

ACTUALITÉS THÉRAPEUTIQUES DANS LES MALADIES NEURO-DÉGÉNÉRATIVES

Dr Y Dananchet Neurologue Gap

Qu'est ce qu'une maladie neuro-dégénérative ?

▣ Alzheimer

30000 nouveaux cas par an en France

▣ Parkinson

- ▣ Démence fronto-temporale
- ▣ Aphasie primaire progressive
- ▣ Démence sémantique
- ▣ Maladie à corps de Lewy
- ▣ Atrophie multisystémique
- ▣ Paralysie supranucléaire progressive
- ▣ Sclérose latérale amyotrophique
- ▣ Amyotrophies spinales progressives
- ▣ Sclérose primitive de la moelle
- ▣ Paraplégies spastiques (Strumpell-Lorain)
- ▣ Dégénérescence cortico-basale
- ▣ Formes progressives de SEP
- ▣ Ataxie de freidreich
- ▣ Atrophies spino-cérébelleuses AD
- ▣ Chorée de Huntington
- ▣ Chorées séniles
- ▣ Angiopathie amyloïde cérébrale

- ▣ Myopathies de l'enfant (Duchêne, Thomsen ...)
- ▣ Myopathies de l'adulte (FSH, mitochondries ...)
- ▣ Myotonies (Steinert, PROMM)
- ▣ Neuropathies périphériques dégénératives (CMT)
- ▣ ...

Répondent toutes à la définition de maladie rares mais peuvent représenter jusqu'à 20 % des patients suivis en neurologie.

Quelques notions physiopathologiques

- ▣ Le système nerveux central et périphérique, ainsi que les fibres musculaires ne se renouvellent pas.
- ▣ Le substratum est probablement lié à des anomalies constitutionnelles, sur laquelle se greffent des facteurs aggravants ou déclenchants environnementaux.
- ▣ Comme toute maladie « génétique », il n'existe aucun traitement curatif actuellement.

Quelques exemples

- ▣ Alzheimer: des mutations du gène de l'APP et d'autres mutations sur les présélinines 1 et 2 permettent d'expliquer certaines formes juvéniles de la maladie.
- ▣ Parkinson: des mutations de l'alpha synucléine et surtout des parkine 1 et 2 permettent d'expliquer jusqu'à 50 % des formes du sujet jeune (< 50 ans).
- ▣ SLA: des mutations de la SOD sont mises en évidence dans la majorité des formes familiales autosomiques dominantes, dont le phénotype est le même que les formes sporadiques.
- ▣ Les CMT, SCA, Friedreich, Huntington, myopathies, ... sont toutes des maladies génétiques, à hérédité monogénique, dont une grande partie des gènes sont connus.

Et pour les sujets âgés ...

- ▣ « Il est actuellement probable que ces maladies soient de cause multigénique, avec des phénotypes du métabolisme cellulaire responsables d'une susceptibilité individuelle à chaque processus pathologique, lequel peut être favorisé, amplifié ou déclenché par des éléments extérieurs : pesticides, toxiques alimentaires (île de Guam), facteurs de risque vasculaires ... »

▣ Dananchet Y et Col: ORPHEM 2012/3/26

Les traitements sont donc nécessairement symptomatiques

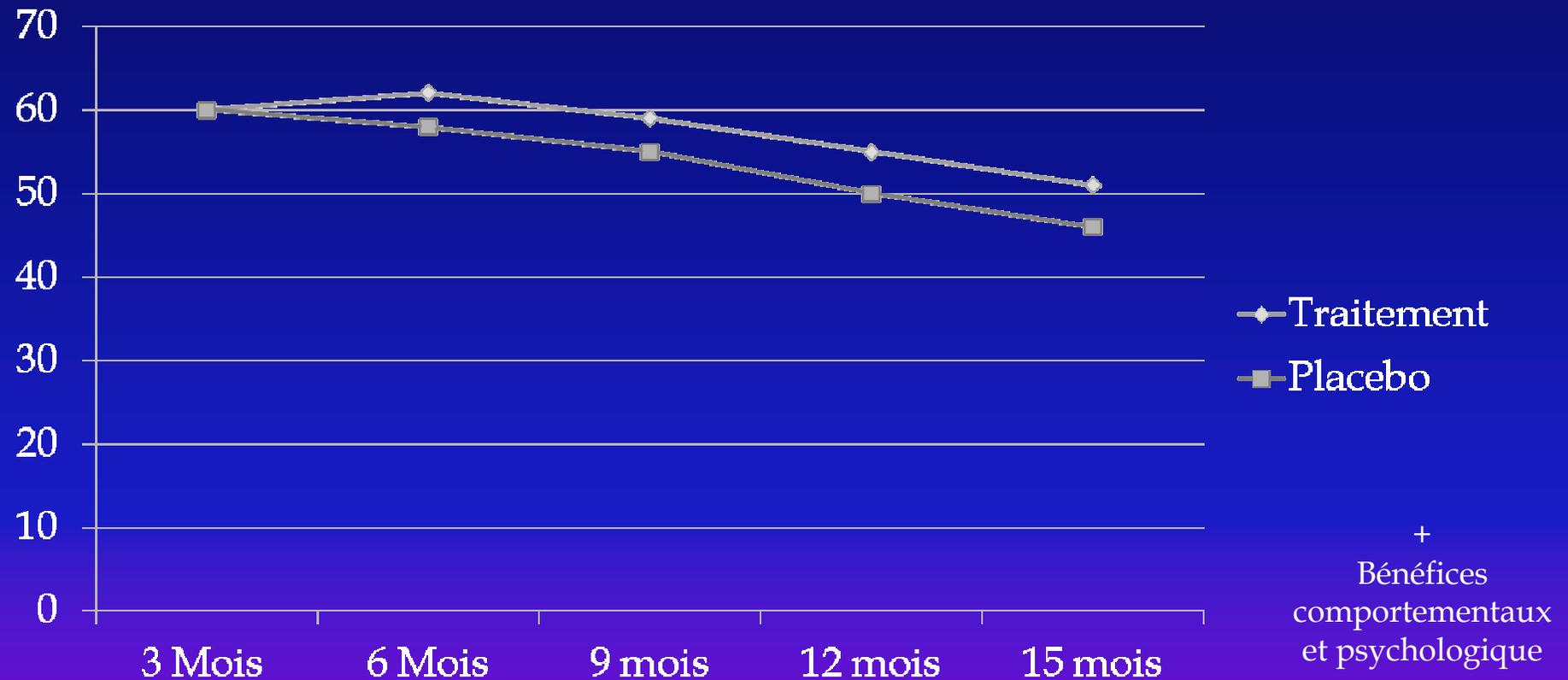
- ▣ Dans la majorité des cas on substitue une substance déficiente par voie générale (Acholine, Ldopa ...).
- ▣ Dans certains cas, on contrebalance l'hyperactivité d'un système (antidopaminergique).
- ▣ Parfois le traitement est là pour prévenir ou améliorer les complications collatérales (Coenzyme mitochondrial).
- ▣ Le plus souvent les traitements sont non spécifiques, uniquement pour juguler les complications comportementales (psychotropes ...).

Alzheimer

- ▣ Anticholinesthérasiques :
 - Donepezil (Aricept*)
 - Galantamine (Reminyl*)
 - Rivastigmine (Exelon*)
- ▣ Antagonistes NMDA : Mémentine (Ebixa*)
- ▣ La remédiation neuropsychologique.
- ▣ Protocoles ciblés sur la protéine B.amyloïde (vaccinations passive / Bipéneuzumab)
- ▣ Protocoles ciblés sur la protéine Tau (Tidéglusib)

Rapport bénéfice / risque des anticholinesthérasiques

ADAScog



EI: troubles digestifs, effet anorexigène, troubles de conduction cardiaque, modifications neuropsychologiques

Alzheimer

- ▣ Anticholinesthérasiques :
 - Donepezil (Aricept*)
 - Galantamine (Reminyl*)
 - Rivastigmine (Exelon*)
- ▣ Antagonistes NMDA : Mémentine (Ebixa*)
- ▣ La remédiation neuropsychologique.
- ▣ Protocoles ciblés sur la protéine B.amyloïde (vaccinations passive / Bipéneuzumab)
- ▣ Protocoles ciblés sur la protéine Tau (Tidéglusib)

Mémentine 2

- ▣ Produit positionné d'abord sur les démences sévères et modérées avec une indication dans les troubles comportementaux (*surtout apathiques*).
- ▣ Secondairement des études ont montré des effets assez proches des autres molécules sur les troubles cognitifs eux-mêmes, mais sans modification de son AMM.
- ▣ Son rapport bénéfices / risques très favorable entraîne une large prescription, parfois en dehors du cadre de l'AMM chez les patients contre-indiqués ou ne supportant pas les anticholinesthérasiques ou en cas de troubles du comportement précoces (MMSE > 19/30).
- ▣ Des études sont en cours dans d'autres maladies neurodégénératives.

Alzheimer

- ▣ Anticholinesthérasiques :
 - Donepezil (Aricept*)
 - Galantamine (Reminyl*)
 - Rivastigmine (Exelon*)
- ▣ Antagonistes NMDA : Mémentine (Ebixa*)
- ▣ La remédiation neuropsychologique.
- ▣ Protocoles ciblés sur la protéine B.amyloïde (vaccinations passive / Bipéneuzumab)
- ▣ Protocoles ciblés sur la protéine Tau (Tidéglusib)

Parkinson

AGONISTES DOPAMINE

Parlodel
Trivastal
Requip
Sifrol
Célanche
Apokinson

ANTICHOLINERGIQUES

Artane Parkinane Lepticur

L DOPA

Modopar (carbidopa)
Sinemet (benzeraside)

STALEVO

= Sinemet + Comtan

ICOMT

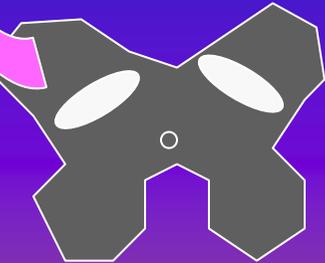
Comtan
Tasmar

IMAO B

Déprényl
Otrassel
Azilect



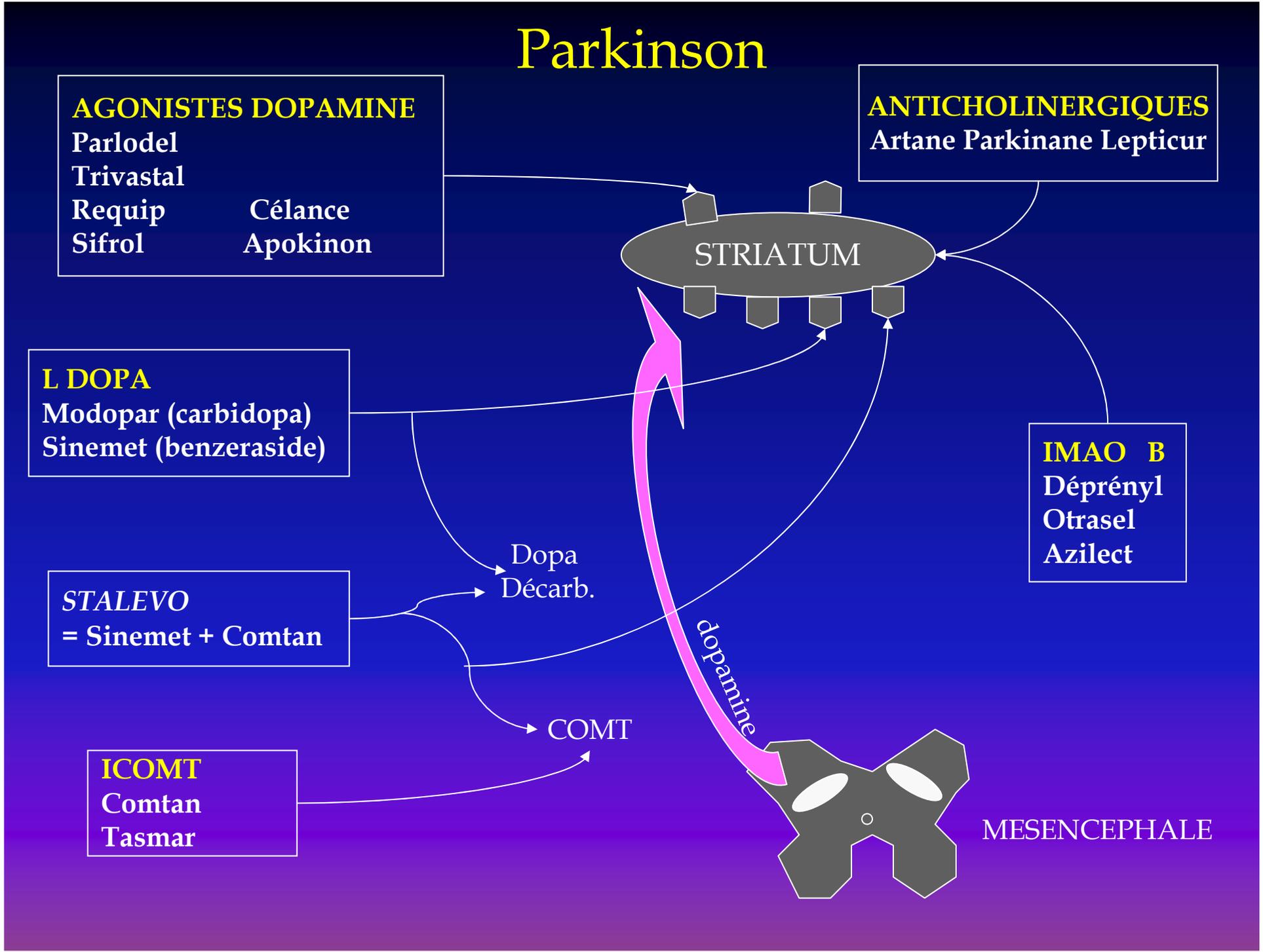
dopamine



MESENCEPHALE

Dopa
Décarb.

COMT



< 65 ans

65 - 75 ans

> 75 ans

**AGONISTES
DOPAMINERGIQUES**

ANTICHOLINERGIQUES
IMAO B

Le but est de différer
la mise sous Ldopa
pour retarder les
complications
motrices.

Bon état général
Pas de troubles cognitifs
Symptômes typiques
d'une MPI idiopathique.

Etat général médiocre
Cognition altérée
Importants signes axiaux
Symptômes non PARK

L DOPA

Le rapport bénéfice
risque n'est plus en
faveur des agonistes
et surtout des
Anticholinergiques
et des IMAO B.

Dans tous les cas :

Trois prises par jour minimum.

Augmentation progressive des doses.

Motilium* systématique durant les premiers jours.

Parkinson 2

- ▣ Antipsychotique atypique : Clozapine*
- ▣ Anticholinesthésique : Exelon*
 - Ces deux produits ne sont pas spécifiques, mais d'un grand recours dans la démence parkinsonienne et la maladie à corps de Lewy diffus.
- ▣ Chirurgie d'implantation d'électrodes dans le NST ou une autre cible (VIM, noyau pédiculo-pontin ...)
- ▣ Gammaknife
- ▣ Greffes de neurones (le cas des synucléinopathies).

Autres pathologies bénéficiant d'un traitement spécifique

- ▣ SLA : antiglutamatergique (Rilutek*)
 - Protocole Trophos en échec.
 - Nouveau protocole attendu en 2012/2013
- ▣ Ataxie de Friedereich : Idébénone (Mnésis*)
- ▣ Chorée de Huntington : Tétrabénazine (Xénazine*)
- ▣ PSP : Tidéglusib en cours d'essai.