

Licence Creative Common

Paternité-Pas d'Utilisation Commerciale-Partage des Conditions Initiales à l'Identique 2.0 France

Contrat complet :

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.0/fr/legalcode>

Vous êtes libres :

- de reproduire, distribuer et communiquer cette création au public
- de modifier cette création

Selon les conditions suivantes :

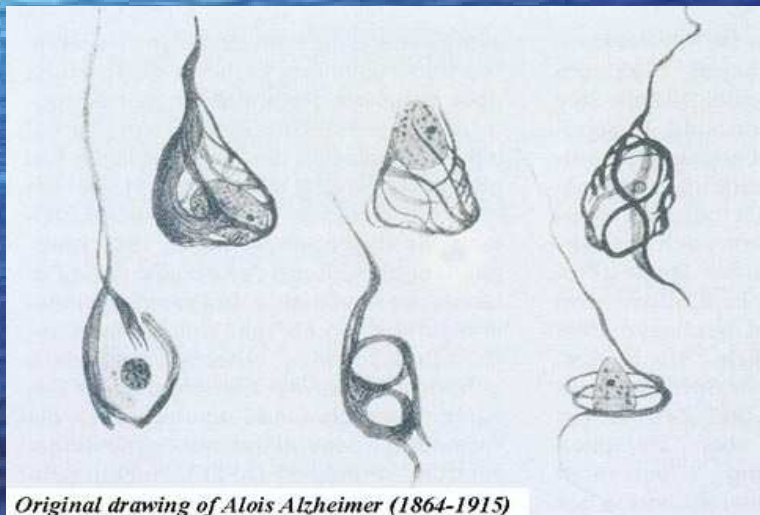
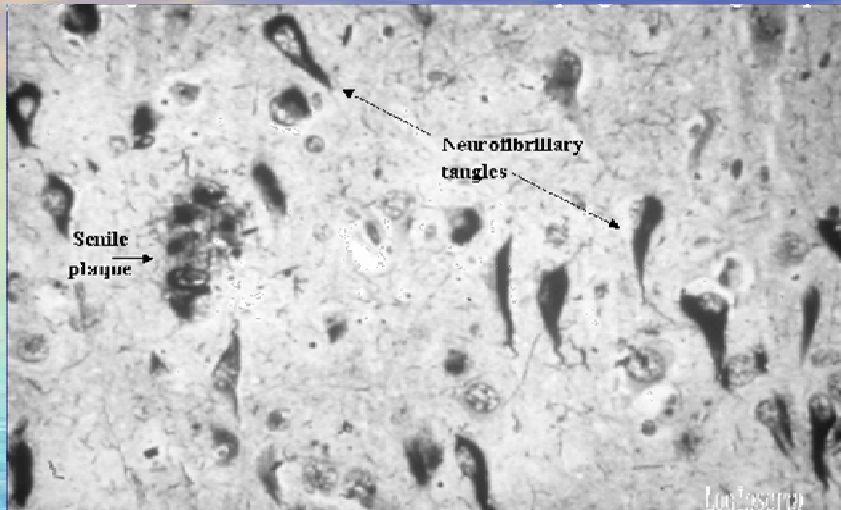
- Paternité. Vous devez citer le nom de l'auteur original de la manière indiquée par l'auteur de l'oeuvre ou le titulaire des droits qui vous confère cette autorisation (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'ils vous soutiennent ou approuvent votre utilisation de l'oeuvre).
- Pas d'Utilisation Commerciale. Vous n'avez pas le droit d'utiliser cette création à des fins commerciales.
- Partage des Conditions Initiales à l'Identique. Si vous modifiez, transformez ou adaptez cette création, vous n'avez le droit de distribuer la création qui en résulte que sous un contrat identique à celui-ci.
- A chaque réutilisation ou distribution de cette création, vous devez faire apparaître clairement au public les conditions contractuelles de sa mise à disposition.
- Chacune de ces conditions peut être levée si vous obtenez l'autorisation du titulaire des droits sur cette oeuvre.
- Rien dans ce contrat ne diminue ou ne restreint le droit moral de l'auteur ou des auteurs.

Maladie d'Alzheimer (MA)

Evolution actuelles dans le traitement de la MA

Valérie B. – Julien M.

Historique



- **1906** 1ère description par Aloïs Alzheimer
- Depuis 100 ans avancées dans la compréhension
 - ➔ conséquences thérapeutiques
 - **1993**: tacrine
 - **1997**: donépézil
 - **1998**: rivastigmine
 - **2001**: galantamine
 - **2002**: mémantine

Epidémiologie

Epidémiologie

- 1ère cause de démence en France
- 40 à 70% des syndromes démentiels
- France: environ 860 000 personnes atteintes de MA
- Aux USA, >5 millions → de 11 à 16 millions en 2050 !! → que des Alzheimer ? → coût annuel de 148 milliards \$
- Prévalence hautement âge-dépendante
- Etude de prévalence, de 65 à 95 ans , taux x 2 par tranche de 5 ans (de 5 à 10% jusqu'à 30 à 40%)

Epidémiologie

- France, incidence estimée à 225 000 nouveaux cas/an
- Femmes > hommes
- Etude PAQUID chez les > 75 ans :
 - 13,2% d'hommes MA
 - 25% de femmes
- Répercussions sociales et familiales considérables
- **Problème de santé publique**

Epidémiologie

- Probable augmentation prévisible **des formes sporadiques (92%)** (vieillesse de la population)
- **8% de formes héréditaires autosomiques dominantes, de survenue très précoce**, (mutations génétiques des chromosomes 21, 14 ou 1)
- Délai moyen de diagnostic : 5 ans
- Survie dépend de l'âge et variabilité individuelle
- Survie moyenne post-diagnostic :
 - pour sujet de 70 ans : 8 ans
 - pour sujet de 90 ans : 3 ans

Diagnostic (Δc)

- Diagnostic **probabiliste** → Δc différentiels !
- Clinique:
 - Début: troubles de la mémoire (test de mémoire)
 - Aux stades avancés, installation progressive de :
 - Troubles du jugement
 - Troubles de l'humeur
 - Troubles du comportement
 - Aphasie
 - Apraxie
 - Agnosie
- **Pas de marqueur spécifique de la MA** (même si quelques pistes sont explorées)
- Δc peut être étayé par examens complémentaires (IRM, scanner)
- Le Δc de certitude reste autopsique !

Physiopathologie

Physiopathologie

- Maladie neuro-dégénérative
- Atteinte **cognitive et comportementale** d'installation et d'aggravation progressives
- **Caractéristiques histologiques dans les régions associatives du cerveau**
 - Plaques séniles
 - Dégénérescence neurofibrillaire
 - Ensemble de processus histologiques → atrophie corticale (macroscopique)

Aspect macroscopique

Atrophie corticale

- Sujet sain → perte de masse cérébrale de 2%/ 10 ans
- MA → perte de 8 à 10% /10 ans
- Dilatation des ventricules cérébraux
- Dilatation des sillons corticaux
- Perte neuronale affectant le système cholinergique

Spécificité histologique: Les plaques séniles

- Dépôts **extracellulaires** de **substance amyloïde** sphérique (peptide appelé β -amyloïde: **peptide b-A4** ou Ab) de caractère insoluble et toxique
 - Etudes récentes montreraient que Ab 38-42 seraient associés aux pertes cognitives précoces de la maladie d'Alzheimer. **Ab₄₂ le plus neurotoxique.**
- **Clivage anormal** de glycoprotéine membranaire (**Amyloid Precursor Protein (APP)**) par **γ et β sécrétases**
- Amas amyloïdes entourés de prolongements dendritiques et de cellules gliales, preuves de **mort cellulaire**

Spécificité histologique :

Dégénérescence neurofibrillaire

- Situées à l'intérieur des neurones
- Echeveaux de filaments anormaux comprenant:
 - Forme **hyperphosphorylée de protéine tau**
 - Protéine tau qui normalement joue un rôle dans le **transport axonal**
- **Substance β amyloïde**: rôle indirect dans hyperphosphorylation de **protéine tau**, favorisé par Apo E4 alors que Apo E2 et E3 empêchent cette phosphorylation

Physiopathologie

Conséquences

- **Interruption de la neurotransmission normale** (cible des ttt sympto)
 - Blocage de la dégradation enzymatique par l'acétylcholinestérase (AChE), de l'acétylcholine (ACh) cérébrale (dont production diminue chez les MA) (donépézil, rivastigmine, galantamine)
 - Facilitation de l'action du glutamate (mémantine)
- **Dégénérescence neuronale** (traitements actuels inefficaces → pistes thérapeutiques)
- **Mort cellulaire** (inexorable, malgré traitement)

Physiopathologie

Conséquences

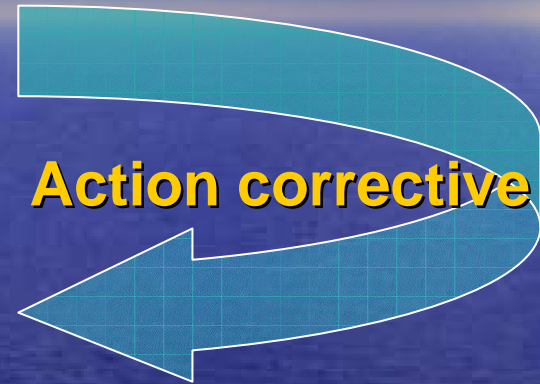
- Apparition de déficits en neurotransmetteurs:
 - Sérotoninergiques
 - Noradrénergiques
 - Et surtout cholinergiques
- Réduction significative de l'ACh dans les cortex :
 - Frontaux,
 - Temporaux,
 - Et pariétaux,
 - Mais surtout initialement dans l'**hippocampe** (régions fortement associées à la mémoire et aux fonctions cognitives)

Conséquences thérapeutiques

Importance des lésions
histologiques

Intensité des troubles cognitifs

proportionnels à la
perte cholinergique



Molécules inhibitrices des ChE cérébrales

- ✓ Donépézil (D)
- ✓ Rivastigmine (R)
- ✓ Galantamine (G)

Effet

**Augmentation des concentrations en ACh endogène
libérée par les terminaisons nerveuses présynaptiques**

Spécificités des cholinestérases : implications thérapeutiques

- Il existe deux types de ChE:
 - L'AChE → prédomine au niveau central
 - La butyrylcholinestérase → prédomine au niveau périphérique (à l'origine d'effets indésirables)
- Action **thérapeutique** des antiChE liée essentiellement à **l'inhibition de l'AChE au niveau central**

Conséquences thérapeutiques

- Différents antiChE: **pas la même sélectivité pour l'AChE**
 - La T n'était pas spécifique de l'AChE
 - D, R d'avantage spécifiques de l'AChE
- D et R: **pas la même sélectivité tissulaire pour le SNC**
 - R → grande sélectivité centrale, sélectivité régionale cérébrale vis-à-vis de l'hypocampe et du cortex
 - D aurait sélectivité tissulaire (études chez animal) (à même dose, inhibe AChE du cerveau de façon plus puissante que celle des intestins et du cœur)
 - T: inhibait de même manière AChE cérébrale et des tissus périphériques

Cofacteurs de MA

- **Facteurs favorables (neuroprotecteurs):**
 - Plasticité neuronale,
 - Réserve neuronale,
 - Vulnérabilité faible de l'hippocampe,
 - Facteurs génétiques favorables: apo E2,
 - Facteurs environnementaux favorables
- **Facteurs défavorables:**
 - Absence de facteurs trophiques des régions très touchées,
 - Poids du dysfonctionnement de l'APP,
 - Réaction inflammatoire locale entretenue par les cellules microgliales,
 - Stress oxydatif lié à la réaction inflammatoire,
 - Vulnérabilité génétique ou environnementale des cellules nerveuses,

Traitements actuels

Les traitements actuels

- Tacrine COGNEX[®] (retiré du marché en 2005 pour toxicité hépatique)
- Donépézil ARICEPT[®]
- Rivastigmine EXELON[®]
- Galantamine REMINYL[®]
- Mémantine EBIXA[®]

Les indications des différentes molécules

Médicaments	Stade	Léger	Modéré	Modérément sévère	Sévère
Donépézil (Aricept®) [1] <ul style="list-style-type: none"> Comprimés pelliculés à 5 ou 10 mg 		♦	♦	♦	
Galantamine (Réminyl® [1] et Réminyl LP®) <ul style="list-style-type: none"> Comprimés pelliculés à 8, 12 mg Solution buvable à 4mg/ml 		♦	♦	♦	
Rivastigmine (Exelon®) [1] <ul style="list-style-type: none"> Gélules à 1.5, 3, 4.5, 6 mg 		♦	♦	♦	
Mémantine (Ebixa®) [1] <ul style="list-style-type: none"> Comprimés pelliculés à 10 mg Solution buvable à 10mg/g 			♦	♦	♦

[1] Prescription médicale restreinte

Conditions de prescriptions

- Médicaments soumis à conditions de prescription particulières dans RCP
 - « *Surveillance particulière nécessaire pendant le traitement. La prescription initiale annuelle est réservée aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées en neurologie, en psychiatrie, aux médecins titulaires du DES complémentaires en gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifié en médecine générale titulaires de la capacité de gérontologie* »
 - « *Ne doit être administré que si un proche peut s'assurer de la prise du médicament par le patient* » → mesures thérapeutiques associées.

Mécanismes d'action comparés

Exelon[®] (rivastigmine)	Aricept[®] (donépézil)	Reminyl[®] (galantamine)	Ebixa[®] (mémantine)
AntiChE	AntiChE	AntiChE	Antagoniste voltage-dépendant, non compétitif, des récepteurs NMDA d'affinité modérée
Inhibiteur de l'AChE et de la butyrylChE, de type carbamate	Inhibiteur spécifique et réversible de l'AChE (dans le cerveau).	Alcaloïde tertiaire Inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'AChE.	Module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui induisent un dysfonctionnement neuronal
Facilite la neurotransmission cholinergique, en ralentissant la dégradation de l'ACh libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel	Activité inhibitrice sur l'AChE 1000 x >, à celle qu'il a sur la butyrylcholinestérase, (prédominante hors du SNC)	Potentiale l'action intrinsèque de l'ACh sur les récepteurs nicotiniques.	
		Augmentation de l'activité du système cholinergique associé	

Absorptions comparées

Exelon[®] (rivastigmine)	Aricept[®] (donépézil)	Reminyl[®] (galantamine)	Ebixa[®] (mémantine)
Rapide complète Biodisponibilité absolue (dose de 3g) 36% +/- 13	Pas de données de biodisponibilité	Biodisponibilité absolue 88.5%+/- 5.4 Bioéquivalence gél, comp	Biodisponibilité absolue 100%
Pic de concentration plasmatique en 1h	Pic de concentration en 3 à 4h Etat d'équilibre en 3 sem	Pic de concentration en 4.4h	Rapport entre LCR et sérum de 0.52 (à 5 à 30 mg/j)
Prise de nourriture ralentit l'absorption T max : 90 min (gélule) T max : 74 min (sol buv) Diminue la C max : 30% (gél) Cmax : 43% (sol buv) Augmente ASC de 30% (gél) de 9% (sol buv)	Pas d'influence de la prise de nourriture	Prise de nourriture pas d'effet significatif	Pas de modif par prise de nourriture T max : 3 à 8h

Distributions comparées

Exelon[®] (rivastigmine)	Aricept[®] (donépézil)	Reminyl[®] (galantamine)	Ebixa[®] (mémantine)
Volume de distribution entre 1.8 et 2.7 l/kg	Distribution du donépézil dans les différents tissus pas complètement documentée	Volume de distribution 175l	Volume de distribution 10 l/kg Variations interindividuelles importantes
40% de liaison aux protéines plasmatiques traverse facilement la barrière hémato-encéphalique	95% de liaison aux protéines plasmatiques	18% de liaison aux protéines plasmatiques	45% de liaison aux protéines plasmatiques
	Persistance suggérée au-delà de 10j dans l'organisme du donépézil et/ou de ses métabolites		

Métabolismes comparés

Exelon[®] (rivastigmine)	Aricept[®] (donépézil)	Reminyl[®] (galantamine)	Ebixa[®] (mémantine)
<p>Biotransformation très importante et rapide.</p> <p>Métabolite décarbamylé à inhibition minime de l'ACHé (<10%).</p> <p>Insuffisance rénale modérée → Cmax et ASC augmentées</p> <p>Insuffisant rénal sévère → pas de modification de Cmax ou de ASC retrouvée??</p>	<p>Excrétion urinaire sous forme inchangée et sous forme de métabolites (pas tous identifiés).</p> <p>Voie d'élimination principale se fonde sur la biotransformation.</p> <p>Pas d'argument pour un second cycle entérohépatique.</p>	<p>75% de la molécule éliminés sous forme de métabolites.</p> <p>Insuffisance hépatique modérée à sévère ou insuffisance rénale → concentrations plasmatiques peuvent augmenter.</p> <p>Contre indiqué chez les insuffisants hépatiques sévères</p> <p>Contre indiqué chez les insuffisants rénaux sévères</p>	<p>80% de dose présente sous forme inchangée Plusieurs métabolites mais sans activité.</p> <p>Pas de contre indication chez l'insuffisant rénal sévère adaptation posologique possible</p> <p>Aucune modification chez insuffisant hépatique léger à modéré.</p> <p>Pas de données chez insuffisant hépatique sévère</p>
<p>Principales isoenzymes du cytochrome P450 participent de façon mineure au métabolisme.</p> <p>Insuffisance hépatique légère à modérée → augmentation de Cmax et de ASC</p>	<p>ASC moyenne et Cmax augmentées chez l'insuffisant hépatique mais pas d'étude précise des différentes isoenzymes du CYP450.</p>	<p>CYP 2D6 impliqué et CYP 3A4</p> <p>Très faible potentiel d'inhibition des principaux sous-type des CYP450 humains.</p> <p>Pas de différence entre métaboliseurs lents et rapides</p>	<p>Pas de métabolisme catalysé par le cytochrome P450 détecté in vitro.</p> <p>La mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine mono-oxygénase, l'hydrolase époxyde ou la sulfatation.</p>

Eliminations comparées

Exelon[®] (rivastigmine)	Aricept[®] (donépézil)	Reminyl[®] (galantamine)	Ebixa[®] (mémantine)
<p>½ vie plasmatique d'1h environ</p>	<p>½ vie plasmatique de 70h environ</p>	<p>½ vie terminale 8 à 10h chez volontaire sain</p>	<p>½ vie terminale de 60 à 100 heures: 84% de la dose retrouvé dans les 20j dont plus de 99% par excrétion rénale</p>
<p>La rivastigmine non métabolisée n'est pas retrouvée dans les urines.</p> <p>Elimination rénale rapide et complète (>90%) en 24h. moins de 1% de la dose administrée retrouvée dans les selles.</p> <p>Pas d'accumulation.</p>	<p>Excrétion urinaire, sous forme inchangée et sous forme de métabolites issus de l'action du cytochrome P450.</p>	<p>Population cible clairance orale de 200ml/min environ variabilité interindividuelle de 30%</p> <p>7j après 90 à 97% retrouvés dans les urines et un peu dans fécès.</p> <p>18 à 22% retrouvés dans urines sous forme inchangée en 24h</p>	<p>Chez volontaires sains, clairance totale s'élève à 170 ml/min.</p> <p>Une partie de la clairance totale par sécrétion tubulaire</p> <p>Réabsorption tubulaire (par intermédiaire de protéines assurant le transport des cations)</p> <p>Réduction d'un facteur 7 à 9 du taux d'élimination rénale dans des urines alcalines.</p>

Relation dose-effet

Exelon[®] (rivastigmine)	Aricept[®] (donépézil)	Reminyl[®] (galantamine)	Ebixa[®] (mémantine)
Pas de données établies sur relation dose-effet.	Pas de données établies sur relation dose-effet.	Aucune corrélation apparente entre concentrations plasmatiques moyennes et paramètres d'efficacité (phase III). Par contre, survenue de nausées, clairement corrélée à pics de concentrations plus élevés	Pas de données établies sur relation dose-effet.

Effets indésirables très fréquents (>1/10)

<p>Exelon[®] (rivastigmine) Femmes plus susceptibles que les hommes, surtout en phase d'ajustement posologique.</p>	<p>Aricept[®] (donépézil)</p>	<p>Reminyl[®] (galantamine) (incidence >5% et supérieure au placebo)</p>	<p>Ebixa[®] (mémantine) Incidence en % dans les essais cliniques, lorsqu'elle était > à celle sous placebo</p>
<p>Gastro-intestinaux: nausées, (38%), vomissements (23%), diarrhées, anorexie, perte de poids.</p>	<p>Diarrhées, nausées</p>	<p>Nausées , vomissements diarrhées, douleur abdominales, dyspepsie, perte de poids</p>	<p>Constipation (4.6%)</p>
<p>Vertiges</p>	<p>Céphalées</p>	<p>Anorexie, fatigue, sensation de vertiges, céphalées, somnolence,</p>	<p>Sensation vertigineuse (6.3%), céphalées (5.2%), somnolence (3.4%)</p>
<p>04/04/2008</p>			<p>29 Hypertension (4.1%)</p>

Effets indésirables fréquents (entre 1/100 et 1/10)

Exelon[®] (rivastigmine)	Aricept[®] (donépézil)	Reminyl[®] (galantamine)	Ebixa[®] (mémantine)
Agitation, confusion, céphalées, somnolence, tremblements, fatigue, asthénie, malaise	Hallucinations, agressivité, agitation, syncôpes, vertiges, insomnie, incontinence urinaire, fatigue, douleurs	Confusion , dépression (très rarement associée à tendance suicidaire), chute, blessure, insomnie, rhinite, vertiges, somnolence , syncope, tremblements, infection urinaire, asthénie, fatigue, fièvre, céphalées , malaise, Anorexie, perte de poids, douleur abdominale, diarrhée, dyspepste	Sensations vertigineuses, céphalées, somnolence
Douleur abdominale, dyspepsie, perte de poids	Vomissements, troubles abdominaux, anorexie	Chute, blessure	Constipation,
Augmentation de la sudation,	Accidents (traumatisme et empoisonnements)	Chute, blessure	Hypertension
	Rhume		
	Rash, prurit		
04/04/2008	Crampes musculaires		30

Effets indésirables peu fréquents

(entre 1/1000 et 1/100)

Exelon[®] (rivastigmine)	Aricept[®] (donépézil)	Reminyl[®] (galantamine)	Ebixa[®] (mémantine)
Insomnie, dépression, syncope	Convulsions	Paresthésies, acouphènes, fibrillation auriculaire	Confusion hallucinations, troubles de la marche
Elévation des enzymes hépatiques	Hémorragies gastro-intestinales, ulcère gastrique et duodéal	Crampes au niveau des jambes	Vomissements
Chute accidentelle	Bradycardie Légère augmentation des concentrations sériques en créatinine kinase musculaire	Infarctus du myocarde, ischémie myocardique, palpitations, accident cérébro-vasculaire, accident ischémique transitoire	Thrombose veineuse Fatigue Infections fongiques

Effets indésirables rares (de 1/10 000 à 1/1000), OU très rares (< 1/10 000)

Exelon[®] (rivastigmine)

Aricept[®] (donépézil)

Reminyl[®] (galantamine)

Ebixa[®] (mémantine)

Rares: rash, convulsions, angine de poitrine, ulcères gastriques et duodénaux

Rares: symptômes extrapyramidaux, **bloc sino-auriculaire, bloc auriculo-ventriculaire**, atteinte hépatique incluant hépatites

Rares: Hypokaliémie, déshydratation (+/- insuffisance rénale), agressivité, agitation, hallucinations, **convulsions, bradycardie (sévère)**

Très rares: hallucinations, infection urinaire, **arythmie**, syndromes extrapyramidaux, hypertension, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite

Très rares: aggravation des symptômes extrapyramidaux, **bloc auriculo-ventriculaire**, hypotension, dysphagie, hémorragie gastro-intestinale, hypersudation

Très rares: **convulsions**

Fréquence indéterminée: Pancréatite, réactions psychotiques

Surveillance du traitement

- Pas de recommandation particulière dans RCP avant instauration du ttt et/ou surveillance biologique, ou paraclinique.
- Mais compte tenu de durée de ttt, des effets indésirables potentiels et de l'intérêt de **dépister les comorbidités associées**, on pourrait envisager:
 - Bilan biologique minimal
 - Ionogramme
 - Hépatique
 - Rénal
 - ECG
- Rythme et paramètres de surveillance à discuter en cas de point d'appel clinique, en cas de modification posologique, de modification du ttt habituel...

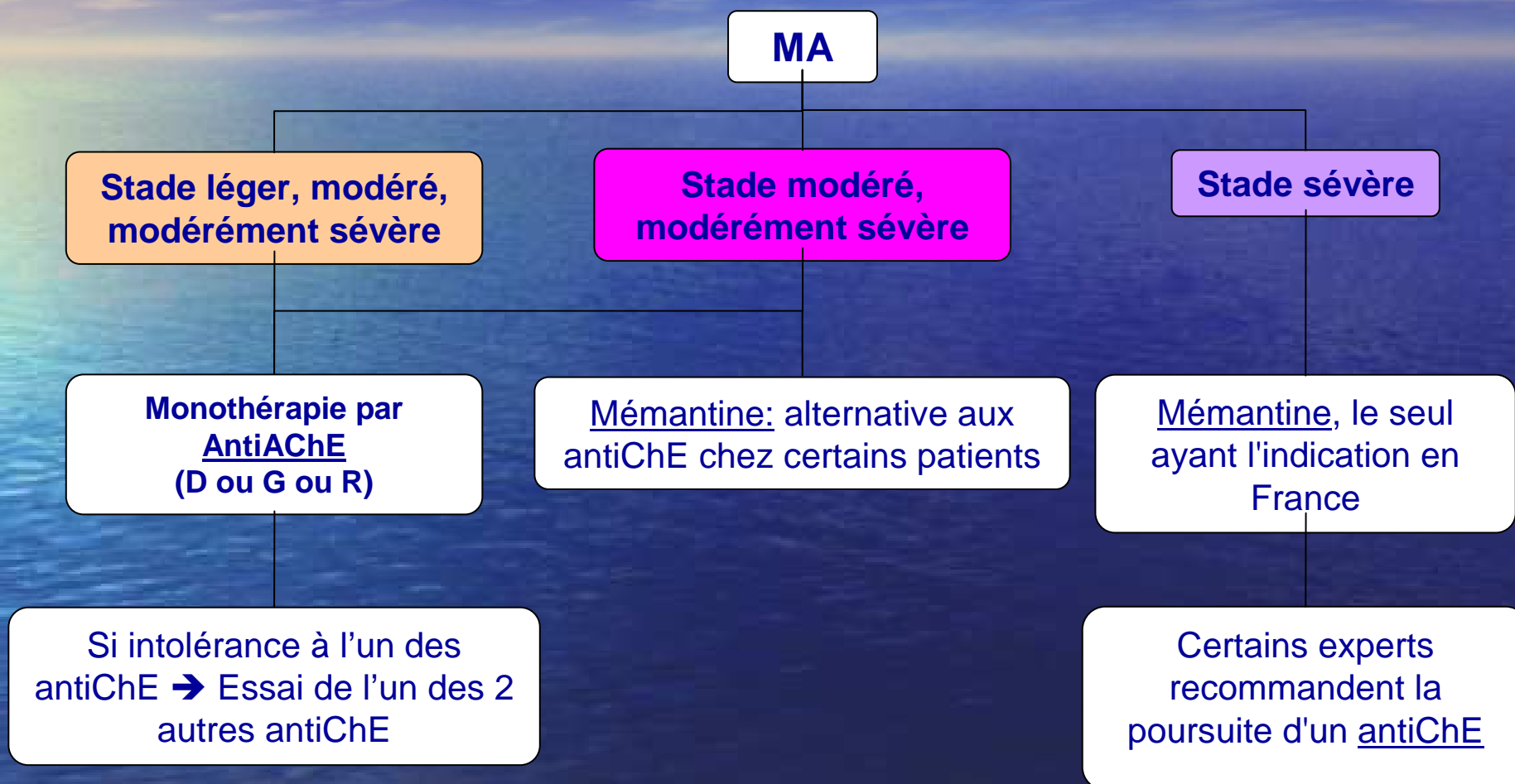
Les monothérapies

- Au stade léger : Δc de MA \rightarrow demande de ttt de la part de patient et entourage
- **Efficacité** des ttt antiChE au stade léger estimé sur résultats **d'1 seule étude** randomisée concernant spécifiquement des patients de ce stade de sévérité (donépézil/placebo 6 mois).
- Autres études pour octroi de l'AMM aux stades légers, sur population hétérogène, chez patients à différents stades de sévérité.

Bithérapie?

- Deux études cliniques randomisées comparent: effets de association **donépézil + mémantine**, à ceux de la poursuite de **monothérapie par donépézil**.
 - L'une, chez patient de stade léger à modéré
 - L'autre, chez des patients à un stade modérément sévère à sévère
- Seuls patients **sévèrement atteints** de la seconde étude montrent un **bénéfice modeste supplémentaire**
- **L'intérêt de cette association n'est donc pas formellement démontré**

Recommandations de prise en charge des MA (HAS)



Les échelles de mesure d'efficacité

- Outils de mesure de **pertinence clinique incertaine**
- Classement des patients selon stade de sévérité délicat (utilise le score **MMSE faible qualité métrologique**)
- Résultats des tests psychométriques utilisés, exprimés en variations de score de **critères composites**:
 - **Echelle ADAS –Cog** (conçue aux USA, 1984). Évalue sévérité et évolution des troubles cognitifs. Version française par le Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives (experts cliniciens chercheurs de la neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique). Comprend 11 épreuves, 70 items, (26 pages) évaluant différentes fonctions cognitives :
 - mémoire,
 - langage,
 - praxies.
 - **DAD/ADL, CIBIC-plus**: mesure de la fonction globale
 - **CDR**: activités de vie quotidienne (activités du patient, vie en société, activités domestiques, passe-temps et hygiène personnelle).
- Tests extrêmement lourds et contraignants, dont les variations sont **déliées à interpréter**

Efficacité des traitements

- En l'absence de consensus sur la notion de «réponse clinique au traitement» → difficile d'apprécier objectivement l'apport du médicament à la prise en charge globale.
- Définition couramment proposée pour évaluer réponse clinique au traitement dans les études :
 - Amélioration du score de l'ADAS-Cog de 4 points ou plus après 6 mois de traitement
 - Stabilisation ou amélioration du score d'une échelle de fonctionnement global (jugée par un clinicien indépendant)
 - Stabilisation ou amélioration du score d'une échelle explorant les activités de la vie quotidienne
- Changement de score d'une échelle pertinent si → effet cliniquement détectable. Or, effets observés → variations moyennes de faible amplitude de scores de ces échelles (ex: 3 ou 4 points sur l'échelle cognitive ADAS-Cog de 70 points)
- Efficacité à long terme des traitements, incertaine

Faut-il arrêter le traitement?

- Est-il préférable d'arrêter ou de poursuivre ces médicaments quand le score MMS devient inférieur à 10 ?
- AMM des antiChE précise : utilisation chez patients dont $10 < \text{MMS} < 26$
- Or, remboursement à 65% dans indications précises (MMSE et échelle CDR) Par ex : Ebixa[®]
coût de 98,16 euros/56 comp, remboursé à 65%,
uniquement dans forme sévère
- Absence de critères objectifs, pertinents et opérationnels pour interrompre le traitement, même si absence de preuve d'efficacité → mais problème de coût individuel et collectif !

Perspectives thérapeutiques

Thérapeutiques anti-amyloïdes

- Immunisation contre la protéine β -amyloïde
- Inhibition de la beta et de la gamma-secretase
- Diminution des taux de la protéine β -amyloïde
- Réduction de l'agrégation de la protéine β -amyloïde
- Agonisation du récepteur gamma au facteur de prolifération du peroxysome activé
- Autres mécanismes

Immunisation contre la protéine β -amyloïde

- Active = vaccin par protéine $A\beta_{42}$ agrégée
 - Mécanisme mal connu
 - Bon résultat lors de la vaccination de la souris jeune
 - Chez l'homme, essai clinique stoppé prématurément en raison de la survenue de méningite aseptique chez 6% des patient
 - Chez ceux qui avaient développé une immunité, pas de différence vs placebo après 12 mois sur les tests MMSE, ADAS-Cog, DAD.
- Passive = par immunoglobuline, essais en cours avec anticorps monoclonaux humains

Inhibition de la β -secrétase

- Observation d'une moindre production de Ab chez la souris dépourvue de β -secrétase
- L'injection d'un inhibiteur de β -secrétase (**KMI-429**) chez les souris réduit la production de Ab
- Plusieurs molécules sont en phase préliminaires

Inhibition de la γ -secrétase

- Évaluation d'un inhibiteur (**LY 450139**) en phase I chez 37 adultes
 - Pas de différence de réduction de la protéine β -amyloïde entre placebo et traitement
 - Peu d'effets indésirables (2 patients)
- Évaluation du même produit en phase II vs placebo
 - Pas de différence significative de réduction de la protéine β -amyloïde entre les 2 groupes
 - Pas d'évaluation sur la fonction cognitive
 - Bonne tolérance du traitement

Diminution des taux de la protéine β -amyloïde

- Un produit, le **tarenblurfil**, isomère R du flurbiprofène
- Module la γ -secrétase pour produire des fragment plus courts et moins toxique de la protéine β -amyloïde
- Très spécifique
- Phase I :
 - Tolérance correcte

Diminution des taux de la protéine β -amyloïde

- **Tarenblurfil**, phase II, 800mg vs 400mg vs placebo, 12 mois :
 - 207 patients
 - Après 12 mois, pour les patients légèrement atteints à 800mg (24), améliorations significatives dans le groupe traité constatées sur 2 tests et une différence positive non significative sur une troisième échelle
 - Après 24 mois, différence significative sur les 3 scores pour ce groupe
 - Pas d'amélioration pour les patients atteints d'une forme modérément sévère
 - Bonne tolérance

• Phase III en cours

Réduction de l'agrégation de la protéine β -amyloïde

- **Tramiprosate**, analogue des glycosaminoglycanes
- Réduit le dépôt des protéines β -amyloïdes dans le cerveau par compétition avec les glycosaminoglycanes sulfatés qui se lient avec la forme soluble
- Diminue les concentrations chez l'animal

Réduction de l'agrégation de la protéine β -amyloïde

- Phase II :
 - formes légères à modérées,
 - 3 mois à 50 vs 100 vs 150 mg vs placebo
 - 21 mois d'entretien à 150 mg:
 - Réduction de la concentration en Ab_{42} après 3 mois chez les patients 100 et 150mg mais pas de différence en terme de scores cognitifs
 - À 12 mois, réduction faible du déclin cognitif
 - Bonne tolérance
- Phase III en cours

Réduction de l'agrégation de la protéine β -amyloïde

- **Scylloinositol** :
 - Diminue agrégation et neurotoxicité en stabilisant Ab_{42} sous forme soluble
 - Permet la récupération des fonctions mémorielles chez le rat
- Altérateur de la conformation de l'apolipoprotéine E4

Réduction de l'agrégation de la protéine β -amyloïde

- O-CLN
 - Diminue agrégation et neurotoxicité
 - Augmente la capacité d'apprentissage spatiale chez l'animal
- Phase I :
 - Bonne tolérance

Réduction de l'agrégation de la protéine β -amyloïde

- Phase II
 - Formes légères
 - Amélioration après 12-16 mois
 - Ne semble pas se prolonger après 18-28 mois
 - Efficacité plus importante pour les formes légères que pour les formes modérées à sévères

Agonisation du récepteur gamma au facteur de prolifération du peroxyosome activé

- Molécules de la famille des **thiazolidinediones**
- Chez l'animal, diminution du dépôt des plaques β -amyloïdes
- **Pioglitazone** vs placebo :
 - 29 patients non diabétiques
 - Association à vitamine E et anticholinestérasique
 - Pas de différence significative après 18 mois

Agonisation du récepteur gamma au facteur de prolifération du peroxysome activé

- **Rosiglitazone** :
 - 2 vs 4 vs 8 mg vs placebo
 - 511 patients
 - Formes légères à modérées
 - Pas de différences après 6 mois dans les scores cognitifs
 - Sauf pour les patients n'exprimant pas l'allèle epsilon 4 de l'apolipoprotéine E

Autres mécanismes

- **Statines :**
 - Données épidémiologiques suggérant une diminution de l'apparition de la maladie sous statines
 - Mécanisme non élucidé
 - Étude avec 63 patients, 80mg atorvastatine vs placebo :
 - À 6 mois, réduction significative de la diminution d'un score clinique (ADAS-Cog), non significative à 12 mois

Autres mécanismes

- Réduction de la liaison protéine-métal
- **Clioquinol** :
 - Diminution de moitié des dépôts après 9 semaines chez la souris
 - Toxicité optique importante
 - Phase II : effet uniquement dans les formes sévères et non pérennes à 36 semaines
- D'autres chélateurs en cours d'essai chez l'animal

Autres mécanismes

- Agonistes muscariniques M1 :
 - Améliore in vitro la voie non amyloïdogénique
 - Améliorations cognitives chez la souris
 - Réduction des taux de Ab_{42} dans le LCR
 - Effets limités sur le comportement et la cognition chez l'homme
- Récepteur RAGE
- Approches périphériques (réduction du taux de Ab_{42} => transfert depuis le LCR)

Thérapeutiques neuroprotectrices et restauration neuronales

- AINS
- Antioxydants
- Action sur la protéine Tau
- Modulation du récepteur AMPA
- Autres mécanismes

AINS

- Données épidémiologiques suggérant une diminution de l'apparition de la maladie sous AINS
- Mais les études prospectives n'ont pas montré de ralentissement dans la diminution des fonctions cognitives
- Des études animales sur le **nitroflurbiprofène** montrent une amélioration des fonctions cognitives mais la tolérance, notamment gastrique, est mauvaise ; phase II en cours

Antioxydants

- Alpha-tocophérol ou selegiline
- Résultats contradictoires pour la selegiline
- La littérature semble montrer que l'alpha-tocophérol réduirait la vitesse du déclin cognitif
- Mais il ne réduit pas l'incidence et pourrait augmenter la mortalité globale

Actions sur la protéine Tau

- Stabilisateurs de l'humeur (**lithium, valproate**)
 - Phase III
 - Réduirait neurodégénération et le niveau de phosphorylation la protéine tau
 - Lithium vs placebo :
 - Pas d'amélioration clinique ni biologique
 - Valproate vs placebo
 - Étude en cours

Modulation du récepteur AMPA

- Récepteur glutamaergique
- Étude de phase II sur **CX516** :
 - Amélioration de la mémoire à moyen-terme chez les patients les plus atteints après 4 semaines
 - Nombreux arrêts de traitements liés aux effets indésirables gastro-intestinaux

Autres mécanismes

- Réduction de l'homocystéinémie :
 - Un taux élevé réduirait les possibilités de réparation de l'ADN
 - Essai clinique en cours aux USA avec un mélange de vitamine visant à réduire l'homocystéine
- Agonistes des récepteurs nicotiques :
 - Chez l'animal, amélioration avec la nicotine
 - Amélioration chez l'animal avec l'**ispronicline**
 - Étude phase II encourageante
 - D'autres études phase II sont en cours
 - Bonne tolérance

Autres mécanismes

- Hormones endocriniennes :
 - Estrogènes sans efficacité
 - **Leuprolide** :
 - Actuellement en phase III
 - Réduit le taux de LH qui pourrait être un facteur causal
 - Chez la souris, une observation de diminution de taux de Ab₄₂ et Ab₄₀ avec cette molécule
- Agents modulateurs de l'activation des astrocytes
 - Phase II en cours pour **ONO-2506**
- Autres antagonistes du récepteur NMDA

Autres mécanismes

- Facteurs de croissance des nerfs :
 - Permettrait une croissance des neurones cholinergiques
 - Problème d'administration (ne passe pas la BHE)
 - Toxicité lors de l'infiltration directe dans les ventricules
- Implantation de fibroblastes producteurs de neurotrophine :
 - Bonne tolérance à 18-24 mois
 - Semble ralentir de déclin cognitif

Conclusion

- Ttt actuels décevants, d'efficacité discutable
- Physiopathologie complexe, probablement encore partiellement connue
- Nombreuses perspectives thérapeutiques mais résultats préliminaires décevants
- Comment évaluer l'amélioration (reproductibilité, pertinence)
- Aspect polyfactoriel de MA → intérêt de polythérapie?