

# Actualités thérapeutiques dans la démence d'Alzheimer

Philippe Mauclet, d'après un entretien avec Emmanuel Hermans\*



E. Hermans

La mémantine vient étoffer l'arsenal médicamenteux dans la démence d'Alzheimer. Son mécanisme d'action se distingue considérablement de celui des inhibiteurs des cholinestérases. Emmanuel Hermans, docteur en sciences pharmaceutiques à la faculté de Médecine de l'Université catholique de Louvain (Bruxelles) nous en explique toute la subtilité.

La démence d'Alzheimer est caractérisée par une dégénérescence neuronale irréversible. Les troubles mnésiques en sont la première manifestation. Jusqu'ici, le traitement pharmacologique de l'affection reposait principalement sur les inhibiteurs des cholinestérases.

Le recours à cette classe médicamenteuse s'explique par le rôle important joué par l'acétylcholine dans la mémoire et par la mise en évidence chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, d'un déficit en acétylcholine au sein des aires cérébrales impliquées entre autres dans le processus de mémorisation. Les inhibiteurs des cholinestérases sont plutôt utilisés aux stades précoces de la démence, lorsque celle-ci est d'intensité faible à modérée.

## La piste glutamatergique

La place prépondérante occupée par le glutamate dans diverses fonctions du système nerveux central fait aujourd'hui envisager l'utilisation d'autres cibles thérapeutiques. Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du cerveau. Les autres neurotransmetteurs tels que la noradrénaline ou la sérotonine participent indirectement à la communication entre les neurones en modulant la transmission glutamatergique. L'activité du glutamate est contre-balançée par celle de l'acide gaba-amino-butyrique (GABA), neurotransmetteur inhibiteur. L'essentiel de la

---

**Keywords: Alzheimer – dementia – memantine – NMDA receptor antagonist**

---

neurotransmission au sein du système nerveux central repose donc sur un équilibre entre le glutamate et le GABA.

## L'excès nuit en tout

Le glutamate est impliqué dans le bon fonctionnement de diverses fonctions supérieures. Outre son rôle dans la communication entre les neurones excitateurs, il intervient également dans des processus plus complexes tels la mémoire et l'apprentissage. Par ailleurs, si le glutamate joue un rôle physiologique important, sa présence en excès est toxique: on parle d' "excitotoxicité". Celle-ci favorise la progression de nombreuses affections neurologiques, qu'il s'agisse de la maladie d'Alzheimer, de la maladie de Parkinson, de la chorée de Huntington ou encore de phénomènes ischémiques. Toute intervention pharmacologique sur le système glutamatergique doit donc être savamment dosée dès lors qu'elle doit prévenir les effets néfastes liés à des excès de glutamate tout en préservant son rôle physiologique.

## Dilemme

L'action du glutamate n'est possible qu'après stimulation de différents récepteurs qui contrôlent des flux ioniques au travers de la membrane des neurones. Les récepteurs AMPA et les récepteurs kainate sont de réels canaux ioniques membranaires perméables au sodium et sont impliqués dans la transmission des influx glutamatergiques. D'autre part, les récepteurs NMDA, perméables également au calcium, sont impliqués dans des phénomènes plus prolongés, tel le processus de mémorisation. Ce sont cependant ces mêmes récepteurs NMDA qui sont impliqués dans les effets potentiellement neurotoxiques du glutamate.

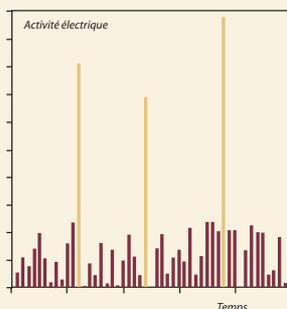
---

\* Maître de Recherche FNRS, Chargé de Cours, Faculté de Médecine, UCL

Figure 1: Mécanisme d'action de la mémantine.

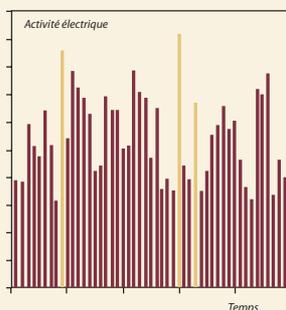
#### A. Individu sain

- 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.



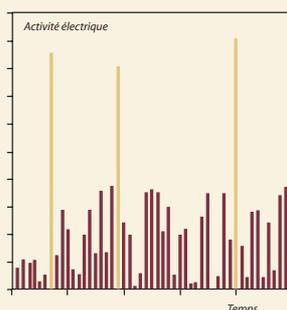
#### B. Maladie d'Alzheimer

- 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.



Depuis plusieurs années, des agents capables de bloquer les récepteurs NMDA sont utilisés en laboratoire. Ces travaux ont confirmé que le recours à de tels agents en médecine humaine, dans le but de combattre les effets du glutamate présent en excès, ne pouvait en aucun cas compromettre le rôle joué par ce neurotransmetteur dans les fonctions mnésiques. Il fallait donc résoudre une sorte de dilemme pharmacologique: parvenir à bloquer les récepteurs NMDA... mais pas trop.

### La bonne clé

C'est ici que se situe tout l'intérêt de la mémantine. La mémantine est un antagoniste des récepteurs NMDA. Elle bloque les effets du glutamate mais de manière surprenante, le principal intérêt de ce nouveau médicament réside dans son activité relativement faible. Pourquoi est-ce important?

Comme expliqué dans la **figure 1**, chez le sujet sain, la concentration en glutamate dans les synapses au repos est faible et le bruit de fond est peu intense. Lors d'une activité nerveuse excitatrice, les influx excitateurs entraînent une augmentation de la concentration en glutamate au sein des synapses. Le bruit de fond étant peu intense, le signal excitateur est clairement perçu, la communication nerveuse s'établit correctement et permet la mise en place de la mémoire.

Chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, on observe une élévation permanente de la concentration synaptique en glutamate, ce qui contribue à un réel bruit de fond persistant dans la communication entre les cellules nerveuses. Lors d'un influx excitateur, il apparaît que l'amplitude de la réponse, noyée dans le bruit de fond, est insuffisante. Le signal n'est pas détecté et la communication entre les neurones ne passe pas, expliquant les déficits mnésiques.

La mémantine étant un agoniste peu puissant des récepteurs NMDA, elle diminue le bruit de fond. Cependant, étant donné l'activité relativement modeste de la mémantine, les influx excitateurs ne sont pas inhibés, permettant ainsi, à l'instar de ce qui est observé chez le sujet sain, la détection efficace des signaux et, par là, la transmission de l'information.

### Au coeur de la synapse

Pour comprendre toute la finesse du mode d'action de la mémantine, il nous faut entrer dans la membrane post-synaptique où nous constatons que le site de

fixation du glutamate au niveau des récepteurs NMDA est exposé à la surface de la cellule et celui de la mémantine, au sein même des canaux ioniques au travers desquels passe, entre autres, le calcium.

Au repos, chez le sujet sain, le canal est bloqué par la présence d'ions  $Mg^{++}$ . L'augmentation de la concentration en glutamate a pour effet de déloger les ions  $Mg^{++}$  et de permettre l'entrée de calcium.

Dans la maladie d'Alzheimer, l'augmentation constante, mais modérée, de la concentration en glutamate suffit à déloger certains atomes de magnésium. L'entrée de calcium qui en résulte est suffisante pour augmenter le bruit de fond. La mémantine vient, en quelque sorte, occuper la place des ions  $Mg^{++}$  qui ont été délogés par les concentrations modérément élevées en glutamate, restaurant ainsi la situation observée dans les conditions physiologiques de repos et diminuant le bruit de fond. Lorsqu'arrive un influx exciteur, ions magnésium et mémantine sont chassés, laissant libre accès aux ions calcium et à l'information.

## En clinique

La mémantine est indiquée dans les phases plus tardives de la démence, lorsque la maladie est à un stade modéré à sévère. Son mécanisme d'action étant radicalement différent de celui des inhibiteurs des cholinestérases, une association des deux classes thérapeutiques peut être envisagée. Ces données cliniques feront l'objet d'un prochain article.

### En résumé

- Le glutamate est le principal neurotransmetteur exciteur du système nerveux central.
- Il est impliqué dans les processus d'apprentissage et de mémorisation mais sa concentration en excès est délétère pour la transmission neuronale. Elle entraîne une augmentation du bruit de fond qui compromet la détection du signal exciteur et la communication entre les neurones.
- La mémantine, en bloquant partiellement les récepteurs NMDA par lesquels le glutamate agit, diminue ce bruit de fond. Il restaure ainsi la capacité de détection des signaux envoyés par les influx glutamatergiques lors des processus d'apprentissage et de mémorisation.

## Saltimbocca a la romana pour les patients souffrant de la maladie d'Alzheimer?

Nos grands-mères le savaient déjà mais l'Université de Newcastle vient de le prouver: la sauge, une herbe aromatique populaire, est bonne pour la mémoire. Des chercheurs de l'université du Nord de l'Angleterre ont administré des gélules contenant un placebo ou de l'huile de sauge à 44 jeunes adultes en bonne santé âgés de 18 à 37 ans. Les volontaires ont ensuite reçu des listes de mots à lire et ont dû, à des moments déterminés, montrer de combien de mots ils se souvenaient spontanément. Les sujets qui avaient reçu de la sauge avaient en permanence des scores plus élevés que les sujets du groupe placebo. Les résultats de cette étude ne sont pas seulement intéressants pour les amateurs de saltimbocca a la romana. La même équipe de chercheurs avait déjà constaté que la sauge pouvait fonctionner comme inhibiteur d'une enzyme, l'acétylcholinestérase. Un certain nombre de traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer sont basés sur l'inhibition de cette enzyme. Les chercheurs soulignent en outre que l'utilisation d'huile de sauge n'a induit aucun effet secondaire. De telles conclusions semblent quelque peu prématurées vu la taille limitée de l'étude. En outre, ce remède séculaire doit encore être comparé aux traitements actuels.

Tildesley NTJ, et al. Salvia lavandulaefolia (Spanish Sage) enhances memory in healthy, young volunteers. *Pharmacol Biochem Behaviour* 2003;75:669-74.

## Hot Lines

### Déprimé? Attention aux infections!

On soupçonne depuis longtemps déjà qu'il existe un lien entre la dépression et le système immunitaire. L'Agence de Santé Publique de Lazio (Rome) a conduit une étude sur le rapport longitudinal entre les symptômes dépressifs et la réponse immunitaire cellulaire. Dans une maison de repos pour personnes âgées de Rome, 166 pensionnaires âgés de 65 ans ou plus (moyenne 81 ans) ont, à intervalles d'un an, été interrogés 4 fois et soumis à une prise de sang. Via un modèle de régression, on a déterminé dans quelle mesure les modifications des lymphocytes, et plus précisément des lymphocytes T, pouvaient être corrélées avec les symptômes de dépression selon la *Geriatric Depression Scale* (GDS). Les sujets âgés présentant 7 symptômes ou plus de dépression à la GDS semblaient avoir moins de lymphocytes T de type CD4+DR+. Cette constatation persistait après élimination des facteurs de confusion. Vu qu'un taux réduit de ce type de lymphocytes diminue la résistance aux infections, les sujets âgés déprimés courent davantage de risque de contracter une infection. Quant à savoir si c'est là l'explication de la mortalité accrue chez les sujets âgés dépressifs, cela reste à déterminer.

Fortes C, Farchi S, et al. Depressive Symptoms Lead to Impaired Cellular Immune Response. *Psychother Psychosom* 2003;72:253-60.