ; le piribédil (Trivastal retard LP) a fait l'objet d'un essai positif.
- Pour le neurologue, le problème aujourd'hui est celui du traitement des autres démences (maladie à Corps de Léwy, démence Fronto-Temporale, démence sémantique, démence vasculaire, maladies à prions ...) sachant que ces chapitres sont activement travaillés en recherche clinique.

V – LA PHARMACOVIGILANCE

Les 3 I-AchE sont en général bien tolérés même si des effets indésirables de type A sont classiques, en rapport avec l'augmentation des concentrations d'Acétylcholine en central et en périphérique.

Cauchemars et parfois agitation modérée sont rares mais existent.

Nausées, ballonnements digestifs, diarrhées sont classiques.

La diminution de la vitesse de conduction cardiaque et l'augmentation de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire restent une préoccupation (risque de syncopes).

Le constat d'effets de type B conduit en général à l'abandon des produits (exemple des syndromes myasthéniformes avec un I-AchE irréversible, le métrifonate, inhibiteurs des sécrétases et leucémies par impact sur le système NOTCH).

L'impact des produits sur les cytochromes hépatiques P450 (donepézil, galantamine) est à connaître car possible source d'interactions médicamenteuses ;

VI – CONCLUSION

Le médicament reste aujourd'hui un élément clé dans la prise en charge de la MA. Son impact bénéfique peut se juger dans la vie de tous les jours. Les données les plus récentes de la biologie trouvent enfin leur prolongement dans la pharmacologie qui n'en est qu'à ses balbutiements.

REFERENCES

ALLAIN H, BENTUE-FERRER D

Le futur thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. In : les nouveaux défis de la maladie d'Alzheimer. Interligne/Médigone 2002 (In Press).

ALLAIN H, BENTUE-FERRER D, BELLIARD S, REYMANN JM, DJEMAI M, MERIENNE M

Le déclin cognitif modéré ou le Mild Cognitive Impairment (MCI) : perspectives thérapeutiques

Revue Neurologique 2001 (In Press)

ALLAIN H, TRIBUT O, REYMANN JM, POLARD E, BENTUE-FERRER D

Perspectives médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer

Annales de Médecine Interne (Paris) 2001 (In Press)

BENTUE-FERRER D, MICHEL BF, REYMANN JM, ALLAIN H

Les médicaments face à la maladie d'Alzheimer

Revue de Gériatrie 2001 ; 26 : 511 – 522

ESLER W, WOLFE M

A portrait of Alzheimer secretases – New features and familiar face

Sciences 2001 ; 293 : 1449 - 1454

GOLDE TE, ECKMAN CB

Cholesterol modulation as an emerging strategy for the treatment of Alzheimer's disease

Drug Discovery Today 2001 ; 6 : 1049 - 1055

NAGARAJA D, JAYASHREE S

Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment

Am J Psychiatry 2001 ; 158 : 1517 – 1519

SCHUCK S, BENTUE-FERRER D, BEAUFILS C, POLARD C, BELLIARD S,
ALLAIN H

Effets indésirables et médicaments de la maladie d'Alzheimer

Thérapie 1999 ; 54 : 237 – 242

WISNIEWSKI T, SIGURDSSON EM, AUCOUTURIER P, FRANGLONE B

Conformation as therapeutic target in the prionoses and other neurodegenerative
conditions. In : Baker HF, ed. Molecular pathology of the prions. TOTOWA, NJ :

Human Press, 2001 : 223 - 226