Q et R

5 questions et réponses sur la maladie d'Alzheimer

Fadi Massoud, MD, FRCPC
Présenté par l'Université de Montréal, dans le cadre de :
Les Journées de pharmacologie, mai 2004

Q:1

Y a-t-il un rôle pour l'oméga-3 dans la prévention ou le traitement de la maladie d'Alzheimer?

Les acides gras polyinsaturés de type oméga-3 se retrouvent surtout dans certains types de poisson ainsi que leurs huiles. Les acides docosahexænoïque (DHA) et eicosapentænoïque (EPA) en sont les constituants principaux. *In vitro*, ces produits ont des propriétés antiplaquettaires, immunomodulatrices, antioxydantes et ils jouent un rôle important dans la fluidité des membranes neuronales et la régulation de la neurotransmission. Plusieurs études épidémiologiques suggèrent une association inversée entre la consommation de poisson et les déficits cognitifs, notamment la maladie d'Alzheimer (MA). Dans un modèle murin de MA, une diète pauvre en oméga-3 a entraîné des dommages cellulaires ainsi que des altérations mnésiques. Ces effets ont été corrigés par l'ajout du DHA dans la diète. Une seule petite étude pilote chez l'humain démontre une amélioration de la performance cognitive chez des patients souffrant d'une démence vasculaire ayant reçu du DHA.

Q:2

Que sont les troubles cognitifs légers?

La MA est précédée d'une phase préclinique prolongée qui a entraîné l'introduction du concept des troubles cognitifs légers (TCL) ou M*ild Cognitive Impairment* (MCI). Les TCL touchent des personnes qui souffrent de plaintes mnésiques subjectives, de déficits objectifs, mais qui ont une préservation des autres fonctions cognitives, n'ont pas de répercussions fonctionnelles ni d'autres causes de déficits et ne remplissent pas les critères de démence. Chaque année, 10 à 15 % des patients atteints de TCL souffriront de la MA. Ces patients doivent être suivis régulièrement dans le but d'évaluer l'évolution de leurs déficits cognitifs. Il est suggéré de contrôler vigoureusement leurs facteurs de risque vasculaires. Plusieurs études sont en cours afin d'évaluer l'utilité des inhibiteurs de la cholinestérase, de la vitamine E, de certains anti-inflammatoires et de produits neurotrophiques chez les personnes souffrant de TCL.

Chaque année, 10 à 15 % des patients souffrant de TCL souffriront de la MA.

Q:3

Quel est le rôle de la prévention vasculaire dans la maladie d'Alzheimer?

Plusieurs données suggèrent une composante vasculaire significative liée à la MA : elle partage plusieurs éléments d'ordre épidémiologique (facteurs de risque), clinique et pathologique avec la démence vasculaire et une hypoperfusion régionale est décrite dans les phases précoces de la maladie.

Dans ce contexte, plusieurs études récentes ont exploré le rôle de la prévention vasculaire dans la MA. En prévention primaire, trois études ont démontré que le traitement optimal de l'hypertension artérielle protège contre la détérioration cognitive et la démence. Les deux études à grande échelle qui ont évalué l'association entre le traitement de l'hyperlipidémie et les déficits cognitifs sont négatives. Une étude en prévention secondaire suggère que le traitement de l'hypertension des patients atteints de troubles cognitifs légers est sécuritaire et améliore la mémoire de travail. Il n'existe pas d'études en prévention vasculaire tertiaire (démence avérée) dans la MA.

Le **Dr Massoud** est interniste-gériatre, Centre hospitalier de l'Université de Montréal et Institut de gériatrie de Montréal, ainsi que professeur adjoint de clinique, Département de médecine, Université de Montréal.

Q:4

Quelle est la pertinence de la substitution d'inhibiteurs de la cholinestérase et leurs indications?

Les inhibiteurs de la cholinestérase (ChEI) représentent actuellement le traitement standard de la MA légère à modérée. Les trois molécules offertes sur le marché canadien ont des propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques distinctes.

Le donépézil inhibe principalement l'acétylcholinestérase (AChE).

La rivastigmine inhibe à la fois l'AChE et la butyrylcholinestérase (BChE).

La galantamine inhibe l'AChE et joue un rôle de modulateur nicotinique.

Par ailleurs, la durée et la réversibilité de l'inhibition de la cholinestérase varie d'un produit à l'autre. Les indications principales de substitution sont l'intolérance et l'inefficacité. Si la substitution est pour un manque d'efficacité, elle peut se faire du jour au lendemain. Si la substitution est pour des effets indésirables, il faut attendre que ces derniers s'estompent. Quelle que soit la raison de la substitution, il faut toujours commencer la prise du nouveau médicament à la dose la plus faible, même si cette dernière est sous-thérapeutique.

Il faut toujours commencer la prise du nouveau médicament à la dose la plus faible.

Q:5

Quel est le rôle de la mémantine dans le traitement de la MA?

La mémantine est un antagoniste non compétitif avec faible affinité du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate. Elle joue un rôle de modulation de la neurotransmission glutamatergique favorisant ainsi la plasticité synaptique. Elle diminue aussi l'influx intracellulaire de calcium et protège contre la toxicité de la bêta-amyloïde.

Une étude d'envergure a démontré des bénéfices sur le plan de la cognition et de l'autonomie fonctionnelle et globale par comparaison avec le groupe placebo dans la MA modérée à grave. Par ailleurs, la mémantine aurait un effet complémentaire aux ChEI tel que suggéré par une étude récente démontrant des bénéfices cognitifs, fonctionnels, comportementaux et globaux en association avec le donépézil dans le traitement de la MA modérée à grave. La mémantine est bien tolérée et entraîne peu d'effets indésirables par rapport au placebo. Une étude canadienne multicentrique est actuellement en cours afin de déterminer spécifiquement les bénéfices comportementaux de la mémantine dans le traitement de la MA modérée à grave. *Clin*

Références disponibles — contactez *Le Clinicien* à : **clinicien@sta.ca**

À retenir...

- Plusieurs études épidémiologiques suggèrent une association inversée entre la consommation de poisson et les déficits cognitifs, notamment la maladie d'Alzheimer (MA).
- Chaque année, 10 à 15 % des patients atteints de TCL souffriront de la MA.
- Dans ce contexte, plusieurs études récentes ont exploré le rôle de la prévention vasculaire dans la MA.
- Les inhibiteurs de la cholinestérase (ChEI) représentent actuellement le traitement standard de la MA légère à modérée.
- La mémantine est bien tolérée et entraîne peu d'effets indésirables par rapport au placebo.

La mémantine est bien tolérée et entraîne peu d'effets indésirables par rapport au placebo.