

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 juin 2016  
Par Mademoiselle Alice DECROIX**

---

**MALADIE D'ALZHEIMER :**

**Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge  
des malades et de leurs aidants familiaux**

---

**Membres du jury :**

- Président :** **Monsieur GRESSIER Bernard**  
Professeur de Pharmacologie, Université Lille II
- Assesseur :** **Monsieur DINE Thierry**  
Professeur de Pharmacie Clinique, Université Lille II
- Membres extérieurs :** **Madame JULIENNE Marie – Agnès**  
Praticien hospitalier - Unité Cognitvo - Comportementale,  
Groupe Hospitalier Loos Haubourdin
- Monsieur HOULLIER Maxime**  
Docteur en pharmacie - Douai

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
et Biologiques de Lille**



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



**Université Lille 2 – Droit et Santé**

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE  
Vice- présidents : Professeur Alain DUROCHER  
Professeur Régis BORDET  
Professeur Eric KERCKHOVE  
Professeur Eric BOULANGER  
Professeur Frédéric LOBEZ  
Professeur Damien CUNY  
Professeur Benoit DEPRez  
Professeur Murielle GARCIN  
Monsieur Pierre RAVAUX  
Monsieur Larbi AIT-HENNANI  
Monsieur Antoine HENRY

Directeur Général des Services : Monsieur Pierre-Marie ROBERT

**Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques**

Doyen : Professeur Damien CUNY  
Vice-Doyen, 1<sup>er</sup> assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN  
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie Standaert  
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia Melnyk  
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe Bochu  
Assesseur délégué en charge des relations internationales Pr. Philippe Chavatte  
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas Morgenroth

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

**Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers**

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
Mme	CAPRON	Monique	Immunologie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DINE	Thierry	Pharmacie Clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	DUTHILLEUL	Patrick	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie Clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	Chimie Organique (ICPAL)

## Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Chimie Thérapeutique 1
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie Clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	Chimie Thérapeutique 2
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences Végétales et Fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences Végétales et Fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie Générale
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie Générale
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences Végétales et Fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
Mme	GRAS	Hélène	Chimie Thérapeutique 3
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie Thérapeutique 2
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY – MAILLOLS	Anne Catherine	Droit et économie Pharmaceutique
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Droit et économie Pharmaceutique
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire
M.	TARTAR	André	Chimie Organique
M.	VACCHER	Claude	Chimie Analytique
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie Organique
M.	MILLET	Régis	Chimie Thérapeutique (ICPAL)

## Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

## Liste des Maitres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	AGOURIDAS	Laurence	Chimie Thérapeutique 2
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie (90%)
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie Cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie Industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie Cellulaire (80%)
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie (80%)
Mme	CHARTON	Julie	Chimie Organique (80%)
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie (80%)
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie Cellulaire
M.	FARCE	Amaury	Chimie Thérapeutique 2
Mme	FLIPO	Marion	Chimie Organique
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacologie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	• GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie Thérapeutique 1
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie Pharmaceutique
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	NEUT	Christel	Bactériologie
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVÁ	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie

M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	WILLEMAGNE	Baptiste	Chimie Organique
M.	WELTI	Stéphane	Sciences Végétales et Fongiques
M.	YOUS	Saïd	Chimie Thérapeutique 1
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

M.	FURMAN	Christophe	Pharmacobiochimie (ICPAL)
Mme	GOOSSENS	Laurence	Chimie Organique (ICPAL)
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL

### Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie Pharmaceutique

### Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

### Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BERTOUX	Elisabeth	Pharmacie Clinique - Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
M.	CUCCHI	Malgorzata	Information Médicale
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et économie Pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

### AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

## ***Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille***

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**

---

## **Remerciements**

---

**A mon Président de Thèse,  
Monsieur Bernard Gressier,**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse,  
Recevez l'expression de mes sincères remerciements.

**A mon Directeur de Thèse,  
Monsieur Thierry Dine,**

Je vous remercie de la confiance que vous m'avez accordée dans le choix du sujet de ce travail,  
Recevez l'expression de toute ma gratitude.

**Au Docteur Marie-Agnès Julienne,**

Merci pour votre disponibilité, votre aide et vos conseils apportés lors de l'élaboration de ce travail,  
Veuillez recevoir par ces mots mes plus sincères remerciements.

**A Monsieur Maxime Houllier,**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail,  
Je vous remercie de votre gentillesse et de votre confiance durant ces six mois de stage.

**A mes parents et mon frère,**

Merci d'avoir cru en moi pendant toutes ces années,  
Merci de votre soutien et de votre affection,  
Merci pour votre amour.

**A ma famille,**

Merci pour votre présence et vos encouragements pendant ces six années.

**A mes amis,**

Que de belle rencontre, je suis heureuse de vous avoir à mes côtés,  
Merci pour votre amitié.

---

## Sommaire

---

<b>REMERCIEMENTS</b> .....	<b>- 6 -</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS</b> .....	<b>- 12 -</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....	<b>- 13 -</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....	<b>- 14 -</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>- 15 -</b>
<b>PARTIE I - LA MALADIE D'ALZHEIMER</b> .....	<b>- 16 -</b>
<b>I - HISTORIQUE</b> .....	<b>- 17 -</b>
<b>II - EPIDEMIOLOGIE</b> .....	<b>- 18 -</b>
<b>III - PHYSIOPATHOLOGIE</b> .....	<b>- 19 -</b>
A. ANATOMIE DU CERVEAU .....	- 19 -
1. <i>Atrophie cérébrale</i> .....	- 20 -
2. <i>Lésions neuronales</i> .....	- 20 -
a. Dépôts extracellulaires du peptide $\beta$ -amyloïde .....	- 21 -
(1) Voie non – amyloïdogénique .....	- 21 -
(2) Voie amyloïdogénique .....	- 21 -
b. Dégénérescences neurofibrillaires .....	- 22 -
c. Plaques séniles .....	- 23 -
B. ATTEINTE DU SYSTEME CHOLINERGIQUE .....	- 23 -
<b>IV - FACTEURS POUVANT INFLUENCER LA MALADIE</b> .....	<b>- 24 -</b>
A. FACTEURS DE RISQUES.....	- 24 -
1. <i>L'âge et le sexe</i> .....	- 24 -
2. <i>Facteurs de risque vasculaire</i> .....	- 24 -
3. <i>Facteurs génétiques</i> .....	- 25 -
a. <i>Forme sporadique : Apolipoprotéine E</i> .....	- 25 -
b. <i>Forme familiale</i> .....	- 25 -
4. <i>Autres facteurs</i> .....	- 26 -
B. FACTEURS PROTECTEURS.....	- 27 -
1. <i>Vie sociale</i> .....	- 27 -
2. <i>L'alimentation</i> .....	- 27 -
3. <i>Sport</i> .....	- 27 -

<b>V - SYMPTOMES</b> .....	<b>- 27 -</b>
A. LES TROUBLES COGNITIFS.....	- 27 -
B. LES TROUBLES PSYCHO-COMPORTEMENTAUX .....	- 29 -
1. <i>Les troubles productifs</i> .....	- 29 -
2. <i>Les troubles non productifs</i> .....	- 30 -
<b>VI - DIAGNOSTIC</b> .....	<b>- 30 -</b>
A. ENTRETIEN MEDICAL.....	- 31 -
B. EVALUATION DES FONCTIONS COGNITIVES .....	- 32 -
1. <i>Mini-Mental State Examination (MMSE)</i> .....	- 32 -
2. <i>Test de l'horloge</i> .....	- 33 -
3. <i>Test des 5 mots de Dubois</i> .....	- 33 -
4. <i>Test de la perte d'autonomie fonctionnelle</i> .....	- 34 -
C. IMAGERIE CEREBRALE : IRM .....	- 35 -
D. BILAN BIOLOGIQUE.....	- 35 -
<b>VII - EVOLUTION</b> .....	<b>- 36 -</b>
<b>PARTIE II - PRISE EN CHARGE DE LA MALADIE</b> .....	<b>- 38 -</b>
<b>I - PRISE EN CHARGE MEDICAMENTEUSE</b> .....	<b>- 39 -</b>
A. THERAPEUTIQUE SPECIFIQUE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER .....	- 39 -
1. <i>Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</i> .....	- 40 -
a. Donépézil (Aricept®).....	- 40 -
b. Galantamine (Réminyl®).....	- 41 -
c. Rivastigmine (Exelon®).....	- 41 -
d. Mécanisme d'action .....	- 42 -
e. Effets indésirables.....	- 42 -
f. Interactions médicamenteuses.....	- 43 -
2. <i>Antagonistes des récepteurs NMDA : Mémantine (Ebixa®)</i> .....	- 44 -
a. Indication .....	- 44 -
b. Mécanisme d'action .....	- 44 -
c. Effets indésirables.....	- 45 -
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses .....	- 45 -
3. <i>Stratégie thérapeutique</i> .....	- 46 -
B. TRAITEMENT DES TROUBLES PSYCHO – COMPORTEMENTAUX .....	- 47 -
1. <i>Evaluation préalable</i> .....	- 48 -
a. Test de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI).....	- 48 -
b. Etiologie du trouble .....	- 49 -
c. Conditions de mise en place du traitement.....	- 50 -

2.	<i>Anxiolytique</i>	- 50 -
3.	<i>Hypnotique</i>	- 51 -
4.	<i>Antidépresseurs</i>	- 51 -
5.	<i>Neuroleptique</i>	- 52 -
6.	<i>Stratégie pharmacologique</i>	- 53 -
C.	TRAITEMENT PREVENTIF	- 54 -
1.	<i>Intervention non médicamenteuse</i>	- 54 -
2.	<i>Hypolipémiant</i>	- 55 -
3.	<i>Antihypertenseur</i>	- 55 -
4.	<i>Œstrogène</i>	- 55 -
5.	<i>Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)</i>	- 56 -
6.	<i>Conclusion</i>	- 57 -
<b>II -</b>	<b>PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE</b>	<b>- 57 -</b>
A.	INTERVENTION SUR LA COGNITION	- 58 -
1.	<i>Les ateliers mémoires</i>	- 58 -
2.	<i>Réhabilitation cognitive</i>	- 58 -
B.	LES AIDES PSYCHOLOGIQUES	- 59 -
C.	LA REEDUCATION	- 60 -
1.	<i>Kinésithérapie</i>	- 60 -
2.	<i>Orthophonie</i>	- 60 -
3.	<i>Ergothérapie</i>	- 61 -
4.	<i>Psychomotricité</i>	- 62 -
D.	PRISE EN CHARGE COMPORTEMENTALE	- 63 -
1.	<i>Musicothérapie</i>	- 63 -
2.	<i>L'Art- thérapie</i>	- 65 -
3.	<i>Aromathérapie</i>	- 65 -
4.	<i>Luminothérapie</i>	- 65 -
5.	<i>Thérapie assistée d'animaux familiers</i>	- 65 -
6.	<i>Snoezelen : stimulation des sens</i>	- 66 -
<b>III -</b>	<b>PERSPECTIVE THERAPEUTIQUE</b>	<b>- 67 -</b>
A.	INHIBITEUR DE LA B-SECRETASE	- 67 -
B.	INHIBITEUR DE LA $\Gamma$ -SECRETASE	- 67 -
C.	ACTIVATEUR DE L'A-SECRETASE	- 67 -
D.	IMMUNOTHERAPIE	- 68 -
E.	ACTION SUR LA PROTEINE TAU	- 69 -

<b>PARTIE III -L' AIDE AUX AIDANTS .....</b>	<b>- 70 -</b>
<b>I - L' AIDANT.....</b>	<b>- 71 -</b>
A.    EVALUATION DE LA QUALITE DE VIE DES AIDANTS .....	- 71 -
1. <i>Qualité de vie</i> .....	- 71 -
2. <i>Le fardeau des aidants</i> .....	- 72 -
B.    L' EPUISEMENT DES AIDANTS.....	- 73 -
1. <i>La dépression</i> .....	- 74 -
2. <i>Le stress</i> .....	- 74 -
3. <i>Les troubles du sommeil</i> .....	- 74 -
4. <i>Autres troubles</i> .....	- 75 -
C.    INTERVENTION SUR L' AIDANT .....	- 75 -
1. <i>Besoin de l'aidant</i> .....	- 75 -
2. <i>Soutien psychologique</i> .....	- 75 -
<b>II - FORMATION DES AIDANTS.....</b>	<b>- 76 -</b>
A.    PLAN ALZHEIMER.....	- 76 -
1. <i>Plan Alzheimer 2001 – 2005</i> .....	- 77 -
2. <i>Plan Alzheimer 2004 – 2007</i> .....	- 77 -
3. <i>Plan Alzheimer 2008 – 2012</i> .....	- 78 -
4. <i>Plan Alzheimer 2014 – 2019</i> .....	- 78 -
5. <i>Loi janvier 2016 répit des aidants pour les patients de plus de 60 ans</i> .....	- 79 -
B.    CONNAISSANCE DE L' AIDANT SUR LA MALADIE .....	- 80 -
C.    SURVEILLANCE DES TRAITEMENTS PAR LE PHARMACIEN.....	- 81 -
1. <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	- 82 -
a.    Anticholinestérasique .....	- 82 -
b.    Antiglutamate .....	- 86 -
2. <i>Dénutrition</i> .....	- 86 -
3. <i>Observance</i> .....	- 87 -
4. <i>Matériel médical</i> .....	- 87 -
5. <i>Entretien pharmaceutique</i> .....	- 88 -
<b>III - LES AIDES NECESSAIRES AU REPIT .....</b>	<b>- 88 -</b>
A.    AIDES FINANCIERES ET SOCIALES .....	- 89 -
1. <i>Centre local d'information et de coordination (CLIC)</i> .....	- 89 -
2. <i>Maison pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer (MAIA)</i> .....	- 89 -
3. <i>L'allocation personnalisée à l'autonomie (APA)</i> .....	- 90 -
a.    Les conditions d'attribution.....	- 90 -
b.    Procédure .....	- 90 -
c.    Exception pour le sujet jeune .....	- 92 -

4. <i>Le congé de soutien familial</i> .....	- 93 -
B. AIDES HUMAINES .....	- 93 -
1. <i>Soins infirmiers</i> .....	- 93 -
2. <i>Service d'aide à domicile</i> .....	- 93 -
C. ACCUEIL TEMPORAIRE .....	- 94 -
1. <i>Répit à domicile</i> .....	- 94 -
2. <i>Les séjours de vacances</i> .....	- 94 -
3. <i>Accueil de jour</i> .....	- 94 -
4. <i>Hébergement temporaire</i> .....	- 95 -
5. <i>Unité cognitivo-comportementale (UCC)</i> .....	- 95 -
D. ACCUEIL PERMANENT .....	- 96 -
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>- 97 -</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>- 98 -</b>
ANNEXE 1 : MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE) .....	- 98 -
ANNEXE 2 : TEST DE L'HORLOGE .....	- 99 -
ANNEXE 3 : ÉVALUATION DE L'AUTONOMIE PAR L'ECHELLE IADL DE LAWTON .....	- 100 -
ANNEXE 4 : TEST DE L'INVENTAIRE NEUROPSYCHATRIQUE (NPI) .....	- 101 -
ANNEXE 5 : ECHELLE D'AGITATION DE COHEN – MANSFIELD .....	- 102 -
ANNEXE 6 : ECHELLE DE LA QUALITE DE VIE DES AIDANTS (ETUDE PIXEL) .....	- 103 -
ANNEXE 7 : ECHELLE DE LA VULNERABILITE DES AIDANTS (ETUDE PIXEL) .....	- 103 -
ANNEXE 8 : INVENTAIRE DU FARDEAU DE ZARIT .....	- 104 -
ANNEXE 9 : ECHELLE GERIATRIQUE DE DEPRESSION .....	- 105 -
ANNEXE 10 : GRILLE AGGIR .....	- 106 -
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>- 107 -</b>

---

## **Liste des abréviations**

---

- MA : Maladie d'Alzheimer
- APP : Amyloïd Precursor Protein
- DNF : Dégénérescences Neurofibrillaires
- HAS : Haute Autorité de Santé
- Ach : Acétylcholine
- AchE : Acétylcholine estérase
- IAChE : Inhibiteur de l'Acétylcholine estérase
- AA : Acide aminé
- PS 1 : Préséniline 1
- PS 2 : Préséniline 2
- IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
- LCR : Liquide Céphalo-Rachidien
- NMDA : N-méthyl-D-aspartate
- LDL : Low Density Lipoproteins
- HDL : High Density Lipoproteins
- ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
- MMSE : Mini Mental State Examination
- AVQ : Activité de la vie quotidienne
- SPCD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences
- MCI : Mild Cognitive Impairment
- ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
- IEC : Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
- NPI : Test de l'Inventaire Neuropsychiatrique
- ARA : Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II
- AINS : Anti-Inflammatoire non stéroïdien

---

## *Liste des figures*

---

Figure 1 : Dessin des plaques séniles par Alois Alzheimer .....	- 17 -
Figure 2 : Les lobes externes du cerveau humain .....	- 19 -
Figure 3 : Comparaison entre un cerveau d'un sujet sain et d'un malade d'Alzheimer.....	- 20 -
Figure 4 : Cascade amyloïde.....	- 21 -
Figure 5 : Désintégration des microtubules et accumulation des protéines Tau...	- 22 -
Figure 6 : Plaques séniles .....	- 23 -
Figure 7 : Exemple de résultat au test de l'horloge.....	- 33 -
Figure 8 : Exemple de cerveau d'une personne saine et d'une personne atteint de la maladie d'Alzheimer .....	- 35 -
Figure 9 : Fréquence (%) des symptômes psychologiques et comportementaux évalués avec l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) dans la maladie d'Alzheimer (études européennes) .....	- 29 -
Figure 10 : Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (d'après Feldman et Woodward, 2005) .....	- 37 -
Figure 11 : Mécanisme de transmission synaptique de l'acétylcholine.....	- 40 -
Figure 12 : Action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase au niveau d'une synapse .....	- 42 -
Figure 13 : Récepteur NMDA au repos bloqué par la Mémantine et récepteur NMDA activé .....	- 45 -
Figure 14 : Stratégie thérapeutique en fonction du stade de la maladie selon la HAS .....	- 47 -
Figure 15 : stratégie thérapeutique des troubles psycho-comportementaux .....	- 54 -
Figure 16 : Fréquence de réalisation des actes d'ergothérapie à domicile (% d'ergothérapeutes ayant répondu).....	- 62 -
Figure 17 : Immunothérapie dans la maladie d'Alzheimer : Immunothérapie active (1) et immunothérapie passive (A) .....	- 68 -

---

**Liste des tableaux**

---

Tableau 1 : Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. Etude coopérative européenne ..... - 18 -

Tableau 2 : Exemple d'une liste de 5 mots pour le Test de Dubois ..... - 34 -

Tableau 3 : Quelques exemples d'études réalisées ..... - 69 -

Tableau 4 : Motif de consultation des aidants..... - 73 -

Tableau 5 : efficacité des méthodes d'aide aux aidants dans la démence. Le nombre de + reflète l'importance de l'impact ..... - 76 -

Tableau 6 : Grille AGGIR : degrés de dépendance ..... - 92 -

---

## INTRODUCTION

---

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, le terme de démence est défini comme « *un syndrome, généralement chronique ou évolutif, dans lequel on observe une altération de la fonction cognitive, plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal. Elle affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement ; la conscience, elle, n'est pas touchée* ». Il existe différents types de démence tel que les démences vasculaires, les démences à corps de Lewy, les dégénérescences lobaires fronto-temporales ainsi que la plus connue et la plus fréquente : la maladie d'Alzheimer.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative du tissu cérébral qui entraîne la perte progressive et irréversible des fonctions mentales. Avec la population vieillissante son nombre est en croissante augmentation ; elle touchait 850 000 personnes en 2012 en France et atteindrait le nombre d'1 275 000 d'ici 2020. Aucun traitement curatif n'existe à ce jour, les médicaments utilisés servent à ralentir l'évolution de la maladie et à garder l'autonomie du malade le plus longtemps possible, afin de retarder l'entrée en institutions. Il est donc nécessaire d'avoir recours aux aidants pour prendre en charge le malade lorsque la pathologie devient trop invalidante. Mais ces aidants s'oublent, s'isolent et s'épuisent sans s'en rendre compte. Le pharmacien est le professionnel de santé de proximité, disponible rapidement, il est présent pour conseiller et écouter les patients ainsi que leur famille, il peut guider les aidants lorsqu'ils se retrouvent au bord de l'épuisement.

Dans cette thèse, nous nous intéresserons à l'épuisement des aidants et au rôle que le pharmacien peut jouer pour leur faciliter la vie.

Dans une première partie, nous décrirons la maladie d'Alzheimer (physiopathologie, facteurs de risque, diagnostic, symptômes, et l'évolution). Puis nous étudierons la prise en charge de la maladie au niveau de la thérapeutique, pour les troubles cognitifs ainsi que les troubles psycho-comportementaux. Mais nous verrons aussi les techniques non médicamenteuses pouvant être utilisées pour améliorer le quotidien du malade et de sa famille. Enfin dans la dernière partie, nous nous focaliserons sur l'aidant : l'épuisement, les différents plans Alzheimer, le rôle du pharmacien ainsi que les structures de répit disponibles.

# Partie I - La maladie d'Alzheimer

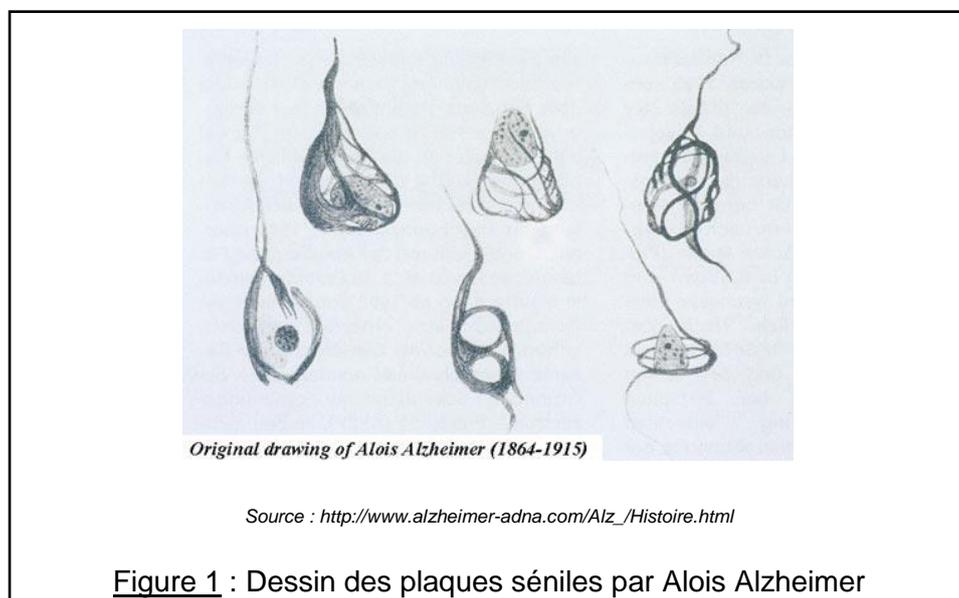
## I - Historique

En 1901, une patiente Auguste D., âgée de 51 ans fut admise à l'hôpital de Francfort pour des problèmes de jalousie importante envers son mari, elle présentait aussi des troubles de mémoire, de désorientation et des hallucinations.

Elle fut examinée par un neurologue allemand du nom d'Aloïs Alzheimer, qui lui diagnostiqua une « démence présénile », du fait que cette patiente soit jeune pour présenter ces symptômes.

Auguste D. décéda en 1906, A. Alzheimer pratique alors une autopsie sur le cerveau de sa patiente, il constate une grande atrophie du cerveau surtout au niveau du cortex, qui est la partie impliquée dans la mémoire, le langage, le jugement et la pensée en générale. Il réalisa des coupes du cerveau puis des imprégnations argentiques ; à la suite de cet examen, il découvrit deux types de dépôts anormaux, ce que l'on appellera plus tard « plaques séniles » et dégénérescences neurofibrillaires.

C'est en 1911 qu'A. Alzheimer publie un article sur l'interprétation de ses découvertes, il y décrit le cas de sa patiente Auguste D. ainsi que le cas d'un autre patient Johann F. atteint aussi de la maladie d'Alzheimer.



Mais c'est le psychiatre Emil Kraepelin qui, dans son « Traité de Psychiatrie », va attribuer à cette démence sénile le nom d'Aloïs Alzheimer. (1) (2)

## II - Epidémiologie

La démence touche principalement les personnes âgées, on estime 47,5 millions de personnes atteintes de démence dans le monde, dont 26 millions par la maladie d'Alzheimer. La MA est la cause la plus fréquente avec 60 à 70% de personnes ayant une démence.

En 2012, en France, on estimait le nombre à 850 000 personnes touchées par la maladie, soit plus de 1,2% de la population générale. Ce chiffre est en constante augmentation du fait du vieillissement de la population et si rien ne change d'ici 2020 on aura 1 275 000 personnes qui seront touchées, soit environ 1 français de plus de 65 ans sur 4, et 2 150 000 d'ici 2050.

Selon les études épidémiologiques, la MA augmentent avec l'âge, avec un doublement par tranche de 5 ans entre 65 et 85 ans. Après 65 ans, la fréquence de la maladie s'élève de 2 à 4% de la population générale, augmentant rapidement pour atteindre 15% à 80 ans.

Les études montrent aussi que la maladie touche plus les femmes que les hommes, soit 13% d'hommes pour 20,5% de femmes pour les plus de 75 ans.

Age en %	65-69	70-74	75-79	80-84	85-89	90+
<b>Démences</b>						
Hommes	1,6	2,9	5,6	11,0	12,8	22,1
Femmes	1,0	3,1	6,0	12,6	20,2	30,8
<b>Alzheimer</b>						
Hommes	0,6	1,5	1,8	6,3	8,8	17,7
Femmes	0,7	2,3	4,3	8,4	14,2	23,6
<b>Démences mixtes</b>						
Hommes	0,5	0,8	1,9	2,4	2,4	3,6
Femmes	0,1	0,6	0,9	2,3	3,5	5,8

*Source : Ankri Joël, « Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. », Gérontologie et société 1/2009 (n° 128-129), p. 129-141, [www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2009-1-page-129.htm](http://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2009-1-page-129.htm).*

**Tableau 1** : Prévalence des démences, de la maladie d'Alzheimer et des démences vasculaires selon le sexe et l'âge. Etude coopérative européenne

Deux formes de MA existe, la forme sporadique la plus fréquente et les formes familiales qui apparaissent avant l'âge de 60 ans, il s'agit de formes rares héréditaires pour lesquelles certains gènes ont pu être identifiés. En France, ces formes précoces concernent 32 000 cas avant 60 ans et 1 000 avant 50 ans, soit 1 à 2 % des malades.

(3) (4) (5) (6)

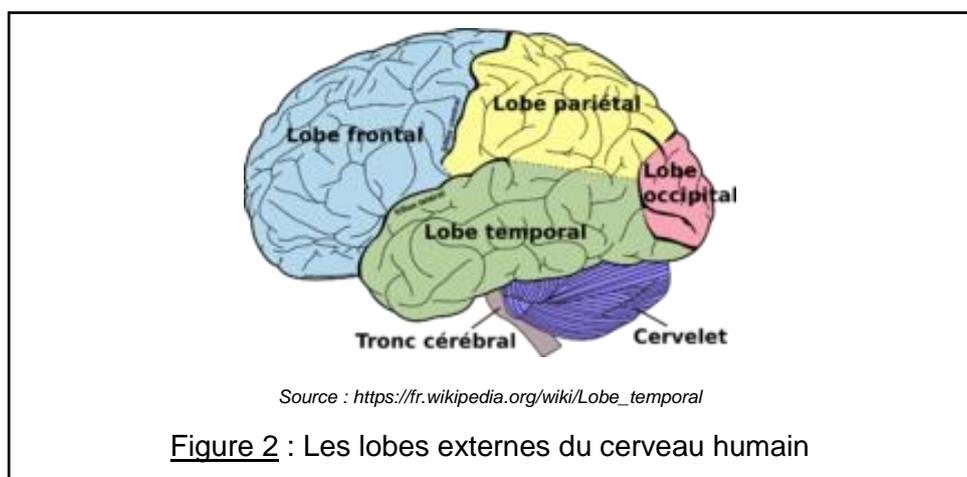
### III - Physiopathologie

#### A. Anatomie du cerveau

Le cerveau humain est le plus volumineux des éléments du système nerveux central, il est constitué de deux hémisphères : l'hémisphère droit et l'hémisphère gauche.

Ces deux hémisphères sont composés de quatre lobes connectés entre eux. Si l'un des lobes est altéré, la personne peut présenter des troubles du comportement, de la mémoire....

- Le lobe temporal et l'hippocampe : renferment le centre de l'apprentissage récent et de la mémoire immédiate, il permet d'enregistrer des informations liées à l'audition, l'odorat et la vue.
- Le lobe pariétal : est le centre sensitif, il analyse et permet de comprendre les informations.
- Le lobe frontal : est situé à l'avant du cerveau, le côté gauche sera plus développé chez les droitiers et inversement pour le côté droit chez les gauchers. Ce lobe est une zone motrice, il possède en sa partie postérieure le centre moteur, il est le centre de la planification et de l'organisation des actions. Cette zone est aussi le centre du langage parlé, écrit, de la compréhension des mots. Si une lésion est observée le patient pourra présenter des troubles du langage ainsi que des troubles de la déglutition.
- Le lobe occipital : renferme l'aire visuelle.



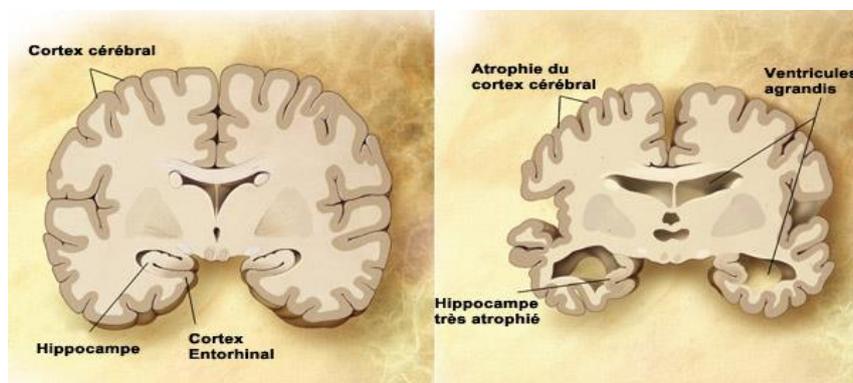
Ces deux hémisphères sont recouverts par une couche externe appelée cortex cérébral. Ce dernier est composé de plusieurs régions, qui seront nécessaires dans la perception visuelle, la perception des sons et des odeurs, certaines vont permettre aussi de former les souvenirs et de contrôler les mouvements du corps. (7) (8)

## 1. Atrophie cérébrale

Chez les malades d'Alzheimer une atrophie corticale pourra être observée, avec une perte d'environ de 8% de son poids tous les 10 ans contrairement à un sujet sain qui ne perd que 2%.

Au cours du vieillissement chez le sujet sain, l'atrophie touchera les lobes frontaux, alors que chez les malades d'Alzheimer cette perte sera surtout localisée au niveau de l'hippocampe. Puis ces lésions se propageront aux autres aires du cerveau comme celle du langage, de la réalisation des gestes et celle du raisonnement. Ces différentes lésions seront distinguées grâce à la technique de l'IRM ou du scanner.

Deux classifications décrivent l'atteinte progressive des différentes régions du cerveau : la classification de Braak ou la classification de Delacourte. (9) (10)



Source : [http://leplanalzheimer2008.blogspot.fr/p/blog-page\\_15.html](http://leplanalzheimer2008.blogspot.fr/p/blog-page_15.html)

**Figure 3** : Comparaison entre un cerveau d'un sujet sain et d'un malade d'Alzheimer

## 2. Lésions neuronales

Le début de la physiopathologie est encore mal connu à ce jour, les spécialistes commencent à connaître le mécanisme qui induit les démences.

Il y aurait deux causes principales qui apparaissent environ 10 ans avant l'arrivée des premiers symptômes : les dépôts amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires.

### a. Dépôts extracellulaires du peptide $\beta$ -amyloïde

La protéine APP est un composant normal du système nerveux, elle est située au niveau transmembranaire des neurones. Cette protéine joue un rôle dans la neurotransmission, par sa présence en quantité importante au niveau des synapses et aussi par sa fonction de facteur de croissance.

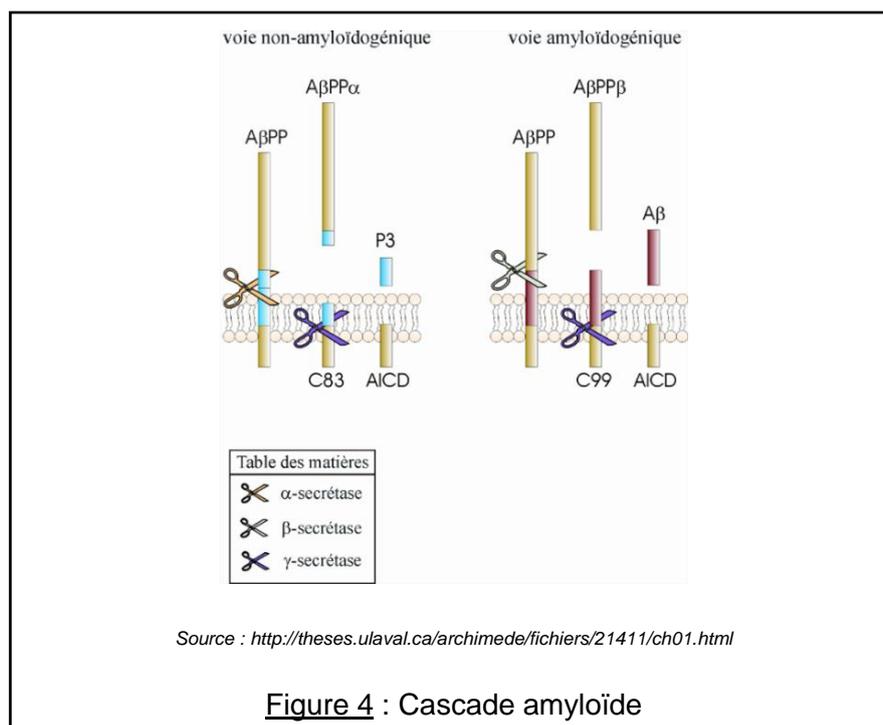
La protéine APP sera dégradée selon 2 voies dont une responsable de la maladie.

#### (1) Voie non – amyloïdogénique

En temps normal, la protéine APP est coupée par l' $\alpha$ -secretase puis par la  $\gamma$ -secretase, entraînant ainsi la libération de la protéine  $\alpha$ -amyloïde puis du fragment gamma, qui sera ensuite dégradé normalement par les lysosomes. (9)

#### (2) Voie amyloïdogénique

Chez les malades atteints de la maladie d'Alzheimer, il existe une mutation du gène codant pour la protéine APP sur le chromosome 21, cela empêche l'action de l' $\alpha$ -secretase, la protéine APP sera alors coupée par la  $\beta$ -secretase. Puis action de la  $\gamma$ -secretase et donc libération du fragment  $\beta$ -amyloïde, qui ne sera pas dégradé par les lysosomes. Nous observerons une accumulation de la protéine  $\beta$ -amyloïde d'environ 40 à 42 acides aminés. Le  $A\beta_{40}$  pose peu de problème contrairement au fragment  $A\beta_{42}$  qui lui sera insoluble et va s'agglutiner et former des dépôts amyloïdes.



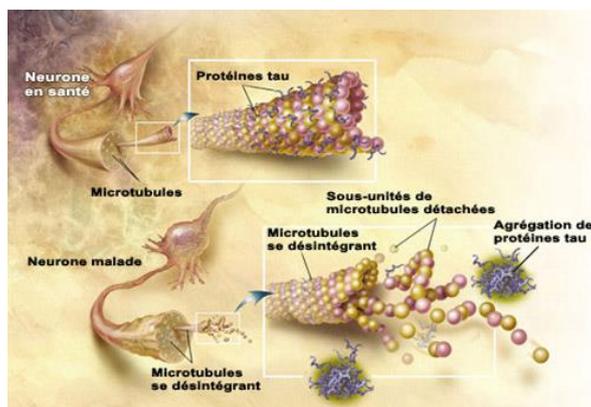
Ces dépôts présenteront un effet toxique pour le cerveau dû à une entrée massive de calcium, ce qui va stimuler la microglie et donc augmenter la production de radicaux libres, entraînant une réaction inflammatoire et ainsi causer la mort neuronale par nécrose ou apoptose.

Toute cette cascade extracellulaire se passe à la surface des neurones, et commence par le cortex pour se propager ensuite dans l'hippocampe. Ces dépôts empêchent donc le bon fonctionnement des neurones et entraînent une mauvaise transmission des messages nerveux. (9) (10) (11) (12)

### **b. Dégénérescences neurofibrillaires**

La protéine Tau se situe dans les neurones, son rôle est de maintenir la structure des microtubules du cytosquelette des neurones grâce à la phosphorylation.

Chez un sujet sain, la protéine Tau subit 2 à 3 phosphorylations contre 5 à 9 chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Cette hyperphosphorylation empêche la protéine Tau de stabiliser les microtubules du cytosquelette neuronal ce qui entraîne une perturbation du réseau microtubulaire et à terme la mort neuronale. L'accumulation de filaments et de protéine Tau sous forme d'hélice entraîne la formation de dégénérescences neurofibrillaires.



Source : [http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d\\_08/d\\_08\\_m/d\\_08\\_m\\_alz/d\\_08\\_m\\_alz.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_m/d_08_m_alz/d_08_m_alz.html)

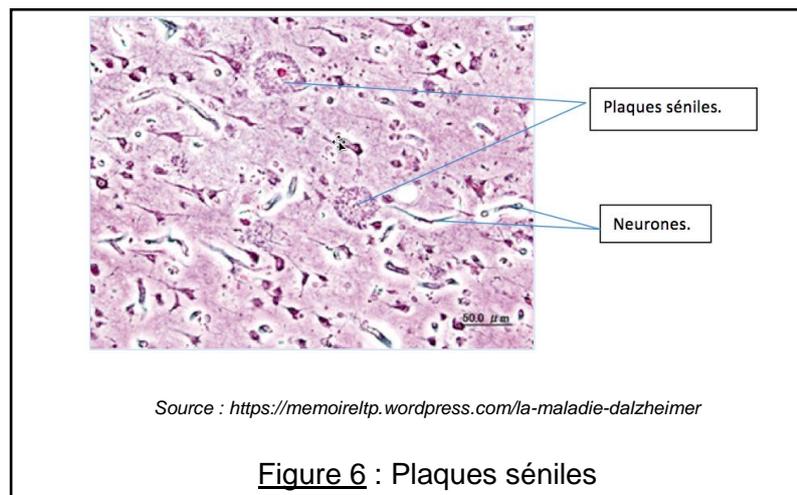
**Figure 5** : Désintégration des microtubules et accumulation des protéines Tau

Ces DNF sont intra-neuronales, débutent dans l'hippocampe, puis elles vont se propager dans tout le cerveau. Ces DNF sont responsables de l'apparition des symptômes. (9) (10) (11) (12)

### c. Plaques séniles

Les plaques séniles rassemblent les deux types de lésions vues précédemment, c'est-à-dire que dans le cerveau des malades d'Alzheimer, nous observons des «plaques» qui présentent en leur centre des dépôts  $\beta$ -amyloïde et en leur périphérie des lésions neurofibrillaires.

En plus de ces deux lésions, il y a une inflammation neuronale due à la présence de protéines inflammatoires, de cytokines pro-inflammatoires et des cellules microgliales en surnombre. (5) (9)



### B. Atteinte du système cholinergique

Dans la maladie d'Alzheimer, le métabolisme de la protéine APP et de la  $\beta$ -amyloïde semble être lié à l'activité du système cholinergique. La choline acétyltransférase, qui permet la synthèse de l'acétylcholine est anormalement diminuée, surtout au niveau de l'hippocampe et du cortex, la concentration en Ach est alors inférieure à la normale. L'Ach est un neurotransmetteur qui joue un rôle important dans le système nerveux pour la mémoire et l'apprentissage.

Dans le système cholinergique, il existe deux types de récepteurs :

- Les récepteurs muscariniques sont présents sur les neurones post-synaptiques. L'activation du récepteur M1 entraîne l'activation de la protéine kinase C, ceux qui va stimuler la voie non amyloïdogénique et entrainer la sécrétion de l' $\alpha$ -amyloïde qui a un rôle protecteur et diminuer la formation du peptide A $\beta$ 42.

- Les récepteurs nicotiques, sont des canaux ioniques du côté pré-synaptique avec pour action de libérer l'acétylcholine. La protéine  $\beta$ -amyloïde aurait une haute affinité pour les récepteurs nicotiques  $\alpha$ -7 et donc pourrai exercer sa toxicité via cette interaction.

Les DNF sont localisées dans de nombreuses régions corticales, entraînant une atteinte des différents systèmes de neurotransmission, surtout le système glutamatergique, le glutamate va s'accumuler anormalement dans le cerveau. Ce neuromédiateur est un acide aminé excitateur, il va permettre la propagation de l'influx nerveux et participer au processus de mémorisation.

Dans la MA, le glutamate, présent en quantité importante au niveau de la synapse, entraîne l'hyperstimulation des neurones induisant ainsi la mort neuronale. (9) (13) (14)

## **IV - Facteurs pouvant influencer la maladie**

### **A. Facteurs de risques**

#### **1. L'âge et le sexe**

Le premier facteur impliqué dans l'apparition de la maladie est l'âge. Au cours du vieillissement, une perte normale de la réserve en neurones est observée ainsi qu'une diminution de la neuroplasticité. Le nombre de cas de MA double tous les 5 ans après l'âge de 65 ans.

Puis nous avons le sexe, avec une augmentation significative du nombre de cas chez la femme plutôt que chez l'homme, soit environ 20,5% des femmes pour 13% des hommes au-delà de 75 ans. La diminution des estrogènes à la ménopause serait aussi un facteur de risque montrant que la femme est plus touchée que l'homme. (6) (9) (15)

#### **2. Facteurs de risque vasculaire**

Un diabète, une hypertension artérielle, une hyperlipidémie non traités peuvent entraîner une mort neuronale plus rapide. Le risque est aussi augmenté chez les personnes ayant déjà fait un accident vasculaire cérébral, présentant une fibrillation auriculaire ou encore de l'athérosclérose. (9) (16)

### 3. Facteurs génétiques

La MA n'est pas héréditaire mais la prévalence de démence est multipliée par 1,5 si un parent est touché et par 2 si aux moins deux parents proches sont atteints. (9) (17)

#### a. Forme sporadique : Apolipoprotéine E

Le gène ApoE a été identifié comme un facteur de risque, il est présent sur le chromosome 19, il code pour une protéine de 299 AA, il est polymorphe : il possède trois allèles ( $\epsilon 2$ ,  $\epsilon 3$ ,  $\epsilon 4$ ). Cette protéine ApoE permet le transport des lipides, elle redistribue les lipides (le cholestérol, HDL-cholestérol, LDL-cholestérol) aux cellules de l'organisme y compris dans le système nerveux et cela permet la réparation des cellules au niveau des sites de lésion.

L'ApoE2 (7%) diminue la concentration en LDL-cholestérol donc il réduit le risque cardiovasculaire. L'allèle  $\epsilon 2$  est donc un facteur protecteur de la maladie, il diviserait le risque par 2.

L'ApoE3 est la plus fréquente dans la population (78%).

L'ApoE4 (15%) a pour rôle de transporter le LDL-cholestérol (athérogène) donc elle va élever la concentration plasmatique et augmenter le risque cardiovasculaire. L'allèle  $\epsilon 4$  est le plus fréquent chez les patients atteints de la MA (35 – 40%), le risque de développer la maladie est doublé pour les porteurs d'un seul allèle mais il est multiplié par 12 à 15 pour les deux allèles.

#### b. Forme familiale

La forme héréditaire ne représente que 1,5 à 2 % des cas, mais 3 mutations rares à l'origine de la maladie ont pu être identifiées.

- Mutation du gène de l'Amyloïd protein precursor

Le gène de l'APP se situe sur le chromosome 21, ce gène code pour une protéine transmembranaire qui possède le fragment correspondant au peptide  $\beta$ -amyloïde. Les mutations sur ce gène vont conduire à la production du peptide A $\beta$ 42 via la voie amyloïdogénique.

Il a été démontré jusqu'à 33 mutations différentes sur ce gène, soit des mutations faux sens, remplacement d'un AA par un autre, ou alors des duplications. L'âge d'apparition de la maladie dans ce cas est compris entre 30 et 65 ans. Les patients atteints de trisomie 21 présentent souvent à partir de l'âge de 40 ans, les lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer.

- Mutation du gène de la préséniline 1

Le gène de la PS1 se situe sur le chromosome 14, il code pour une protéine transmembranaire. Cette protéine est retrouvée dans les neurones, elle fait partie du complexe de la  $\gamma$ -secretase, qui clive la protéine APP et libère le peptide A $\beta$ 42. Il a été observé près de 185 mutations différentes, ce sont des mutations faux-sens.

La mutation de ce gène est considérée comme majoritaire car elle a été retrouvée chez environ 70% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer familiale. L'âge d'apparition des symptômes pour les patients porteurs de cette mutation est de 45 ans environ.

- Mutation du gène de la préséniline 2

Le gène de la PS2 est lui situé sur le chromosome 1, il a été identifié grâce à une homologie en AA avec le gène de la PS1. A ce jour, il a été décrit 13 mutations faux-sens de ce gène. Ces mutations sont les plus rares, l'âge de début pour cette forme familiale est plus tardif, vers 52 ans environ.

#### **4. Autres facteurs**

La liste est non exhaustive et selon les études d'autres facteurs peuvent être associés comme le tabac, l'alcoolisme chronique, la sédentarité, les anesthésies répétées et les microtraumatismes crâniens chez certains sportifs (joueur de foot, boxeur). (18)

## **B. Facteurs protecteurs**

(15) (17) (18)

### **1. Vie sociale**

Différents facteurs diminueraient le risque de développer la maladie comme un niveau d'étude élevé, une activité professionnelle stimulante, un entourage important, un bon niveau d'éducation, des activités de loisir. Tous ces facteurs semblent retarder l'apparition des premiers symptômes et leurs sévérités, ils ne diminuent pas la perte en neurones mais permettent une bonne plasticité cérébrale, entraînant ainsi une adaptabilité permanente du cerveau.

### **2. L'alimentation**

Une alimentation saine, type méditerranéenne, diminuerait le risque d'apparition de démence, comme une consommation régulière de poisson ou une alimentation riche en fruits et légumes. De plus, une consommation modérée de vin aurait un effet bénéfique.

### **3. Sport**

La pratique d'une activité sportive régulière, telle que la marche serait neuroprotecteur.

## **V - Symptômes**

### **A. Les troubles cognitifs**

Le début de la maladie commence généralement avant l'apparition des premiers symptômes. Dans un premier temps, le malade va aller consulter son médecin pour des pertes de mémoire régulières et qui l'affectent dans sa vie quotidienne. Ces **troubles de mémoire** sont les signes cliniques les plus fréquents et surtout les premiers perçus, ils sont dûs à l'atteinte de la région de l'hippocampe qui est le centre de contrôle de la mémorisation.

L'atteinte de la mémoire concerne surtout les événements récents, le patient aura du mal à garder en mémoire des faits nouveaux, il aura un défaut de stockage des souvenirs récents, en revanche les souvenirs anciens sont conservés plus longtemps, ils seront dégradés au cours de l'évolution de la maladie.

Dans les formes évoluées de la maladie, les troubles de la mémoire sont souvent accompagnés du syndrome des 3A c'est-à-dire aphaso-apraxo-agnosique.

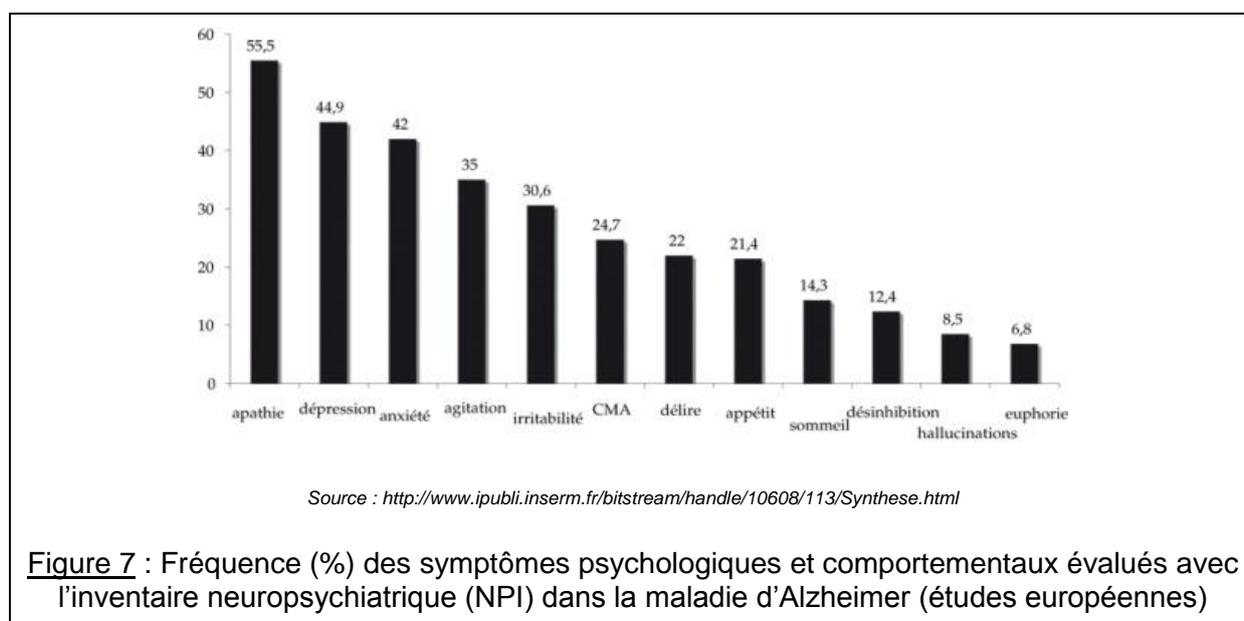
L'**aphasie** est le **trouble du langage**, le patient va présenter une diminution du vocabulaire, il cherchera plus souvent ces mots ou alors il va mettre un mot pour un autre. Cette aphasie ne concerne pas que le langage oral, elle va toucher aussi le langage écrit, le malade va faire des erreurs d'orthographe puis il va déformer les lettres, et les mots vont devenir méconnaissables.

Puis le patient peut aussi présenter **des troubles dans l'exécution de ses gestes** aussi appelé **apraxie**, au début cela va toucher des gestes difficiles comme l'écriture puis avec l'évolution de la maladie cela affectera même les gestes réflexes, comme mâcher ou avaler. Cette aggravation montre une diminution de l'autonomie et le patient aura donc besoin d'une aide pour les gestes les plus courants de la vie quotidienne comme se laver, s'habiller, manger.

Enfin, le malade aura des **difficultés de reconnaissance** ou aussi appelé **agnosie**, c'est-à-dire que le patient sera incapable d'identifier des choses simples de la vie courante pouvant aller jusqu'à l'incapacité à reconnaître les personnes de son entourage proche. Cette agnosie peut être visuelle mais aussi tactile, olfactive et auditive. Le patient présente souvent **des troubles du raisonnement**, du jugement ; le malade d'Alzheimer abandonnera les tâches les plus complexes comme gérer le budget, planifier des rendez-vous, des voyages, téléphoner à quelqu'un, il aura aussi du mal à se concentrer. La personne présentera aussi une **désorientation dans l'espace et dans le temps**, elle ne saura plus où elle se trouve, oubliera la date du jour, le mois ainsi que l'année. Dans la plupart des cas le patient sera **anosognosique** c'est-à-dire qu'il n'aura pas conscience de ses troubles et sera dans le déni de sa maladie. (9) (19) (20) (21)

## B. Les troubles psycho-comportementaux

Les troubles psycho-comportementaux font partie des complications fréquentes de la MA. Au stade avancé, près de 80% des patients présentent des troubles psycho-comportementaux. Ils contribuent à la perte d'autonomie du malade et sont souvent à l'origine du placement en institution. Ils sont classés selon deux catégories les troubles dit productifs et les non productifs.



### 1. Les troubles productifs

Les troubles productifs sont considérés comme les plus difficiles à gérer pour l'entourage et l'équipe soignante car ils sont embarrassants et difficilement tolérables. Ils se traduisent généralement par des **cris, une agitation, une irritabilité, une agressivité, une euphorie, un comportement d'opposition**. Le malade aura des accès de colère sans raisons valables, il sera violent autant au niveau des gestes que des paroles, il refusera de manger ou de se laver, puis s'il est dans une phase d'euphorie le malade va rire pour n'importe quoi, parfois même de façon déplacée.

Il pourra même aller jusqu'à la désinhibition, il ne saura plus ce qu'il peut faire ou non, Le patient aura un comportement déplacé avec un langage inadapté qui peut être gênant socialement.

Le patient pourra présenter **des hallucinations et des idées délirantes**, la personne malade perçoit ou interprète mal des faits ou des paroles, ces hallucinations peuvent être visuelles ou auditives.

Enfin, le malade d'Alzheimer montrera des **troubles du sommeil et de l'alimentation**, il aura du mal à s'endormir ou aura des réveils nocturnes, des insomnies. En ce qui concerne l'alimentation, il aura une diminution de l'appétit, donc une perte de poids et pourra même avoir des troubles de la déglutition.

## **2. Les troubles non productifs**

Les troubles dits non productifs sont plus discrets, moins envahissant dans la vie quotidienne, moins dérangeant pour l'entourage. Ils se traduisent par des troubles affectifs comme l'**anxiété** où le malade exprimera un sentiment de peur, des préoccupations concernant son avenir, sa santé, son environnement, pouvant aller jusqu'à la **dépression**, c'est un état de découragement, il sera perdu et évoquera l'idée de mourir. Le patient peut aussi présenter **une apathie** c'est-à-dire une perte d'intérêt pour des activités qu'il aimait faire jusque-là, il montrera une baisse de motivation à réaliser des projets. En plus de ces symptômes, il est susceptible de voir un repli sur soi, le malade sera moins expressif sur ses émotions, ses douleurs. L'entourage et le personnel soignant peut alors penser que le patient va bien et le laissera livré à lui-même. Il est donc important de porter la même attention au malade que celle porter lors de troubles productifs.

Tous ces troubles psycho-comportementaux évolueront et s'aggraveront avec la progression de la maladie, ils font partie intégrante de la prise en charge préventive et thérapeutique de la MA. (9) (22) (23) (24)

## **VI - Diagnostic**

Aujourd'hui la moitié des malades d'Alzheimer sont identifiés, le diagnostic est difficile, tardif et long à poser, environ 24 mois en France.

Pour diagnostiquer la maladie d'Alzheimer, il est nécessaire de réaliser plusieurs examens qui seront complémentaires, un seul examen positif ne permet pas d'affirmer avec certitude la présence d'une maladie d'Alzheimer. Le seul diagnostic de certitude est l'étude anatomopathologique du cerveau après le décès du malade. Ces différents examens permettront aussi de faire le diagnostic différentiel et ainsi d'écartier la dégénérescence normale liée à l'âge ou les autres types de démences telles que la démence à corps de Lewy, la démence vasculaire ou la dégénérescence fronto-temporale.

Souvent le patient va consulter son médecin pour des troubles de la mémoire, ce qui conduit à faire les différents tests nécessaires au diagnostic. Mais les troubles cognitifs ne conduisent pas forcément à une maladie d'Alzheimer.

Les études montrent qu'il serait préférable de réaliser un diagnostic précoce avant même l'apparition des premiers symptômes afin de mettre en place une prise en charge thérapeutique rapidement et ainsi ralentir l'évolution de la maladie. (25) (26)

### **A. Entretien médical**

Dans un premier temps, le patient réalise un entretien avec son médecin et si possible un accompagnant pouvant donner des informations fiables.

L'entretien va porter sur l'âge du patient, son mode de vie, son environnement familial et social, son niveau d'éducation, son habitat et son autonomie.

Il sera aussi demandé les antécédents médicaux personnels tels que des troubles vasculaires, la présence de facteurs de risque et les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer. Le médecin recherchera aussi la prise de médicaments, d'alcool ou de drogue pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs.

Le médecin retracera avec le patient l'histoire de la maladie, c'est-à-dire l'évolution des symptômes, le changement de comportement, le retentissement de la maladie sur les activités quotidiennes, la présence ou non d'une dépression qui peut se présenter sous forme de démence ou l'accompagner. Il faudra donc rechercher la présence ou non de troubles affectifs, comportementaux, de troubles du sommeil, d'une hyperémotivité.

Un examen clinique sera aussi réalisé avec l'appréciation de l'état général, la surveillance du poids, un examen cardio-vasculaire, la vigilance du patient et un déficit sensoriel (troubles visuels ou auditifs). (5) (25)

## **B. Evaluation des fonctions cognitives**

Cette liste est non exhaustive d'autres tests existent.

### **1. Mini-Mental State Examination (MMSE)**

Ce test est basé sur une série de questions permettant d'évaluer la fonction cognitive du patient. (Annexe 1)

On mesure la capacité de fonctionnement de la mémoire :

- L'orientation dans le temps : on demande au patient la date du jour, l'année en cours, le mois, la saison
- L'orientation dans l'espace : le patient doit donner le nom de l'hôpital où il passe le test, le nom de la ville, du département, de la région.
- L'apprentissage : trois mots seront à mémoriser et le patient devra les répéter de suite
- L'attention et le calcul : le patient doit faire des soustractions à partir de 100 et en retirant 7 à chaque fois
- Epreuve de mémoire : le patient devra rappeler les trois mots qu'il a dû mémoriser plus tôt
- Le langage : demander au patient de nommer les objets présent devant lui, un stylo et une montre, puis lui faire répéter une phrase, enfin pour évaluer sa capacité à réaliser des ordres lui donner des consignes comme « prenez ce papier de la main droite », « pliez le en 2 » et « jeter le par terre »
- La praxie : le patient devra reproduire un dessin conforme au modèle proposé.

Ce test sera noté de 0 à 30 (1 question = 1 point) et selon le score le médecin détermine si le patient présente des troubles cognitifs ou non. Si le score est supérieur à 28 il n'y a pas de démence, en revanche si le score est inférieur à 24, le patient présente un dysfonctionnement. Il devra réaliser des examens complémentaires ainsi qu'une consultation avec un spécialiste. Mais attention le score de ce test varie selon l'âge et le niveau d'éducation et n'est pas le seul outil de diagnostic.

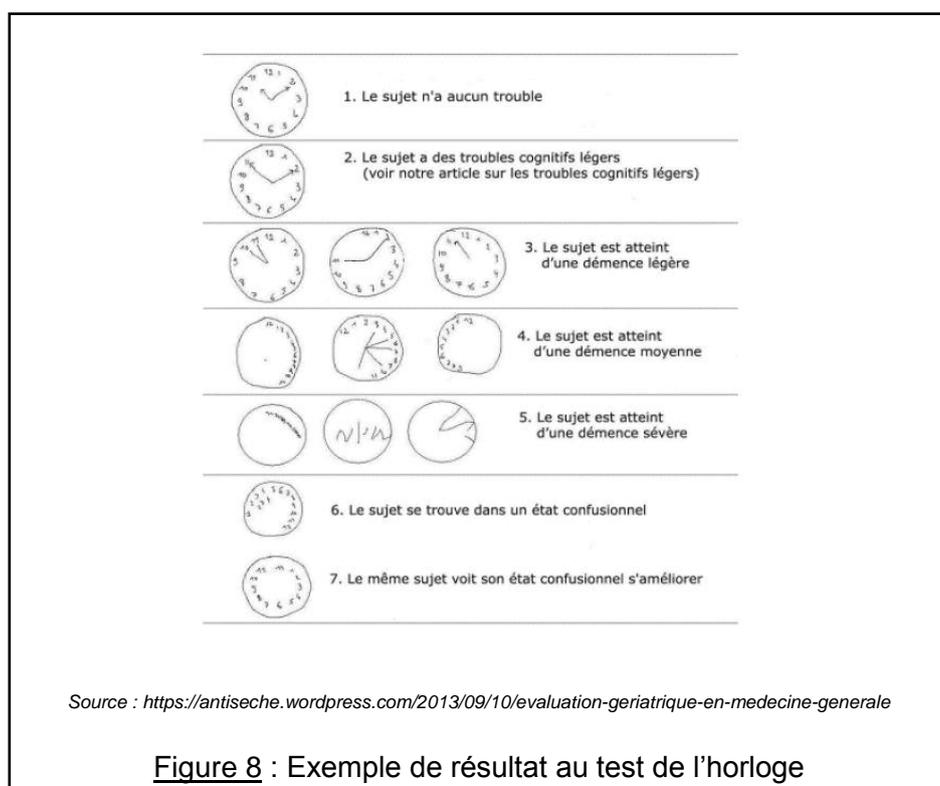
Le score servira aussi pour mettre en place le traitement médicamenteux si celui-ci est nécessaire. (25) (27)

## 2. Test de l'horloge

Le test de l'horloge est un test très rapide d'environ 2 minutes, permettant d'évaluer la praxie et l'orientation temporo – spatiale.

Un cercle avec un point au milieu est présenté au patient, l'examineur lui explique que cela représente un cadran de montre ou d'horloge. Il demande alors au patient de noter les chiffres et d'ajouter les aiguilles sur une heure précise indiquée par l'évaluateur. Ce test est noté sur 7 points, tout point perdu est pathologique.

L'interprétation de ce test n'est pas fonction du niveau socioculturel de la personne.  
(27) (28) (Annexe 2)



## 3. Test des 5 mots de Dubois

Ce test permet d'évaluer la capacité de mémorisation, il dure environ 10 minutes.

Il se déroule en 2 étapes :

- Etape d'apprentissage avec rappel immédiat : cette étape consiste à vérifier que le patient arrive à mémoriser des informations, il devra apprendre 5 mots différents, puis il lui est demandé de les restituer, si le patient n'arrive pas à retrouver un mot, l'examineur peut alors l'aider en lui donnant des indices, comme par exemple pour le mot rose il lui donne l'indice de fleur.

- Étape de mémoire ou rappel différé: on demande au patient de restituer les mots, après une épreuve interférente pour détourner l'attention. Si le patient n'arrive pas à redonner un mot, un indice lui sera donné pour l'aider.

Le résultat de ce test est noté sur 10 et ne tient pas compte de l'aide apportée, si le patient arrive à restituer les 5 mots lors des 2 étapes, il obtient alors un résultat de 10 et ces capacités de mémorisation sont conservées. Quand le résultat est inférieur à 10, le test est considéré comme anormal (27) (29)

Objet	Catégories/Indice (à masquer)
Rose	fleur
Eléphant	Animal
Chemise	Vêtement
Abricot	Fruit
Violon	Instrument de musique

*Source : [http://www.esculape.com/geriatrie/alzheimer\\_5mots.html](http://www.esculape.com/geriatrie/alzheimer_5mots.html)*

**Tableau 2** : Exemple d'une liste de 5 mots pour le Test de Dubois

#### 4. Test de la perte d'autonomie fonctionnelle

Le test utilisé correspond à une échelle d'activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL). Il évalue quatre items qui explorent l'autonomie ou le degré de dépendance du sujet par rapport aux activités de la vie quotidienne.

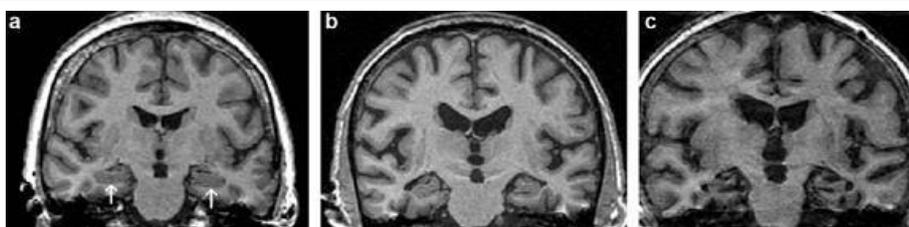
- Capacité à utiliser son téléphone
- Moyen de transport
- Responsabilité dans la prise de médicaments
- Gestion de son budget

Les résultats sont basés sur la réponse du patient mais en tenant compte aussi de l'avis de l'accompagnant, on lui donnera 0 si le patient est autonome et 1 s'il est dépendant. (30) (Annexe 3)

### C. Imagerie cérébrale : IRM

Cette technique est toujours associée aux autres outils de diagnostic. Elle est utilisée pour observer l'aspect et le volume du cerveau du patient et mettre en évidence une atrophie cérébrale surtout de la partie hippocampique. Lors de la maladie d'Alzheimer, il est observé une diminution de 20 à 30 % du cerveau au stade précoce puis l'atrophie augmente avec l'évolution de la maladie. L'imagerie permet aussi d'éliminer d'autres causes de démence comme une tumeur ou des lésions vasculaires.

En cas de démence atypique ou si un doute de diagnostic persiste, il peut être réalisé une tomographie à émission de positon mais cette technique est très coûteuse, elle utilise des radiotraceurs qui vont marquer le peptide amyloïde, donc elle n'est pas effectuée systématiquement. (5) (15) (31) (20)



Source : [http://leplanalzheimer2008.blogspot.fr/p/blog-page\\_15.html](http://leplanalzheimer2008.blogspot.fr/p/blog-page_15.html)

Figure 9 : Exemple de cerveau d'une personne saine et d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer

### D. Bilan biologique

Des examens biologiques sont souvent demandés, afin de rechercher d'autres causes pour les troubles cognitifs.

**Dosage sanguin** : réalisation d'un dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), d'un hémogramme, d'un ionogramme sanguin, d'une calcémie, d'une glycémie, d'une albuminémie et d'un bilan rénal. En plus, le médecin pourra demander un dosage de la vitamine B12, des folates, un bilan hépatique (transaminases et gamma GT), une sérologie syphilitique, la recherche du VIH ou de la maladie de Lyme. Tous ces tests sont nécessaires afin d'éliminer toutes causes potentielles et réversibles de déclin cognitif, notamment une infection aiguë, des troubles thyroïdiens, un déficit de vitamine B12, pouvant être de cause alimentaire ou iatrogène, ou une insuffisance rénale ou hépatique.

**L'analyse du LCR** est réalisée à la suite d'une ponction lombaire, elle servira à identifier des marqueurs biologiques spécifiques de la maladie d'Alzheimer : la protéine Tau, la protéine Tau – phosphorylé et le peptide A $\beta$ 42. La sévérité de la maladie et le dosage ne sont pas corrélés.

On va doser ces marqueurs à l'aide de la technique d'immunologie ELISA, chez les malades d'Alzheimer la concentration du peptide A $\beta$ 42 dans le LCR va diminuer car il est retenu dans les plaques amyloïdes, la valeur seuil de ce peptide est de 500 pg/mL et elle est 2 à 3 fois diminuée chez le MA, en revanche la concentration en peptide A $\beta$ 40 reste inchangée. Puis il sera observé une augmentation de la protéine Tau (valeur seuil de 300 pg/mL) et Tau – phosphorylé dans le LCR.

Il faudra tout de même tenir compte de l'âge du patient lors du dosage car la concentration en protéine Tau augmente modérément avec celui-ci. (5) (32) (33)

## **VII - Evolution**

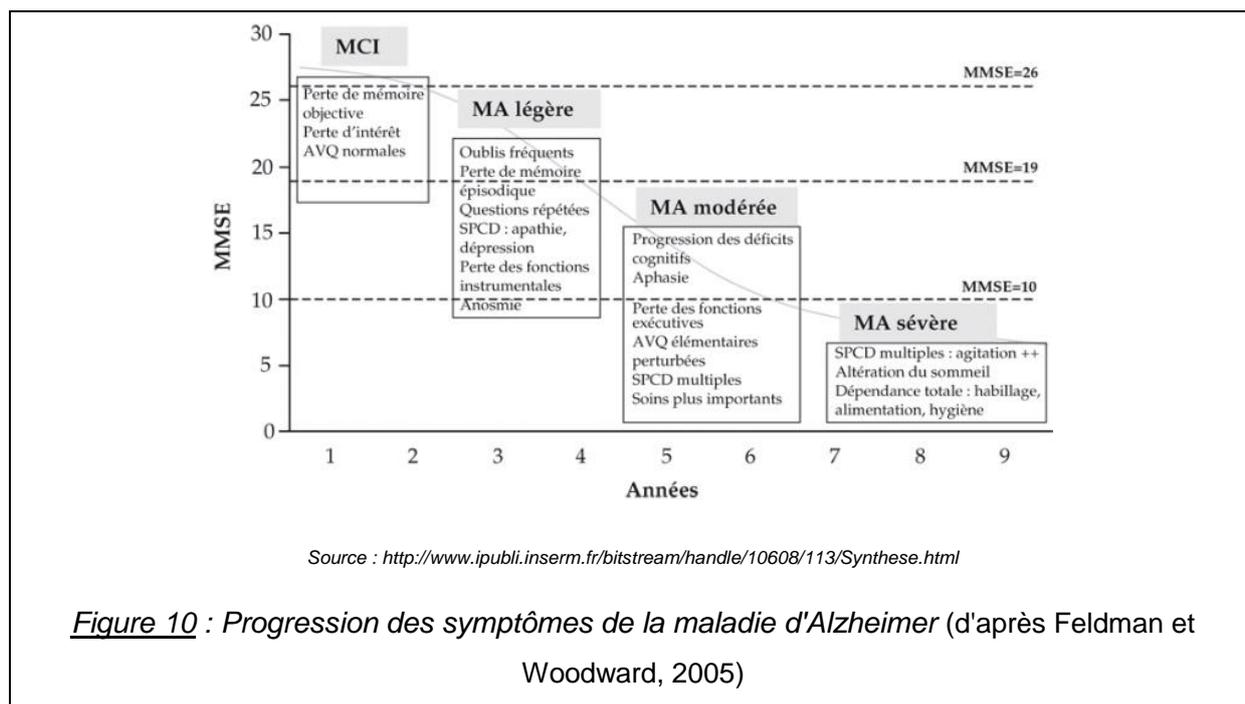
Au cours du temps, la MA diminue la qualité de vie des personnes atteints mais aussi celle des aidants, souvent le malade aura recours à une aide à domicile. A terme, la plupart des patients devront être placés dans une institution spécialisée.

Au stade léger, le patient présentera des troubles de la mémoire récente, ainsi qu'une apathie fréquente et il fera des erreurs dans la notion du temps et de l'espace.

Puis aux stades plus modérés voire sévères, le patient va en plus avoir des troubles dans la réalisation de certains gestes, avoir des problèmes dans le raisonnement ou dans le jugement, perdre la capacité à reconnaître et à identifier certains objets et certaines personnes de son entourage. C'est souvent à ces stades que les troubles psycho-comportementaux vont apparaître.

L'évolution de la maladie se fait plus ou moins rapidement selon les patients, avec une apparition progressive des symptômes et une perte d'autonomie. Plusieurs complications peuvent alors apparaître et entraîner le décès du malade. Ce n'est pas la MA qui entraîne la mort du patient, mais son évolution et ses complications. Le patient présentera un amaigrissement dû à une perte d'appétit, à des troubles de la déglutition avec un risque augmenté de fausse route, il sera affaibli et présentera un risque plus important d'infections.

Il pourra montrer des troubles de la marche, de l'équilibre avec un risque de chutes et de fractures, ainsi qu'une incontinence et des crises d'épilepsies. (5) (27) (21)



Les médicaments « anti-Alzheimer » visent à diminuer l'évolution de la maladie et l'apparition des symptômes et donc des complications.

## Partie II - Prise en charge de la maladie

## **I - Prise en charge médicamenteuse**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie complexe, il n'existe aucun traitement curatif mais les médicaments utilisés spécifiquement pour cette maladie vont avoir pour objectif d'améliorer, de retarder ou de stabiliser la progression du déclin cognitif, ainsi que de diminuer au maximum les conséquences sur la vie quotidienne. D'autres traitements seront utilisés pour réduire les manifestations psychologiques et comportementales associées

### **A. Thérapeutique spécifique de la maladie d'Alzheimer**

Les médicaments ne vont pas agir sur les mécanismes physiopathologiques en effet il n'existe encore aucun traitement qui bloque la production du peptide  $\beta$  amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Les recherches se sont donc portées vers un autre mécanisme pathologique de la maladie : l'atteinte du système cholinergique.

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une diminution de concentration et de synthèse de l'Ach dans certaines régions du cerveau, notamment l'hippocampe et le cortex cérébral. De plus, nous avons remarqué une augmentation anormale des concentrations en glutamate. La thérapeutique va essayer de réguler ces différentes perturbations.

Quatre molécules ont reçu une autorisation de mise sur le marché :

- Trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :
  - o Aricept® (Donépézil)
  - o Réminyl® (Galantamine)
  - o Exelon® (Rivastigmine)
- Un antagoniste des récepteurs NMDA ou antiglutamate : Ebixa® (Mémantine)

(5) (21)

## 1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

(5) (21) (34) (35)

L'acétylcholinestérase est une enzyme qui dégrade physiologiquement l'Ach en choline et en acide acétique, mais dans la MA nous observons une perte importante d'Ach au niveau cérébral donc les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase vont éviter la dégradation de l'Ach en bloquant l'action des AchE.

Pour que ce traitement fonctionne correctement, il est nécessaire d'avoir un nombre de neurones pré-synaptiques encore fonctionnels pour synthétiser de l'Ach c'est pourquoi ils seront utilisés pour les formes légères à modérées. L'efficacité de ces molécules est dose – dépendante. Il n'y a aucune différence d'efficacité démontrée entre les trois molécules, et aucune amélioration supplémentaire n'est observée si on associe deux molécules entre – elles.

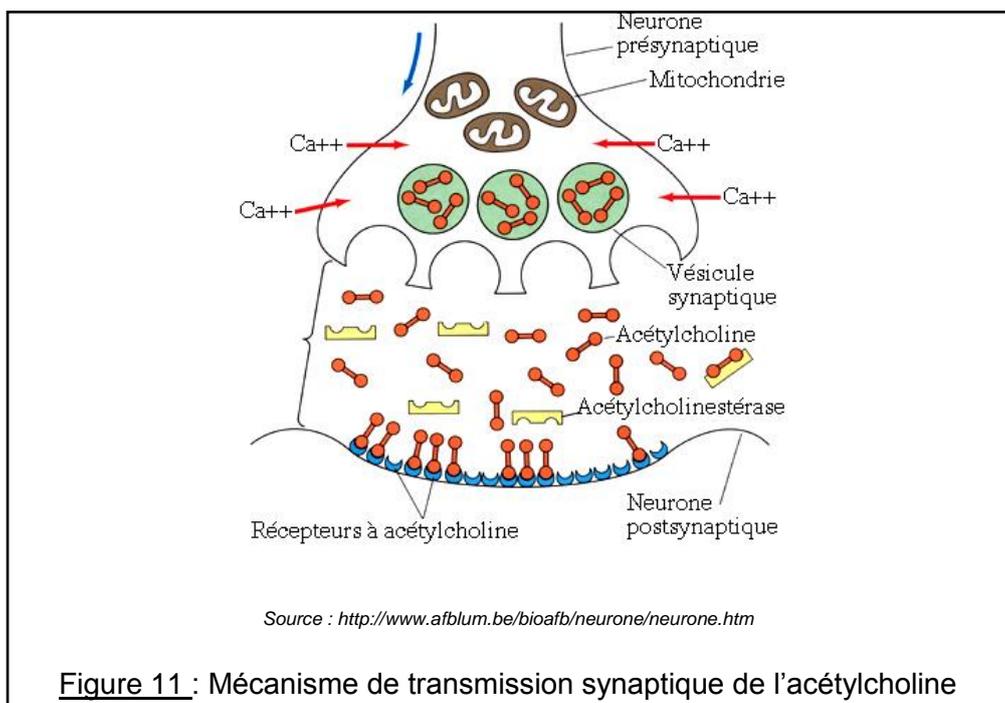


Figure 11 : Mécanisme de transmission synaptique de l'acétylcholine

### a. Donépézil (Aricept®)

Le Donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'AchE cérébrale. Il existe sous 2 formes, comprimé pelliculé et orodispersible en 5 mg et 10 mg. La posologie usuelle en début de traitement est de 5mg par jour en une prise le soir au coucher. Puis réévaluation du traitement par le médecin au bout d'un mois. Si cela est nécessaire, le praticien pourra augmenter la dose à 10mg par jour. Cette molécule permettrait en plus de diminuer l'atrophie corticale observée lors de l'IRM.

**b. Galantamine (Réminyl®)**

Le Galantamine est un alcaloïde tertiaire, inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'AchE cérébrale, il potentialise l'action intrinsèque de l'Ach sur les récepteurs nicotiniques. Il existe sous forme de comprimé pelliculé, de solution buvable et de gélule à libération prolongée. A l'initiation du traitement, la dose sera de 8mg par jour en deux prises matin et soir ou en une prise le matin si forme LP pendant quatre semaines, puis augmentation par palier jusque 16 mg par jour et même jusque 24mg par jour au cas par cas. Si une absence d'amélioration ou une intolérance est observée, la dose sera diminuée à 16mg par jour. La tolérance et la posologie est réévalué tous les 3 mois.

**c. Rivastigmine (Exelon®)**

La Rivastigmine est un double inhibiteur, il va inhiber de façon réversible l'AchE mais aussi la butyrylcholinestérase, c'est une enzyme qui dégrade aussi l'Ach. Cette molécule existe sous forme de gélule, solution buvable et de dispositif transdermique.

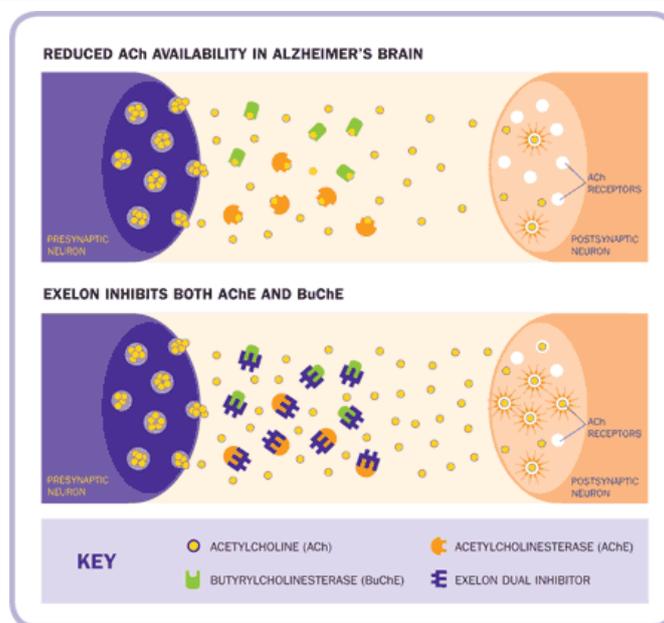
Pour les formes orales, on débute le traitement par 1,5 mg deux fois par jour en une prise au cours des repas matin et soir. Après minimum deux semaines de traitement et une bonne tolérance, la posologie sera augmentée par palier avec 6 mg, puis 9 mg pour enfin atteindre 12 mg par jour. Si au-delà de trois mois de traitement à la dose d'entretien aucun changement n'est perçu le patient devra l'arrêter.

Pour la forme patch la dose initiale est d'un patch de 4,6 mg / 24h, puis après minimum quatre semaines de traitement et s'il est bien toléré, la dose passera à 9,5mg / 24h. Le patch s'applique toujours sur une peau saine, propre, sèche et sans pilosité en haut ou bas du dos ou en haut de la poitrine ou du bras. Il ne faudra pas l'appliquer sur la cuisse ou l'abdomen du fait de la diminution de la biodisponibilité et éviter de le placer toujours sur la même zone car il existe un risque d'irritation cutanée.

Pour le passage de la forme gélule à patch, il est recommandé d'appliquer un patch le lendemain de la dernière dose orale.

#### **d. Mécanisme d'action**

Les inhibiteurs de l'AchE comme leur nom l'indique vont inhiber l'AchE au niveau des synapses. En bloquant ces enzymes le taux d'Ach va pouvoir augmenter au niveau synaptique et ainsi exercer leur action sur les neurones post – synaptiques.



Source : <http://tpe-alzheimer.e-monsite.com/pages/les-traitements/les-traitements-actuels-contre-la-maladie-d-alzheimer.html>

**Figure 12** : Action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase au niveau d'une synapse

#### **e. Effets indésirables**

Les effets indésirables les plus couramment observés sont :

- Les troubles digestifs avec l'apparition de nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales qui pourront être évités en augmentant progressivement les traitements
- Les troubles cardiaques avec un risque de bradycardie, de trouble de la conduction
- Puis des troubles neurologiques comme une fatigue importante, la présence de vertiges, céphalées, somnolence, insomnies, hallucinations, anorexie, perte de poids.

Les effets indésirables neurologiques seront à différencier d'une aggravation de la maladie qui peut se traduire par les mêmes symptômes.

## **f. Interactions médicamenteuses**

Avec ce type de traitement, il existe beaucoup de précaution d'emploi notamment en raison de leur effet cholinomimétique, les IAChE doivent être administrés avec prudence chez les sujets présentant des troubles cardiaques. De par leur action, ils peuvent entraîner une bradycardie, il est donc recommandé de faire attention à l'association avec des médicaments bradycardisants, comme les bêta-bloquants. Au vu de cet effet, il est recommandé d'effectuer un électrocardiogramme avant l'instauration du traitement pour tous les patients ayant des problèmes cardiaques. Il sera aussi nécessaire de vérifier si la personne ne présente pas de risque d'ulcère, d'antécédents d'asthme ou de BPCO.

Plusieurs interactions médicamenteuses ont été relevées :

- Interaction possible avec des traitements ayant des effets anticholinergiques : antidépresseurs imipraminique *Clomipramine (Anafranil®)* ou tricyclique *Amitriptyline (Laroxyl®)*, neuroleptique phénothiazidique *Cyamémazine (Tercian®)*, certain anti-histaminique, ils vont pouvoir diminuer l'efficacité des IAChE et ainsi aggraver la maladie, ces médicaments peuvent être utilisés pour diminuer les troubles psycho-comportementaux de la MA.
- Certains médicaments atropiniques peuvent être associés mais ils entreront en compétition avec les IAChE du fait de leur mode d'action opposé et donc aggraveront les troubles cognitifs.
- Les IAChE Donépézil et Galantamine sont métabolisés par le cytochrome P450 – 2D6 et le 3A4 donc il faudra faire attention avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques, qui pourront augmenter ou diminuer les concentrations, ainsi nous pourrions avoir un risque de surdosage ou d'inefficacité du traitement.

## 2. Antagonistes des récepteurs NMDA : Mémantine (Ebixa®)

(5) (14) (21) (34) (35)

### a. Indication

La Mémantine est indiquée chez les patients adultes atteints d'une forme modérée à sévère dans la maladie d'Alzheimer. Ce médicament est disponible sous forme de comprimé ou de solution buvable. La posologie usuelle est de 20mg par jour maximum, en une prise, à la même heure pendant ou en dehors des repas, avec une augmentation progressive par palier de 5 mg par semaine.

- Semaine 1 : 5 mg ou 0,5 mL de solution pendant 7 jours
- Semaine 2 : 10 mg ou 1 mL de solution pendant 7 jours
- Semaine 3 : 15 mg ou 1,5 mL de solution pendant 7 jours
- Semaine 4 + les suivantes: 20 mg ou 2 mL de solution par jour

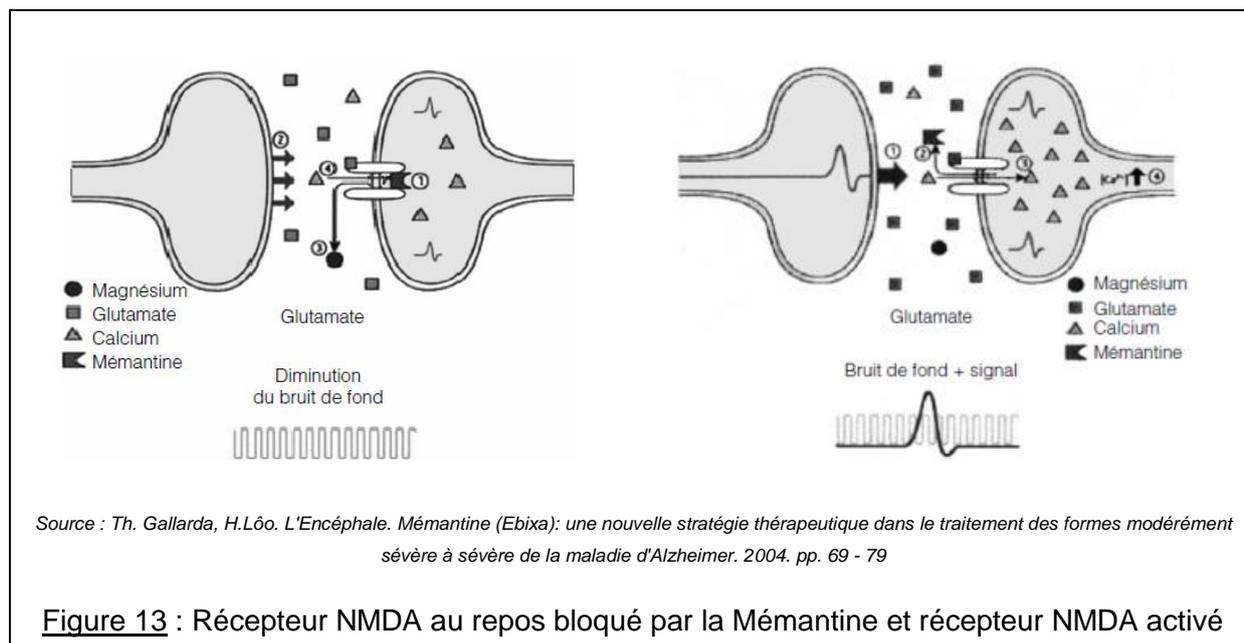
Le traitement peut être poursuivi seulement s'il est bien toléré par le patient. La biodisponibilité du traitement est d'environ 100%, c'est un cyclohexane lipophile qui se distribue significativement dans le système nerveux central.

### b. Mécanisme d'action

La Mémantine est un antagoniste non compétitif d'affinité modérée des récepteurs NMDA. Ce type de récepteur est un canal ionique réagissant à l'action du glutamate, il est perméable aux ions sodiques et calciques. En permettant l'entrée massive de calcium, il provoque un changement dans les neurones post – synaptiques et permet la libération du glutamate de façon excessive, en entraînant une dégénérescence neuronale.

La Mémantine a une affinité modérée pour ce récepteur, elle exerce son action par un blocage – déblocage de celui – ci. Lorsque le neurone est au repos, la Mémantine se fixe sur le récepteur, ce qui va déclencher la libération de glutamate et entraîner la dépolarisation de la membrane post – synaptique. Le récepteur reste alors bloqué avec une concentration intracellulaire en calcium faible.

Lors de l'activation neuronale, la Mémantine va se déplacer hors du canal, les ions calcium vont alors pouvoir entrer dans la cellule et déclencher la transmission du signal facilitant ainsi la mémorisation et l'apprentissage.



### **c. Effets indésirables**

Ce traitement n'est pas dénué d'effets indésirables mais il en présente moins que les IAChE. Les plus fréquemment retrouvés sont :

- Effets neuropsychiques : vertiges, céphalées, somnolence, fatigue, confusion, hallucinations
- Troubles digestifs : surtout une constipation, des vomissements, quelque cas isolés de pancréatite ont été relevés
- Système cardiovasculaire : hypertension artérielle

Du fait de la présence de ces effets indésirables l'augmentation de la dose doit se faire de façon progressive.

### **d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses**

Une adaptation de posologie est recommandée si la personne présente une insuffisance rénale modérée à sévère. Il faudra aussi faire attention s'il y a une association avec des médicaments néphrotoxiques tel que les diurétiques ou IEC ou des médicaments alcalinisant les urines comme les bicarbonates.

Ces traitements pourraient diminuer l'élimination urinaire de la Mémantine et donc entraîner une accumulation du principe actif. Certains antipsychotiques peuvent diminuer l'effet thérapeutique de la Mémantine.

### **3. Stratégie thérapeutique**

Après la pose du diagnostic, un traitement spécifique peut être envisagé, en prenant compte du rapport bénéfice/risque. La mise en place d'une thérapeutique se fait après l'avis d'une équipe pluridisciplinaire composée de médecins spécialistes, médecins généralistes et autres professionnels de santé tel qu'un orthophoniste, kinésithérapeute, infirmier ....

Tous ces médicaments sont soumis à une prescription initiale annuelle réservée aux neurologues, psychiatres, gériatres, médecins généralistes titulaires de la capacité de gériatrie. Le renouvellement peut être effectué par le médecin traitant. La mise en place de traitement doit se faire seulement si un professionnel de santé ou une personne de confiance peut vérifier régulièrement la prise des médicaments.

Selon la HAS la stratégie thérapeutique est la suivante :

- Pour le stade léger (MMSE > 20) : prescription d'un IAChE (Donépézil, Galantamine, Rivastigmine) en monothérapie. Si le patient présente une intolérance au produit, il est possible de le substituer par un autre inhibiteur. Il n'y a aucune étude en faveur d'une bithérapie.
- Au stade modéré (10 < MMSE < 20) : le médecin peut prescrire un IAChE ou antagoniste des récepteurs NMDA. Mais l'efficacité de la Mémantine est moins bien établie à ce stade. Aucun argument n'est en faveur d'une association Mémantine et anticholinestérasique.
- Enfin pour le stade sévère (MMSE < 10) : la seule molécule recommandée actuellement en France est la Mémantine.

Médicaments	Stade			
	Léger	Modéré	Modérément sévère	Sévère
Donépézil (Aricept®)*	•	•	•	
Galantamine (Reminyl® et Reminyl® LP)*	•	•	•	
Rivastigmine (Exelon® et Exelon® dispositif transdermique)*	•	•	•	
Mémantine (Ebixa®)		•	•	•

\* Médicaments anticholinestérasiques

Source : Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne. Janvier 2009.

Figure 14 : Stratégie thérapeutique en fonction du stade de la maladie selon la HAS

Tous les traitements doivent être instaurés de façon progressive afin d'en améliorer la tolérance. De plus, le médecin doit réévaluer régulièrement l'intérêt de l'utilisation du traitement, voir s'il est toujours efficace et si le patient ne présente pas d'effets indésirables.

L'arrêt du traitement n'est pas recommandé, il pourra être envisagé en cas d'effets indésirables graves ou altérants la qualité de vie, de présence d'une interaction médicamenteuse, et si le patient présente une aggravation sévère de la maladie. (5) (21) (34) (35) (36)

## **B. Traitement des troubles psycho – comportementaux**

80 % des patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent des troubles du comportement. Ils vont se manifester par des cris, des hallucinations, une agitation, une agressivité, des idées délirantes, une anxiété, une dépression, une apathie et par des troubles du sommeil et du comportement alimentaire.

En première intention, un traitement non médicamenteux approprié sera privilégié afin de jouer sur la qualité de vie du patient, le langage, la cognition. Puis si aucune ou peu d'amélioration n'est observée, le médecin pourra alors prescrire un traitement médicamenteux.

## 1. Evaluation préalable

Avant toute mise en place de traitements médicamenteux, il faut dans un premier temps évaluer le degré d'urgence, de dangerosité ou de risque pour le patient ou son entourage. Puis évaluer l'apparition des troubles en interrogeant le patient lui-même et son entourage avec les trois questions suivantes :

- Où ? Circonstance d'apparition ?
- Quand ? C'est-à-dire y a-t-il un facteur déclenchant, un moment de la journée favorisant l'apparition, à quelle fréquence apparaissent – ils ?
- Comment ? Les caractéristiques du trouble, comment se traduisent – ils ? Repli sur soi, apathie, ou plutôt des cris, des hallucinations, une agressivité ? Depuis combien de temps sont-ils là ? Est-ce dû à l'évolution de la maladie ou après l'intervention d'un soignant ?

Des outils d'évaluation existent pour mieux reconnaître les troubles psychocomportementaux dont souffre le patient. (36) (37) (38)

### a. Test de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI)

Ce test répertorie les 12 symptômes les plus fréquents lors de la MA et maladies apparentées, il va évaluer leur fréquence et leur sévérité ainsi que l'impact sur l'entourage. Il existe 3 versions de ce test le NPI, le NPI-réduit et le NPI-ES pour l'équipe soignante si le malade est institutionnalisé.

Les 12 items portent sur :

- Les idées délirantes
- Désinhibition
- Hallucinations
- Irritabilité / Instabilité de l'humeur
- Agitation / Agressivité
- Comportement moteur aberrant
- Dépression / Dysphorie
- Sommeil
- Anxiété
- Apathie / Indifférence
- Exaltation de l'humeur / Euphorie
- Appétit / Trouble de l'appétit

Chaque question est notée entre 0 à 4 points et le score total est le produit des points donnés pour la fréquence, multiplié par les points donnés pour la gravité. Si le score final est supérieur à 24 il est considéré comme pathologique. (Annexe 4)

En complément au NPI, il existe l'échelle d'agitation de Cohen – Mansfield qui permet d'évaluer l'agitation et l'agressivité physique et verbale du malade (Annexe 5) (37) (38)

### **b. Etiologie du trouble**

Il faudra aussi rechercher les causes du comportement du malade, elles peuvent être dues à une aggravation de la maladie mais aussi être propre à la personne, ou dues à son entourage.

Plusieurs causes sont possibles :

- La **cause iatrogène** sera recherchée, les personnes âgées sont souvent polymédicamentées il peut donc y avoir une interaction entre les médicaments et ainsi entraîner des troubles psychiques et/ou des troubles du comportement.
- La **cause somatique** c'est-à-dire que le malade va présenter ces troubles dus à une douleur mal contrôlée ou une infection ou encore un fécalome.
- La **cause psychiatrique** c'est-à-dire un état anxieux, dépressif, ou aggravation d'une maladie psychiatrique préexistante.

Enfin, le médecin questionnera le patient et son entourage pour savoir s'il existe un facteur déclenchant, un facteur de stress comme un changement de la prise en charge, un changement du lieu de vie, de l'entourage, un conflit. Mais aussi s'il existe des facteurs prédisposant tel que la perte d'autonomie, un handicap physique, une entrée en institution, une relation patient / soignant qui se dégrade.

Toutes ces questions vont permettre de mieux cerner les troubles et de pouvoir donner le traitement le plus approprié. Elles montreront aussi la nécessité de former les aidants sur la maladie mais aussi sur le comportement à adopter en fonction du malade. (37) (38)

### **c. Conditions de mise en place du traitement**

La mise en place du traitement se fera après une évaluation du rapport bénéfique/risque, au cas par cas et en fonction des symptômes cibles. Il faudra privilégier le traitement par voie orale et garder la voie injectable pour les traitements d'urgence d'un trouble ou d'un risque majeur immédiat pour la sécurité aussi bien du patient que du soignant.

Il est préférable de faire une monothérapie et de commencer par les doses les plus basses possibles avec une augmentation progressive par palier si nécessaire et pendant une période de courte durée. Un arrêt de traitement sera envisagé dès que les symptômes ne sont plus présents ou dès qu'ils sont contrôlables par des moyens non médicamenteux.

## **2. Anxiolytique**

Les benzodiazépines privilégiées seront celles à demi-vie courte, de préférence non métabolisées par le foie et sans métabolite actif. Quelques molécules correspondent à ce contexte Lorazépam (Témesta®), Oxazépam (Séresta®) et Alprazolam (Xanax®). Ces molécules ne sont pas dénuées d'effets indésirables, elles pourront entraîner une sédation, des agitations paradoxales, augmenter les troubles mnésiques, augmenter le risque de chute et si le sevrage est trop rapide il pourra être observé un syndrome de manque.

Le médecin pourra aussi prescrire de la Buspirone (Buspar®) 15 à 60 mg, c'est un anxiolytique sans effet sédatif et n'entraînant pas de dépendance mais il faudra faire attention car le délai d'action est de 5 jours à 2 semaines.

Les anxiolytiques de type antihistaminiques comme Hydroxyzine (Atarax®) ne sont pas recommandés du fait de leur effet anticholinergique.

Les anxiolytiques sont limités à la crise, utilisés pour une courte durée et après avoir éliminé les autres causes (iatrogène, somatique, psychiatrique) (5) (39) (34) (40)

### **3. Hypnotique**

Pour corriger les troubles du sommeil, des mesures d'hygiène seront prises en première intention comme éviter les écrans le soir, pratiquer son activité physique plutôt le matin, éviter le café ou le thé le soir, préférer les tisanes, favoriser les activités relaxantes comme la lecture ou la musique. Si ces mesures ne sont pas suffisantes le médecin pourra prescrire des hypnotiques de préférence ceux à demi-vie courte. Les deux molécules les plus utilisées sont Zopiclone (Imovane®) et Zolpidem (Stilnox®), ceux sont des apparentés aux benzodiazépines, ils auront donc les mêmes effets indésirables comme le risque de dépendance, une diminution de la vigilance avec un risque de chute plus élevé, des troubles du comportement.

C'est pour cela que la prescription doit être faite pour la durée la plus courte possible et réévaluée régulièrement. (34) (39) (40)

### **4. Antidépresseurs**

Les antidépresseurs sont utilisés seulement si le patient présente un syndrome dépressif modéré à sévère, ils ne sont pas indiqués en cas d'apathie seul, donc un diagnostic différentiel devra être réalisé. Il existe différentes classes d'antidépresseurs mais pour les démences les plus utilisés seront les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), tel que la Fluoxétine (Prozac®), Paroxétine (Déroxat®), Sertraline (Zoloft®), Citalopram (Séropram®), Escitalopram (Séroplex®). Le Moclobémide (Mocloamide®) inhibiteur sélectif des monoamines oxydases de type A peut aussi être prescrit.

Les autres classes d'antidépresseur comme les antidépresseurs tricycliques (Amitriptyline (Laroxyl®) ou Clomipramine (Anafranil®)) sont à éviter du fait leur activité anticholinergique qui pourrait aggraver les troubles cognitifs. Les antidépresseurs atypiques Tianeptine (Stablon®) et Mirtazapine (Norset®) sont parfois utilisés bien qu'aucune étude n'ait été réalisée sur ce sujet. (5) (36) (39) (34) (40)

## 5. Neuroleptique

Selon la HAS, l'utilisation de neuroleptiques est déconseillée, car ils présentent plusieurs effets indésirables importants. Les plus fréquents sont des effets extrapyramidaux : akatisie, dyskinésie tardive, syndrome pseudo-parkinsonien, une augmentation du risque de chute, un risque de fausse route alimentaire, un risque de syndrome malin des neuroleptiques : sédation, hypotension orthostatique, risque élevé d'accident vasculaire cérébral et d'accident ischémique transitoire, donc augmentation du risque de décès. Certains neuroleptiques ont des effets anticholinergiques, ils seront contre-indiqués avec la MA car ils pourront avoir des effets cognitifs délétères. Les neuroleptiques vont diminuer le psychisme, les émotions du patient et peuvent entraîner une diminution d'autonomie avec un retrait de la vie sociale, ce qui est un facteur de risque d'aggravation de la maladie.

Malgré ces effets, certains neuroleptiques sont tout de même prescrits pendant une courte période, à la dose minimale efficace, avec une réévaluation dans les 15 jours suivants et régulièrement après. Ils pourront être prescrits dans la MA uniquement si le patient est sous IAcE et après la réalisation d'un électrocardiogramme, car ils peuvent allonger l'espace QT et entraîner des problèmes cardiaques.

Une seule molécule a une autorisation de mise sur le marché pour la maladie d'Alzheimer c'est la Risperidone (Risperdal®). Elle est indiquée dans le traitement de courte durée, 6 semaines maximum, de l'agressivité persistante chez les patients présentant la MA et ne répondant pas aux approches comportementales non médicamenteuse, et lorsque l'agressivité présente un risque pour le patient ou son entourage. La posologie initiale sera de 0,25 mg deux fois par jour avec une augmentation par palier de 0,25 mg pour atteindre 1 mg, avec un délai de 2 jours minimum entre deux adaptations. Cette molécule présente aussi les effets indésirables cités précédemment mais avec un risque d'apparition moins élevé, il faudra tout de même réaliser un suivi régulier pendant le traitement.

Deux molécules sont souvent utilisées hors AMM, l'Olanzapine (Zyprexa®) pour des doses allant de 2,5 à 5 mg par jour mais avec un effet sédatif augmenté et une autre molécule le Tiapride (Tiapridal®) dont ces effets sont moins délétères à dose faible (<300 mg/jour), ils seront souvent utilisés pour les états d'agitation avec ou sans agressivité.

L'utilisation des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer est un enjeu de santé public, le gouvernement en a même fait une mesure spéciale dans son troisième Plan Alzheimer de 2008 – 2012 avec la mesure n°15, en collaboration avec la HAS, « *Améliorer le bon usage du médicament dans la maladie d'Alzheimer - Place des neuroleptiques* » (5) (36) (39) (34) (41) (40) (42)

## **6. Stratégie pharmacologique**

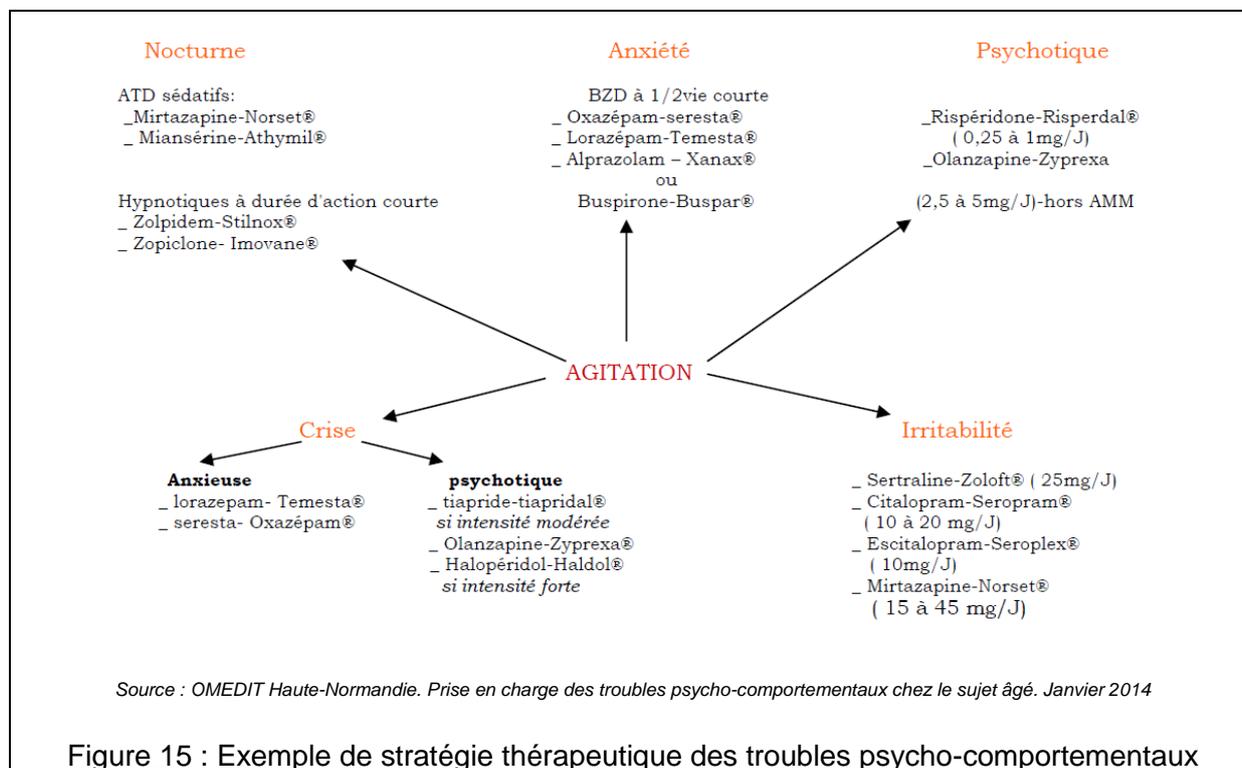
La stratégie est évaluée par le médecin au cas par cas en fonction du patient mais il pourra suivre un schéma thérapeutique comme par exemple si le patient présente une crise avec agitation et agressivité et qu'il est plutôt de nature anxieuse le médecin pourra prescrire une benzodiazépine. En revanche s'il est de nature psychotique il sera préférable de lui donner un neuroleptique en fonction de l'intensité des symptômes : Tiapride (Tiapridal®) ou Olanzapine (Zyprexa®).

Si le patient présente une agitation, accompagnée de signes psychotiques, il sera nécessaire de lui prescrire un neuroleptique type Risperidone (Risperdal®)

Si le patient est agité avec une irritabilité et des signes de dépression, il pourra être mis sous antidépresseurs de préférence de la famille des ISRS : Sertraline (Zoloft®), Citalopram (Séropram®) ou un atypique comme Mirtazapine (Norset®), avec une augmentation par palier tous les 15 jours et un arrêt progressif sur une à deux semaines.

Puis si le patient est agité avec une anxiété, le médecin pourra décider de le mettre sous benzodiazépine à demi – vie courte ou Buspirone (Buspar®) mais attention au délai d'action avec ce dernier.

Enfin si le patient présente des agitations nocturnes, il pourra être mis sous antidépresseurs atypiques qui ont un effet sédatif, ou sous hypnotique de type Zopiclone (Imovane®) ou Zolpidem (Stilnox®) avec une réévaluation régulière et un traitement le plus court possible. (34) (37)



### C. Traitement préventif

Actuellement il n'existe aucun traitement préventif reconnu. Toutes les études réalisées présentent des résultats positifs sur la fonction cognitive mais aucune ne permet de prévenir réellement le risque de survenue de la maladie. A chaque fois, les critères d'études sont variables et donc elles émettent des hypothèses mais aucune n'est concrètement vérifiée. Le traitement préventif a pour cible les personnes ayant des antécédents familiaux, des facteurs de risques.

#### 1. Intervention non médicamenteuse

Dans un premier temps, le patient pourra prévenir la maladie avec des règles d'hygiène de vie simple, diminuer ses facteurs de risque et augmenter le nombre de facteurs protecteurs, comme la pratique d'une activité physique régulière et adaptée à son état de santé, avoir des activités sociales plus nombreuses et des activités de loisir plus stimulante. La prévention passera aussi par l'alimentation avec la mise en place d'un régime type méditerranéen qui retarderait l'apparition des troubles cognitifs. Tous ces facteurs doivent être modifiés avant même l'instauration d'un traitement préventif médicamenteux.

## **2. Hypolipémiant**

Les neurones ont besoin d'un apport en lipide important pour la synthèse membranaire mais aussi pour la production des neuromédiateurs comme l'acétylcholine. Le HDL-cholestérol est un facteur protecteur des démences en revanche une hypercholestérolémie serait néfaste. Plusieurs études ont été réalisées avec différentes statines tel que la Simvastatine, l'Atorvastatine ou encore la Pravastatine. Les résultats montrent une évolution favorable au niveau du cholestérol cérébral mais aucune amélioration sur le déclin cognitif, l'incidence des démences reste identique par rapport aux patients non traités. Mais les études n'ont peut-être pas été réalisées sur une période assez longue pour en évaluer le bénéfice. (43) (44) (45)

## **3. Antihypertenseur**

Un lien a été mis en évidence entre l'hypertension artérielle et les démences. Différentes études ont été réalisées pour déterminer si l'action des antihypertenseurs pouvait diminuer la survenue de la démence. En fonction de la molécule utilisée les résultats diffèrent. Les inhibiteurs calciques et les ARAlI auraient un effet supérieur aux autres molécules, ils diminueraient l'accumulation des peptides  $\beta$ -amyloïde. En ce qui concerne les IEC les résultats sont contradictoires, une amélioration serait plus visible en bithérapie qu'en monothérapie. Les résultats sont favorables à court terme et les thérapeutiques utilisées coutent cher donc la prévention par les antihypertenseurs ne sera pas encore mise en place à grande échelle. (46)

## **4. Œstrogène**

La MA est plus courante chez les femmes, cela serait lié à la chute des hormones au moment de la ménopause. Les chercheurs ont donc voulu savoir pourquoi les variations des hormones féminines pouvaient jouer un rôle, tel que l'œstrogène.

Dans les modèles animaux, il est facile de suivre et contrôler tous les paramètres nécessaires, il a donc été démontré que chez la souris et le rat femelle le déclin cognitif coïncide avec le déclin de la fonction ovarienne. Un effet favorable des œstrogènes sur la cognition à dose physiologique a été plusieurs fois démontré.

Pour ce qui est de la femme, les résultats sont moins concluants. Les régions de l'hippocampe et des lobes frontaux (structure neuronale touchée en premier dans la MA) sont riches en récepteurs aux estrogènes, il est donc naturel de penser que si nous apportons de l'estrogène cela ralentirait la progression du déficit cognitif. Mais plusieurs études ont montrées qu'il y avait un effet délétère ou une absence d'effet pour les femmes sous traitement hormonal substitutif, administré plusieurs années après la ménopause ou si elles sont âgées de plus de 65 ans, de même que si elles ont subi une ovariectomie. En revanche un effet protecteur des estrogènes a été mis en évidence si le traitement était mis en place précocement au moment de la ménopause. De plus, si l'estrogène est administré par voie intramusculaire ou transdermique il serait bénéfique contrairement à la voie orale. Toutes ces données restent des hypothèses à démontrer, au vu de la variation importante des résultats. (47)

## **5. Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS)**

La MA a une origine inflammatoire au niveau des plaques séniles, l'utilisation prolongée d'anti-inflammatoire non stéroïdien à dose faible pourrait protéger de l'apparition de ces plaques et ralentirait la progression de la maladie.

Les études ont été réalisées chez les patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde prenant des anti-inflammatoires sur le long terme, ces patients déclenchaient la MA moins souvent ou plus tardivement que les personnes non traitées par anti-inflammatoires. Or comme avec les estrogènes, cela reste une hypothèse car le bénéfice dépend de la nature de la molécule et de sa durée de consommation, 24 mois minimum de traitement seraient nécessaires. L'aspirine n'aurait pas cette fonction de protection et des études sont portées sur les COX 2 sans aucun résultat favorable à leur utilisation dans la prévention de la MA au vu du rapport bénéfice/risque. (48) (49) (44)

## 6. Conclusion

Pour chaque catégorie de traitement, les études montrent une amélioration plus ou moins importante sur le déclin cognitif mais aucune n'est encore vraisemblablement utilisée du fait des contradictions relevées.

Les études ont souvent été réalisées sur de trop courte période pour conclure que sur le long terme l'apport reste bénéfique, ou alors les traitements sont encore trop coûteux pour être donnés à l'ensemble de la population. La meilleure des préventions reste encore la sensibilisation de la population par des mesures hygiéno-diététiques simples et par la prise en charge des pathologies à risque comme l'hypertension, le diabète, l'hypercholestérolémie.

## II - Prise en charge non médicamenteuse

Les interventions non pharmacologiques font partie intégrante de la prise en charge des troubles du comportement présent dans la MA. Elles sont recommandées avant même la mise en place du traitement médicamenteux et visent à maintenir ou restaurer une autonomie suffisante cependant aucune preuve de leur efficacité sur l'évolution de la maladie n'a été apporté.

Ces différentes interventions sont de plus en plus utilisées ; elles permettent d'améliorer le confort, le bien être du malade. Il faudra privilégier des activités ayant un sens pour la personne en lien avec son histoire et prendre en compte l'évolution de la maladie, l'état psychologique et comportemental du patient ainsi que l'environnement familial et social. Les techniques utilisées ne doivent surtout pas mettre en échec la personne. Un suivi de leur efficacité est mis en place en prenant compte de l'avis du malade, de son aidant et de l'équipe soignante.

Afin de maximiser l'efficacité de ces interventions, le personnel soignant ainsi que les aidants familiaux doivent être formés à ces techniques pour apporter leur soutien au malade.

## **A. Intervention sur la cognition**

### **1. Les ateliers mémoires**

Les ateliers mémoires sont l'une des techniques les plus utilisées. Leur objectif principal est la stimulation générale de la cognition, l'amélioration des capacités cognitives au cours de la vie quotidienne, de retrouver une confiance en soi, de stimuler le langage, le raisonnement, la reconnaissance visuelle ou l'attention, grâce à la réalisation d'exercices variés portant sur la mémoire verbale, la compréhension écrite et orale, ainsi que des exercices pour vérifier les fonctions exécutives.

Lors des séances, le malade devra faire appel à sa mémoire sensorielle grâce à des exercices basés sur les sens avec des dégustations pour la mémoire gustative, la reconnaissance d'instrument de musique pour la mémoire auditive, la reconnaissance d'objet ou de visage pour la mémoire visuelle... puis en deuxième partie de séance, les exercices vont solliciter d'autre type de mémoire tel que la mémoire logique avec des histoires, des suites, ou la mémoire associative avec des mots associés aux images puis la mémoire visuo-spatiale, le patient devra réaliser un trajet sur un plan.

Les différents exercices demandés doivent être adaptés à la vie du patient, ne pas le mettre en position d'échec. Ces activités pourront être réalisées à tous les stades de la maladie, elles se feront en groupe avec une homogénéité sur le niveau des difficultés cognitives. (44) (50)

### **2. Réhabilitation cognitive**

Cette technique est une approche individuelle ciblée sur une tâche précise. Le principe est de définir une stratégie pour contourner le déficit cognitif faisant obstacle à la réalisation de la tâche, en exploitant les capacités cognitives résiduelles et en s'appuyant sur « l'apprentissage sans erreur ». Le malade présentant des troubles sévères pourra être confronté à plusieurs reprises à une même situation sans en avoir le souvenir et aura tendance à reproduire le comportement adopté face à cette situation, même si celui-ci comporte des erreurs. L'apprentissage sans erreur va donc directement amener le patient à la réponse correcte.

Le patient pourra être exposé de façon répétée à la bonne réponse ou selon le principe de récupération espacée, c'est-à-dire que le patient devra se souvenir de l'information cible après des intervalles de temps de plus en plus long et en diminuant le nombre d'indices amenant à la réponse afin que celle-ci arrive sans aide. (44)

## **B. Les aides psychologiques**

Le retentissement psychologique de la maladie est souvent violent que ce soit pour la personne malade mais aussi pour son aidant. Le malade peut passer par différentes étapes avant d'accepter sa maladie, comme le déni, le malade n'accepte pas la maladie, puis le patient peut présenter de la colère, de la culpabilité mais aussi entrer dans une dépression. Il est donc nécessaire de demander le soutien d'un professionnel spécialisé comme le psychologue.

Des thérapies psychosociales existent et sont destinées à améliorer l'estime de soi, les capacités de socialisation ou de communication et de réduire les troubles du comportement. Plusieurs thérapies existent comme **la thérapie par évocation du passé**, le malade va devoir évoquer des souvenirs autobiographiques souvent lointains car ceux sont les mieux conservés même au stade avancé. La séance se fait en groupe pour permettre l'échange de son vécu et renforcer la socialisation, avec parfois la participation des membres de la famille. Plusieurs supports peuvent être utilisés lors de ces séances comme des photos, des objets personnels, de la musique ou des enregistrements familiaux. Cette thérapie permet au malade de communiquer avec leur entourage soignant et diminue le stress des aidants.

Puis il existe aussi **la thérapie par l'empathie**, avec la maladie la personne perd ses capacités à communiquer, cette thérapie va permettre une amélioration et promouvoir la communication avec le patient dément quel que soit le stade. Le principe de cette méthode est de reconnaître, comprendre et soutenir les discours et sentiments des sujets quel qu'en soit la réalité. Le personnel soignant doit être formé à la communication non verbale pour permettre l'identification des émotions exprimées par le patient. (44) (51)

## **C. La Rééducation**

### **1. Kinésithérapie**

Une activité physique régulière adaptée à l'état physique du patient est importante pour conserver un bon état général. La kinésithérapie a pour but de prévenir l'altération des capacités fonctionnelles et d'essayer de les rétablir si elles sont altérées. Le masseur-kinésithérapeute va permettre d'adapter les exercices physiques au patient et d'entretenir la marche et l'équilibre pour prévenir le risque de chute. Avec l'évolution de la maladie, le patient se déplace moins, les muscles et les articulations peuvent s'engourdir donc le rôle de la kinésithérapie va consister à réaliser des mouvements destinés à maintenir la souplesse des membres puis de pratiquer des massages et des étirements pour assouplir les muscles et les tendons. (52) (53)

### **2. Orthophonie**

La communication est très importante pour pouvoir exprimer ses envies, ses sentiments et avoir une vie sociale convenable, le malade d'Alzheimer va perdre au fur et à mesure de l'évolution de la maladie ses capacités à communiquer avec les autres et ceci va entraîner l'isolement du malade. C'est pourquoi l'intervention de l'orthophoniste est indispensable. L'orthophonie est utilisé pour replacer le patient dans la communication avec autrui, lui redonner l'envie de parler, retarder le déclin cognitif, pour travailler le langage oral et écrit, stimuler les capacités de mémorisation et ainsi permettre aux malades de garder son autonomie le plus longtemps possible.

Les séances sont individuelles, sauf lors du stade avancé et sont adapté en fonction de l'évolution de la maladie, du comportement, de la motivation et de l'histoire personnelle du malade.

L'objectif principal est de communiquer avec le malade, il est indispensable que l'aidant assiste aux séances, afin de poursuivre les exercices tous les jours mais aussi pour que l'aidant apprenne les différents signes cliniques de la maladie pour mieux gérer le quotidien.

La première séance consiste à la mise en place d'un **bilan de rééducation** c'est un entretien qui évalue les capacités cognitives, la personnalité, la motivation, les centres d'intérêt du malade afin d'adapter au mieux les exercices pour ne pas mettre en échec et instaurer une confiance entre l'orthophoniste et le malade. Plusieurs exercices pourront être proposés comme des situations de communication de la vie quotidienne, de la sémantique pure et du renforcement des capacités résiduelles. A la suite de quelques séances, l'orthophoniste pourra réaliser un **bilan de renouvellement**, c'est-à-dire qu'il évalue les effets des séances sur les capacités intellectuelles.

Les séances d'orthophonie concernent aussi les troubles de la déglutition, afin d'éviter les fausses routes et leurs complications, d'optimiser l'apport alimentaire pour prévenir la dénutrition et ainsi préserver la qualité de vie du malade et de ses proches.

L'intervention de l'orthophoniste ne se fait pas seulement au moment de la rééducation, il peut faire partie de l'équipe pluridisciplinaire présent au moment du diagnostic. Lors du bilan d'investigation des consultations mémoires, il évalue les troubles du langage lié à la démence. (39) (54) (55) (56)

### **3. Ergothérapie**

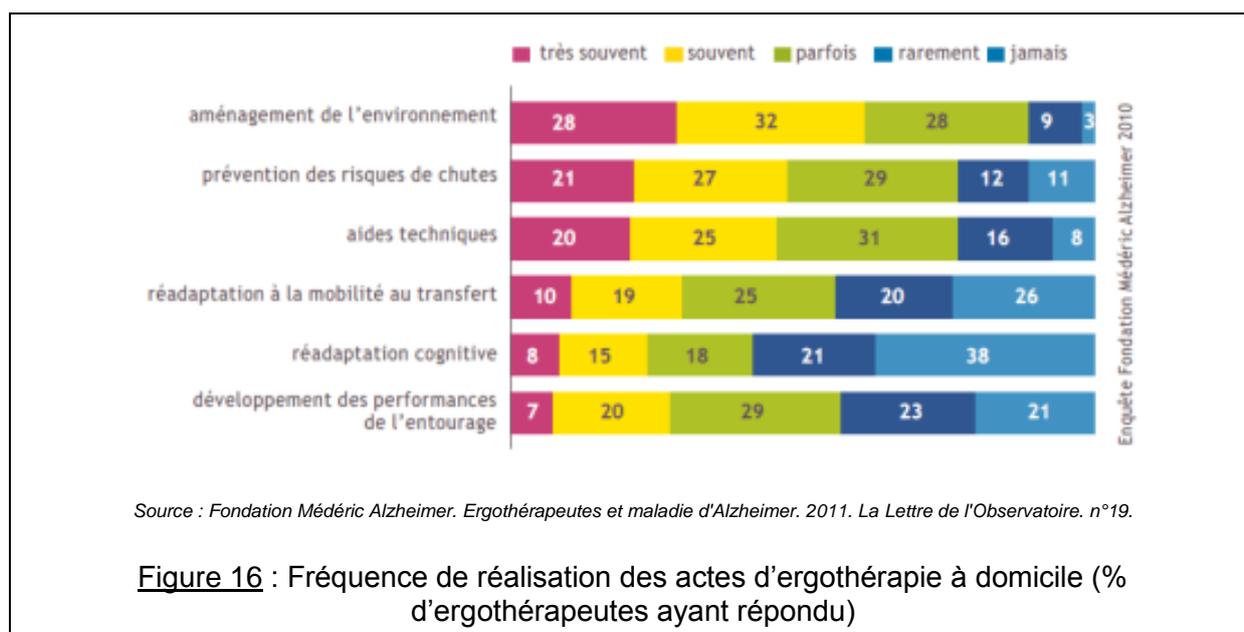
L'ergothérapie permet de maintenir ou restaurer les actes de la vie quotidienne de manière sécurisé et autonome en tenant compte des habitudes de vie et de l'environnement de la personne. L'ergothérapeute va réaliser un bilan lors de la première séance afin d'évaluer le patient sur ses capacités à exécuter les actions de la vie courante, à la suite duquel il va dresser un plan d'action, décrivant là où il doit intervenir, en explorant les ressources personnelles et en incluant l'entourage dans ses interventions.

Les actes les plus couramment réalisés selon la HAS sont :

- La réadaptation cognitive : favorise la participation aux activités quotidiennes et renforce les stratégies compensatrices lors des activités courantes (toilette, habillage, cuisine, ménage...)
- L'entraînement aux aides techniques : améliorer les capacités fonctionnelles, la participation aux activités, assurer la sécurité, réduire les troubles de la communication et les difficultés liées à la mémoire...
- Réadaptation de la mobilité

- Prévention et traitement du risque de chute : développer des stratégies d'adaptation posturale et sécuritaire lors des activités de la vie quotidienne, éviter l'isolement en favorisant la mobilité
- Positionnement des troubles posturaux assis ou allongés, aide à la prévention des escarres et des déformations orthopédiques, proposer des alternatives aux contentions physiques
- Le développement des performances de l'entourage dans la prise en charge et l'accompagnement du patient : développer le savoir-faire des aidants pour solliciter les capacités motrices et cognitives lors des activités de la vie quotidienne
- L'aménagement de l'environnement

Ces actions sont réalisées au domicile ou en établissement. L'ergothérapeute évalue alors l'autonomie du patient et permet de faciliter les actes de la vie quotidienne en proposant des aides techniques. (52) (57) (58) (59)



#### 4. Psychomotricité

L'intervention d'un psychomotricien met en jeu le corps du patient sur le plan physique et psychique, il cherche à revaloriser la représentation du corps et de l'estime de soi, il utilise les mouvements, l'action, la communication verbale et non verbale, le vécu, les représentations émotionnelles et corporelles.

Le but est une meilleure adaptation du patient dans son environnement matériel et humain, son confort et son bien être à tous les stades de la maladie.

Pour le stade avancé, l'action du psychomotricien a pour but d'aider à rompre l'isolement ou le repli. Chaque fois que cela est possible, il associe l'aidant familial à son intervention.

3 champs d'intervention :

- Réadaptation : solliciter les acquis des personnes malades pour optimiser leur mise en œuvre dans la vie quotidienne, solliciter les communications verbales et non verbales, favoriser l'apaisement émotionnel, diminuer les troubles du comportement, favoriser le bien-être, puis la réadaptation de la marche et la prévention des chutes sont les plus fréquents.
- Rééducation : améliorer les performances des fonctions cognitives. Les interventions visent à maintenir ou développer l'équilibre et la motricité globale, contribuent à la prise en charge de l'inconfort et de la douleur puis à renforcer l'orientation spatio-temporelle
- Thérapie psychomotrice : régulation des troubles comportementaux productifs et non productifs

Le psychomotricien va baser son intervention sur des jeux pour favoriser la relation et socialisation, sur la danse pour renforcer le contrôle postural ou l'expressivité, sur la peinture pour contrôler la motricité manuelle et ses coordinations oculo-manuelles, pour favoriser l'expressivité et revaloriser l'estime de soi ou sa relation à l'autre. (53) (59) (60)

## **D. Prise en charge comportementale**

### **1. Musicothérapie**

La musicothérapie est une technique de plus en plus utilisée, cette méthode agit principalement sur les facteurs émotionnels et psychophysiologiques, elle est un moyen d'expression et de communication pour le patient. Les émotions transmises par la musique permettent de stimuler les fonctions cognitives, d'entraîner le rappel d'événement de la vie du malade et ainsi de favoriser la vie sociale grâce à la communication de ses émotions. Selon l'INSERM, la musicothérapie aura une action sur les fonctions cognitives intactes, pour réorganiser leur structure et développer une plasticité afin de compenser les fonctions cognitives dégradées par la maladie.

Le but de cette approche est de diminuer l'anxiété, les phases dépressives, le comportement d'agression, d'améliorer l'humeur, la communication et l'autonomie des patients. On peut l'utiliser en thérapie individuelle ou en groupe.

Deux techniques différentes sont utilisées la musicothérapie active et réceptive.

La **musicothérapie active** consiste en l'utilisation d'instrument de musique ou d'objets sonores, de l'utilisation de la voix par le chant ou de certaines parties du corps. Le patient est acteur de la musique produite. Les exercices sont basés sur le rythme ce qui permet de favoriser la psychomotricité, la coordination et la latéralisation des mouvements. Ce travail stimule la créativité du malade et revalorise son estime de soi.

Puis la seconde technique est la **musicothérapie réceptive** qui est basée sur l'écoute de son ou d'œuvre musicale. Il en existe 3 types ayant chacun des effets différents sur les malades.

- Le premier type est la musicothérapie réceptive de type analytique, la musique est choisie à la suite d'un entretien avec le patient, elle permet de lui provoquer une émotion et de verbaliser ce qu'il ressent.
- Puis le type détente psychomusicale, cette technique amène le malade à se détendre, les effets sont comparables à ceux de la sophrologie et de la relaxation. Cette méthode est surtout utilisée lors des troubles psycho-comportementaux ou si le patient présente une douleur ou de la souffrance. Les séquences musicales sont de 20 à 30 minutes et sont décomposées en plusieurs phases avec des variations de rythme, de fréquence et de volume.
- Enfin on trouve le type réminiscence qui est basé sur les goûts et l'histoire personnelle du patient, ce sont des musiques populaires qui vont faire émerger des souvenirs et ainsi faire travailler les fonctions cognitives à court et long terme. Cette approche valorise le malade par le fait qu'il va échanger avec les autres sur des souvenirs autobiographiques qu'il pensait avoir oublié.

Quelques études d'imagerie cérébrale montrent que la musique sollicite une interaction permanente entre les 2 hémisphères et des réseaux de neurones impliquant de multiples aires corticales. La musicothérapie peut être utilisée à tous les stades de la maladie, même si le malade ne communique plus il pourra faire passer une émotion. Cette technique est très souvent utilisée malgré la faible pertinence clinique démontrée dans certaines études. (61) (62)

## **2. L'Art- thérapie**

L'art-thérapie est un outil permettant d'exploiter les possibilités créatives et d'imagination de la personne malade. A travers ses créations, le malade va communiquer, exprimer ses émotions, son ressenti, ses idées, ses goûts, cela encore plus si le malade n'a plus de communication verbale avec l'entourage. Les créations vont aussi permettre de diminuer l'anxiété et de valoriser le patient dans son environnement. Cette démarche doit être volontaire afin de ne pas démotiver et ne pas mettre en situation d'échec le malade. (63)

## **3. Aromathérapie**

L'Aromathérapie est l'utilisation d'huiles essentielles issues des plantes odorantes aux propriétés apaisantes, elle s'utilise à l'aide d'un diffuseur, dans l'eau du bain ou en massage, ce qui permet la relaxation du patient, l'amélioration du sommeil, la diminution des sensations de douleur, la diminution des symptômes dépressifs et participe à améliorer la qualité de vie. (44) (51)

## **4. Luminothérapie**

La luminothérapie est utilisée dans un premier temps pour traiter les troubles de l'humeur et les troubles du sommeil comme la somnolence diurne, l'éveil nocturne, les agitations. La méthode consiste en l'exposition quotidienne de la zone des yeux du sujet à une luminosité reproduisant la lumière naturelle souvent comprise entre 2 000 et 10 000 lux pendant environ 30 minutes à 2 heures. (44) (51)

## **5. Thérapie assistée d'animaux familiers**

La thérapie assistée d'animaux se fait souvent avec la présence de chien. Les animaux vont faciliter la communication et sécuriser l'environnement, l'animal présent un effet apaisant, il est vecteur de lien social. Les effets bénéfiques liés à la présence du chien sont visibles sur l'agitation et l'agressivité, le patient pourra caresser, brosser, nourrir l'animal cela permet de capter l'attention du malade, de l'apaiser et de le rassurer. Une étude établie aussi un lien entre la présence d'un aquarium dans la salle à manger et l'augmentation de l'appétit et de ce fait du poids des résidents. (64) (65)

## 6. Snoezelen : stimulation des sens

Le Snoezelen est un concept née au Pays Bas dans les années 1970, son origine provient de la contraction de deux mots : snuffen (renfler, sentir) et doezelen (sommoler, se détendre). Cette méthode consiste en la stimulation des différents sens, en la mise en éveil des sensations physiques par contribution des sens. Elle propose une stimulation multisensorielle qui peut avoir un rôle préventif thérapeutique ou un rôle dans la gestion des émotions au cours d'animations.

Cette stimulation joue un rôle sur le comportement et l'humeur du malade, elle va diminuer l'anxiété, les dépressions, les hallucinations, en entraînant une relaxation, une détente musculaire et mentale, pouvant ainsi amener à une diminution de l'usage des psychotropes.

La méthode est basée sur des séances individuelles de 10 à 45 minutes, une ou plusieurs fois par semaine, et se réalise avec un accompagnant, dans une pièce fermée aménagée avec différents stimuli, des colonnes snoezelen (colonne à bulle avec diffusion de lumière), un matelas à eau ou un fauteuil de massage, des musiques de relaxation, des variations de lumières, des fibres optiques lumineuses, des objets à manipuler, un diffuseur d'odeur. La pièce crée une atmosphère de plaisir, de détente et de sécurité.

L'objectif de ces séances est d'amener le malade dans un état de bien-être et de détente afin d'en améliorer son comportement, pour avoir une meilleure vie sociale, en diminuant les états agressifs, les hallucinations, les cris et d'augmenter la communication, l'estime de soi, l'appétit et le sommeil du patient. (64) (66) (67)

D'autres thérapies sont aussi utilisées telle que **l'hypnose conversationnelle**, cette technique va suggérer à l'inconscient du patient des modifications de comportement sans que celui-ci s'en rende compte, **la sophrologie** va permettre d'apaiser la personne par des techniques de relaxation et d'activation du corps et de l'esprit. Enfin **le shiatsu, le taïchi** sont des arts martiaux chinois qui permettent un apaisement mentale et physique, ils regroupent des activités de respiration, de l'équilibre, de la posture, les gestes sont lents et simples, c'est une sollicitation douce de l'ensemble du corps. (68)

### **III - Perspective thérapeutique**

Actuellement les médicaments sur le marché ne permettent pas de guérir la maladie d'Alzheimer, c'est pourquoi les scientifiques continuent leurs recherches. Ils essayent de trouver des traitements qui agissent directement sur le mécanisme physiopathologique, sur la formation des plaques amyloïdes et non plus sur le déficit cholinergique.

#### **A. Inhibiteur de la $\beta$ -secretase**

Les recherches se sont portées vers la BACE 1, cette aspartylprotéase appartient à la  $\beta$ -secretase qui clive l'APP lors de la cascade amyloïde et entraîne la production du peptide A $\beta$ -42.

Des recherches ont été effectuées pour inhiber la BACE 1, mais cette enzyme a une activité physiologique fondamentale dans la régulation de la myélinisation des cellules neuronales, il est donc impossible de l'inhiber totalement. (9) (44) (69) (70) (43)

#### **B. Inhibiteur de la $\gamma$ -sécrétase**

Le peptide A $\beta$ 42 est libéré à la suite du clivage par la  $\beta$ -secretase puis par la  $\gamma$ -secretase. Cette dernière est composée de plusieurs protéines, les recherches sont tournées vers une molécule qui agirait sur l'inhibition de la  $\gamma$ -secretase, afin de favoriser la voie non – amyloïdogénique utilisant l' $\alpha$ -secretase et ainsi éviter la formation et l'accumulation du peptide A $\beta$ -42. (9) (44) (70) (43) (71)

#### **C. Activateur de l' $\alpha$ -secretase**

Les activateurs de l' $\alpha$ -secretase vont tenter d'orienter le métabolisme de la protéine APP vers la voie non amyloïdogénique. Des essais chez la souris transgénique ont été mis en place avec la bryostatine 1, cette molécule est déjà testée dans le cancer avec une augmentation de l'activité de l' $\alpha$ -secretase, sans effets secondaires directement liés. Mais aucune molécule pour la maladie d'Alzheimer n'a été trouvée. (44) (43) (72)

## D. Immunothérapie

Depuis quelques années, des essais thérapeutiques d'immunisation contre le peptide  $\beta$ -amyloïde sont en cours.

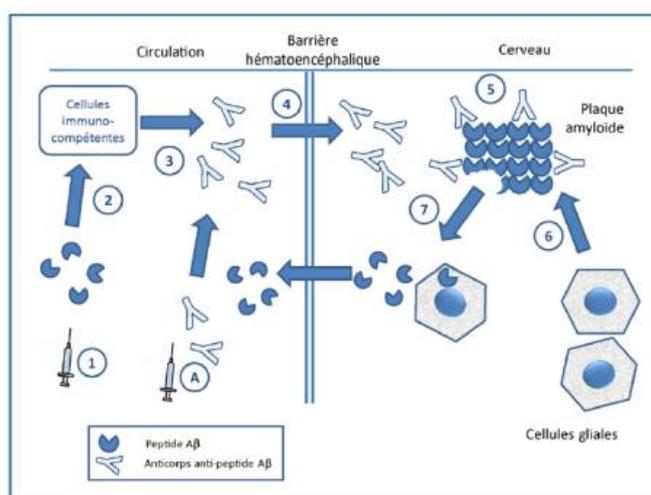
Les premiers essais ont été réalisés sur des souris transgéniques exprimant la MA, l'immunisation entraîne une diminution des dépôts amyloïdes. Les scientifiques ont donc poursuivi par des essais cliniques chez l'homme. Deux types d'immunisation ont été testés :

### Immunisation active

- L'immunisation active est l'injection d'antigène  $A\beta_{42}$  afin de rencontrer les cellules immunocompétentes, de là ces cellules vont produire des anticorps anti-peptide  $A\beta$ . Ces anticorps passent la barrière hémato-encéphalique, ils vont aller se fixer au niveau des peptides  $A\beta$  présents dans les plaques séniles et former un complexe qui sera phagocyté par les cellules gliales.

### Immunisation passive

- L'immunisation passive est l'injection directement d'anticorps monoclonaux anti- $\beta$ -amyloïde. A la suite de cette injection, le même mécanisme d'action que l'immunisation active est observé.



Source : J. Belmin, S. Pariel. L'immunothérapie dans la maladie d'Alzheimer : le point en 2012. *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2012, 12, pp. 99-102.

**Figure 17 :** Immunothérapie dans la maladie d'Alzheimer : Immunothérapie active (1) et immunothérapie passive (A)

En 2000, les premiers essais sont réalisés chez l'homme avec plusieurs injections du protocole AN 1797, mais le projet fut arrêté dès la phase II, par l'apparition d'un effet indésirable grave, 6% des patients ont présenté une méningo-encéphalite immuno-allergique, par l'activation des cellules immunitaires lymphocytes T. A la suite de cet essai, d'autres ont été réalisés mais sans aucun résultat positif. Les recherches sur l'immunisation passive ont aussi été décevantes, il n'y eu aucun effet significatif sur les fonctions cognitives et certains patients ont présenté un œdème vasogénique cérébral ce qui a entraîné l'arrêt du protocole. (44) (70) (43) (71) (73)

## E. Action sur la protéine Tau

Les recherches sur l'immunothérapie sont encore en cours, mais certains scientifiques pensent que le peptide  $\beta$ -amyloïde n'aurait qu'un rôle mineur dans l'apparition de la maladie, ils s'intéressent donc à la protéine Tau, des débuts de recherche sur une immunisation avec des anticorps monoclonaux anti-Tau sont en cours sur les souris transgéniques.

Une approche sur l'hyperphosphorylation de Tau pourrait être envisagée, avec l'action de déphosphorylation par une phosphatase, de nombreux sites de phosphorylation ont été mis en évidence mais pour le moment aucune étude à ce sujet n'a été recensée.

Stade	Stratégie thérapeutique	Mécanisme ciblé
Abandonné	Immunothérapie active : AN-1792	Vaccin anti-A $\beta$ intact
Préclinique	Inhibition/blocage de la $\beta$ -sécrétase et $\gamma$ -sécrétase	Réduction de la production de A $\beta$
	Activation de l' $\alpha$ -sécrétase : Bryostatine 1 Inhibiteur de kinases	Activation de la protéine kinase C Neuroprotection/Réduire la dégénérescence neurofibrillaire
Phase I	Inhibition/blocage de la $\gamma$ -sécrétase	Réduction de la production de A $\beta$
Phases I, II et III	Immunothérapie passive	Anticorps monoclonal contre A $\beta$
Phases I et II	Immunothérapie active	Vaccin anti-fragments A $\beta$ couplés à un haptène
	Inhibiteur de kinases	Neuroprotection/Réduire la dégénérescence neurofibrillaire
Phase II	Chélation des métaux lourds : Dérivé Cloquinol	Chélation du cuivre et du zinc pour réduire l'agrégation de A $\beta$
Phase III	Anti-polymérisation : Tramiprosate (Alzhemed™)	Mimétique de glycosaminoglycan Réduction de A $\beta$
	Modulateurs de $\gamma$ -sécrétase : R-Flurbiprofène anti-inflammatoire non stéroïdien	Réduction de la production de A $\beta$ 42
	Œstrogènes, anti-inflammatoire non stéroïdien, antioxydants, statines	Neuroprotection

Source : [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre\\_5.html#Chap5-tab5.II](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_5.html#Chap5-tab5.II)

**Tableau 3** : Quelques exemples d'études réalisées

(70) (71) (73)

En attendant de trouver un traitement curatif, les aidants doivent continuer à s'occuper des malades qui restent à domicile de plus en plus longtemps, il est donc indispensable de veiller à ce qu'ils soient en bonne santé et qu'ils soient aidés.

## Partie III - L'aide aux aidants

## **I - L'aidant**

Le terme d'aidant est souvent méconnu, pourtant près de 8,3 millions de personnes en France sont concernés. L'aidant n'est pas spécifique à la maladie d'Alzheimer, toutes les maladies présentant un handicap, une perte d'autonomie dans la vie quotidienne, vont nécessiter l'intervention d'un aidant. Deux termes existent l'aidant « naturel » et l'aidant « familial », ces deux notions définissent le membre de l'entourage non professionnel qui consacre le plus de temps aux soins et à l'accompagnement de la personne malade. En général, les aidants principaux sont les conjoints ou les enfants, et sont en majorité des femmes. L'aide apportée peut être de façon permanente ou non, et peut être sous plusieurs formes : nursing, soins, démarches administratives, soutien psychologique, activités domestiques....

L'aidant est la personne la plus proche du malade et donc la plus sollicitée, depuis quelques années il a été remarqué un réel épuisement, pouvant conduire à une dépression de celui-ci. (74) (75) (76)

### **A. Evaluation de la qualité de vie des aidants**

#### **1. Qualité de vie**

L'organisation mondiale de la santé a essayé de définir la qualité de vie comme « un état de bien être complet, au plan physique, mental et social et pas seulement l'absence de maladie. »

L'étude Pixel a été réalisée afin d'évaluer l'influence de l'anxiété et des capacités à gérer les situations des aidants et à mesurer les conséquences. Un questionnaire a été établi afin de pouvoir interroger l'aidant sur sa qualité de vie, 20 items sont proposés, auxquelles l'aidant répond par oui – non – ne sais pas. Cette grille va explorer quatre domaines :

- La catégorie (A) explore les compétences comportementales face aux difficultés engendrées par le malade
- La catégorie (B) met en avant les relations à l'environnement
- Puis la catégorie (C) parcourt la perception psychologique
- Et enfin la catégorie (D) pour la perception d'un éventuel mal – être

A chaque ligne de la grille une case est grisée, si l'aidant se retrouve dans cette case cela signifie qu'il y a une perte de 5% de la qualité de vie. (Annexe 6)

La qualité de vie du malade et de l'aidant dépend l'une de l'autre.

En plus de la qualité de vie, l'étude Pixel a étudié la vulnérabilité de l'aidant c'est-à-dire l'impact direct de la maladie sur l'aidant. Ce deuxième questionnaire comporte également 20 éléments, ainsi qu'une case grisée sur chaque ligne, si en répondant l'aidant se retrouve dans l'une de ces cases, cela signifie qu'il y a une augmentation de 5% de la vulnérabilité de l'aidant. (Annexe 7)

Cette vulnérabilité et la qualité de vie sont liées, cela peut conduire à une véritable fragilité de l'aidant et entraîner un stress, un épuisement, voir une dépression. Il a aussi été montré que la bonne santé des aidants est l'une des conditions pour le maintien à domicile de la personne malade. (77) (78)

## **2. Le fardeau des aidants**

Selon l'association France Alzheimer, l'aidant consacre 6,5 heures par jour en moyenne à s'occuper de la personne malade. Ce temps passé avec le malade entraîne de nombreuses conséquences sur l'état de santé de l'aidant, tel qu'une fatigue physique et morale, des problèmes de santé, un isolement avec une restriction des activités de loisir, ainsi qu'une diminution voir l'arrêt total de l'activité professionnelle, entraînant souvent des problèmes d'argent. L'état de santé de l'aidant dépend de l'importance des troubles psycho-comportementaux, plus le sentiment de fardeau sera important, plus l'institutionnalisation arriva rapidement.

Il a été démontré que l'entrée du malade en institution est dépendante du fardeau ressenti par l'aidant principal. Afin d'évaluer l'épuisement un test existe, il s'agit de l'inventaire du fardeau de Zarit. Il peut être utilisé en auto-questionnaire ou rempli avec l'aide d'un psychologue. Cet outil est l'un des plus utilisés dans le monde, il permet de refléter la souffrance de l'aidant. Cet inventaire regroupe 22 items explorant la souffrance psychologique et morale, les difficultés financières, la honte, les difficultés des relations sociales et familiales ainsi que le sentiment de culpabilité.

Pour chaque énoncé l'aidant doit répondre en indiquant la fréquence à laquelle il lui arrive de ressentir les différents sentiments cités, la cotation se fera de 0 pour jamais à 4 pour presque toujours. A la fin le score varie entre 0 et 88 et plus il est élevé plus le fardeau est important (Annexe 8) (78) (79)

- Score inférieur à 20 : charge faible
- Score entre 21 et 40 : charge légère
- Score entre 41 et 60 : charge modérée
- Score supérieur à 61 : charge sévère

## **B. L'épuisement des aidants**

La prise en charge du malade par l'aidant se fait au quotidien. Les multiples sollicitations contribuent au sentiment d'épuisement, engendrant de nombreuses conséquences sur la santé physique et psychologiques de l'aidant. Souvent l'aidant fait passer la santé du malade avant la sienne, il va retarder ou annuler une consultation médicale, une hospitalisation par manque de temps. Il va aussi se restreindre au niveau des loisirs et engendrer un isolement. Les aidants sont aujourd'hui fragilisés, environ 30% d'entre eux meurent avant leur proche malade.

La HAS a répertorié les différents symptômes dont souffrent les aidants, il a été montré que les femmes sont plus vulnérables que les hommes. Les aidants dont la charge est importante sont sujets à la fatigue et sont parfois au bord de l'épuisement. Leur consommation de psychotropes, d'antidépresseurs, et de somnifères sont en augmentation. (80) (81)

Angoisse, anxiété, dépression, épuisement moral	90 %
Fatigue	48 %
Troubles du sommeil	32 %
Amaigrissement, troubles alimentaires	23 %
Pathologie cardio-vasculaire	23 %
Troubles mnésiques	23 %
Isolement social	18 %
Douleurs articulaires	13 %
Réactions émotionnelles vives, énervement, agressivité	8 %
Décompensation de pathologies chroniques	5 %

Source : Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladie apparentées : suivi médical des aidants naturels. Février 2010

**Tableau 4 : Motif de consultation des aidants**

## **1. La dépression**

La plupart des aidants vont souffrir de troubles dépressifs ou psychiatriques. Différents facteurs entraînant le risque de dépression ont été mis en évidence tel que le niveau de dépendance du patient, l'état de santé de l'aidant, le manque de repos, de temps libre, le choix difficile entre les besoins ressentis du patient et ses propres besoins. L'aidant va s'isoler de plus en plus en diminuant ses activités de loisir, en diminuant les moments de répit, les sorties entre amis, cette isolement peut entraîner une dépression. De ce fait l'utilisation d'antidépresseurs et d'anxiolytiques est en croissante augmentation.

Un questionnaire existe afin de définir si l'aidant souffre de dépression ou non, le Geriatric Depression Scale validé en français, il répertorie 30 items sur le ressenti des aidants. Les réponses donnent 0 ou 1 point, si au total l'aidant présente un score supérieur à 10 sur 30, son état de santé tend probablement vers une dépression. (Annexe 9)

## **2. Le stress**

Le stress, l'anxiété augmente avec l'évolution de la maladie et l'apparition des troubles comportementaux. L'aidant doit s'occuper de plus en plus du malade, cela va augmenter les contraintes sur le style de vie, ce qui haussera les symptômes d'anxiété et de dépression. Il a aussi été montré que le niveau de l'épuisement est corrélé au niveau d'anxiété.

## **3. Les troubles du sommeil**

En plus de l'anxiété, de l'épuisement et de la dépression, deux tiers des aidants vont présenter des troubles du sommeil. Ces troubles sont liés à l'état de santé du patient, au fait que l'aidant doit se réveiller plusieurs fois par nuit pour réaliser des soins auprès du malade, ainsi que l'existence de troubles dépressifs ou d'épuisement.

#### **4. Autres troubles**

D'autres symptômes liés à l'épuisement peuvent apparaître comme des troubles cardio-vasculaires, une diminution de l'immunité pouvant entraîner un retard à la cicatrisation, des troubles nutritionnels, l'aidant ne prendra plus le temps de se nourrir, il pourra alors présenter une perte de poids importante. Une étude a révélé une mortalité plus élevée chez les aidants épuisés et stressés. A tout cela s'ajoute aussi une culpabilité, un découragement voire des problèmes de relation avec la famille et l'environnement.

### **C. Intervention sur l'aidant**

#### **1. Besoin de l'aidant**

Une étude a relevé les attentes et les besoins principaux des aidants :

- Besoin d'aides matérielles et de disponibilités pour s'occuper de leur proche malade
- Besoin d'information sur la maladie
- Besoin de confiance en soi pour assurer un accompagnement adapté
- Besoin de soutien face aux difficultés relationnelles avec leur proche malade

Ainsi il a été démontré que ce n'est que lorsqu'on peut répondre à ces 4 types de besoins que les difficultés des aidants sont susceptibles d'être allégés. (82)

#### **2. Soutien psychologique**

Le soutien psychologique permet aux aidants de trouver quelqu'un qui va les écouter, leur donner des conseils en fonction de l'évolution de la maladie. Le psychologue aide aussi l'aidant à prendre conscience que le placement en institution ne doit pas être culpabilisant et que c'est une étape à franchir pour éviter l'épuisement.

Il existe différents types de soutien psychologique : des séances individuelles où l'aidant explique ses contrariétés, ses difficultés dans la vie quotidienne au psychologue ou des séances en groupe appelées « groupe de parole » qui réunit plusieurs aidants, des familles, en présence d'un psychologue, et chacun échange ses difficultés, les problèmes du quotidien mais aussi les stratégies de chacun pour palier à ces obstacles.

Ce temps de parole est proposé par plusieurs associations comme la Maison des aidants ou encore l'association France Alzheimer qui est présente sur tout le territoire français. De plus, ceux sont des séances gratuites donc même les aidants les plus démunis peuvent se présenter. (83) (84) (85)

Impact évalué	Interventions psychosociales	Thérapie Cognitive	Conseil psychologique	Thérapie de groupe	Répét
Fardeau	++	++	+++	-	+++
Dépression	+++	++	-	-	++
Bien être	+	-	-	+++	+
Aptitude	+++	-	-	-	-
Amélioration des symptômes	++	-	-	-	-
Retard institution	-	-	-	-	-

Source: P. Thomas, C. Hazif Thomas. Les aidants familiaux dans le quotidien de la démence, la place de l'aide aux aidants. La revue francophone de gériatrie et de gérontologie. Décembre 2007, Vol. XIV, n°140

**Tableau 5** : Efficacité des méthodes d'aide aux aidants dans la démence. Le nombre de + reflète l'importance de l'impact

## **II - Formation des aidants**

### **A. Plan Alzheimer**

Depuis 1994, une journée mondiale de la maladie d'Alzheimer a été créée le 21 septembre. Dans les années 2000, le gouvernement met en place différents plans Alzheimer afin de débloquer un budget et de sensibiliser la population au problème de santé publique que représente la maladie.

## **1. Plan Alzheimer 2001 – 2005**

Ce plan est le tout premier dispositif mis en place par le gouvernement de l'époque, il était surtout orienté sur le diagnostic de la maladie, la prévention ainsi que l'information des malades et de leur famille. Il prévoyait la multiplication des consultations mémoire, l'amélioration de l'information grâce au développement des centres d'information et de coordination (CLIC). Ainsi que la mise à disposition d'une aide financière pour les personnes âgées dépendantes.

Le plan Alzheimer fixait 6 objectifs

- Identifier les premiers symptômes repérables dans la vie quotidienne et orienter les patients vers les consultations mémoires
- Structurer l'accès à un diagnostic de qualité avec la mise en place de consultations réalisées par une équipe pluridisciplinaire.
- Préserver la dignité des personnes
- Soutenir et informer les personnes malades et leurs familles, la mise en place d'aide financière, d'aide au répit pour les aidants
- Améliorer la qualité des structures d'hébergement et les renforcer, faciliter l'accès en institution
- Favoriser les études et la recherche clinique (86)

## **2. Plan Alzheimer 2004 – 2007**

Le deuxième plan Alzheimer a été établi pour améliorer la prise en charge des malades.

Il comportait 10 objectifs :

- Reconnaître la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées
- Mieux prendre en compte les besoins des malades et de leur famille
- Faciliter le diagnostic précoce afin de ralentir l'évolution et prévenir les complications de la maladie
- Mettre en place une politique d'accompagnement renforcée pour les malades à un stade précoce et leurs familles
- Mieux accompagner les malades qui vivent à domicile grâce à la création de 13 000 places en unités de vie

- Adapter les établissements d'hébergement pour personnes âgées afin de prendre en compte la spécificité de cette maladie
- Développer la formation des professionnels et aider les bénévoles
- Faciliter la prise en charge des malades en situation de crise
- Prendre en compte la spécificité des patients jeunes
- Favoriser les études et la recherche clinique

A l'issue de ce plan, les principales mesures réalisées ont été l'inscription de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées sur la liste des affections de longue durée (ALD 15) qui permet la prise en charge à 100% par la sécurité sociale. La création de nouvelles consultations mémoire, la création de structure d'hébergement temporaire et d'accueil de jour, afin de soulager les familles qui prennent en charge au domicile un parent atteint de la maladie. Une amélioration de la formation des personnels soignants, ainsi que la mise en place de l'Observatoire national de la recherche sur la maladie d'Alzheimer. (86)

### **3. Plan Alzheimer 2008 – 2012**

Ce plan porte sur

- Le renforcement de la dimension éthique de la prise en charge de la maladie
- Le développement de la recherche médicale
- La simplification et l'amélioration du parcours du malade et de sa famille, dans toutes ses dimensions
- L'amélioration de la prise en charge de la maladie d'Alzheimer d'apparition précoce (87)

### **4. Plan Alzheimer 2014 – 2019**

Le plan 2014 – 2019 s'élargit, il concerne l'ensemble des malades atteints de la maladie d'Alzheimer, de Parkinson, de sclérose en plaques ainsi que l'ensemble des maladies neurodégénératives.

Ce plan comprend 3 grandes priorités

- Améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades
- Assurer la qualité de vie des malades et de leurs aidants : avec une augmentation du nombre d'équipes spécialisées pour l'accompagnement à domicile des malades d'Alzheimer, ainsi que l'apparition de nouvelles plateformes d'accompagnement et de répit.
- Développer et coordonner la recherche (88)

## **5. Loi janvier 2016 répit des aidants pour les patients de plus de 60 ans**

Une loi est entrée en vigueur au 1<sup>er</sup> janvier 2016, elle crée de nouveaux droits sociaux en réformant l'allocation personnalisée à l'autonomie et en créant un droit au répit pour les aidants. La loi prévoit de créer **un droit au répit** en attribuant une aide de 500€ maximum par an, afin de permettre à l'aidant de se reposer pendant quelques jours en déposant la personne malade dans une structure dite de répit. Cette loi prévoit aussi de réduire le reste à charge des familles en relevant les plafonds des plans d'aide.

Le gouvernement prévoit 375 millions d'euros pour les 700 000 bénéficiaires de l'APA à domicile, avec une augmentation plus significative pour les personnes les plus dépendantes. Cela équivaut à environ une augmentation de 50€ par bénéficiaire et par mois. Aucune aide n'est prévue pour soulager les personnes vivant en établissement.

De plus, le congé de soutien familial disparaît, et est remplacé par le **congé de proche aidant**, où même une personne ne faisant pas partie de la famille peut le prendre, à condition qu'il occupe une relation stable, sérieuse et continue avec le malade. Les conditions restent les mêmes, il faut toujours 2 ans d'ancienneté dans l'entreprise, il est autorisé pour 3 mois renouvelable pour 1 an maximum.

Une autre nouveauté est mis en place, c'est **le droit à l'absence** c'est-à-dire que l'employé peut prendre ce congé pour travailler à temps partiel ou de manière fractionnée, en plusieurs fois. Il peut le prendre de 3 mois à un an, il est nécessaire de prévenir son employeur en avance, sauf en cas d'urgence le délai passe à 48h. Ces congés restent non rémunérés et non indemnisés. (89) (90) (91)

## **B. Connaissance de l'aidant sur la maladie**

Pour la plupart des gens la MA se présente surtout par la perte de la mémoire et par le fait que la personne malade ne se rend pas compte des symptômes mais ces idées reçues sont fausses. Le malade se rend compte des difficultés et des conséquences que cela peut engendrer dans la vie quotidienne. Pour les aidants ce qui est le plus difficile à prendre en charge ce sont les troubles psycho-comportementaux, il est donc indispensable de former les aidants sur la maladie, les symptômes et les conduites à tenir pour faciliter la vie au quotidien.

Il est vrai que s'occuper d'un parent malade ne relève pas d'une situation « naturelle » mais nécessite de développer un savoir-faire qui s'acquiert au cours du temps et de l'évolution de la maladie. L'apprentissage se fait généralement dû à des erreurs et des essais pour gérer les différentes situations. Cette formation demande de l'imagination, de l'attention, de la patience et surtout beaucoup de temps. Ce dernier est une vraie contrainte car il faut trouver un moment sans la personne malade donc la faire garder ou alors la placer dans un accueil de jour et ceux plusieurs fois par mois.

La mesure 2 du plan Alzheimer 2008 – 2012, préconise la formation des aidants, l'association France Alzheimer a donc mis en place depuis 2009, une formation gratuite et d'une durée de 14 heures en 5 à 6 séances. Celle-ci apporte aux familles les informations essentielles à la compréhension des difficultés de la personne malade, à la connaissance des systèmes d'aide, à l'adaptation de l'accompagnement au quotidien, au maintien de la relation et à la nécessité de mettre en place du relais pour prendre un peu de répit.

Dans cette association les formations sont co-animées par un binôme composé d'un psychologue et d'un bénévole ancien aidant familial. Elles ont pour objectifs de développer les connaissances sur les mécanismes de la maladie, de mieux adapter l'attitude et le comportement face à la personne malade, de mieux communiquer pour maintenir une relation et des échanges, de mieux évaluer les possibilités et savoir reconnaître les limites, ainsi que de mieux connaître les aides dont peut bénéficier l'aidant. Ces séances regroupent 10 à 15 aidants qui suivront l'ensemble des sessions pour garder une cohésion et une dynamique de groupe. Chaque séance se déroule à intervalles réguliers d'environ 3 semaines afin de pouvoir mettre en pratique ses connaissances entre les séances et de favoriser le partage d'expérience et l'échange au sein du groupe.

Différents supports seront utilisés des vidéos, des témoignages de proches et de professionnels, des quizz pour tester les connaissances, ainsi que des mises en situations.

Cette association met aussi à disposition un guide d'accompagnement des aidants familiaux sur leur site internet, qui se compose de 3 modules : connaître la maladie, comprendre les symptômes et accompagner au quotidien. A l'intérieur de ces modules, différents thèmes sont développés par exemple dans le module accompagner au quotidien quatre thèmes sont présents, aider au moment de la toilette, au moment des repas, au moment du lever et du coucher et enfin les activités de la journée. Pour chacun de ces thèmes, il est mis en place un quizz sur les idées reçues, l'explication de la maladie, des symptômes ou de l'aide au quotidien puis un quizz pour vérifier la compréhension.

Cette association est présente avec plusieurs antennes sur tout le territoire français afin de répondre au mieux à la demande. (92) (93) (94)

### **C. Surveillance des traitements par le pharmacien**

Le pharmacien est le professionnel de santé de proximité, disponible rapidement et sans rendez-vous. Il a un rôle de conseil et d'écoute des patients et de leur famille afin d'établir un lien de confiance. Le pharmacien est présent pour orienter le patient ou sa famille vers les différentes structures adaptées à la pathologie ou au répit pour les aidants. Il rencontre régulièrement les patients avant même la pose du diagnostic et peut donc avertir la famille d'un changement de comportement ou remarquer un problème de cognition. Le pharmacien est aussi là pour les aidants ainsi il peut détecter les signes d'épuisements tel que l'insomnie, l'irritabilité, la douleur et donc avertir l'aidant qu'il doit faire attention à sa santé et se prendre des temps de répit, de soulagement. Il peut le conseiller sur le bénéfice de parler de ses difficultés, des groupes de paroles et des différentes associations pour l'aide au répit. (95)

Le pharmacien a un rôle d'éducation thérapeutique, il donne les recommandations de prévention et veille à la bonne observance des traitements. Souvent la personne malade présente plusieurs médicaments, donc le pharmacien est là pour vérifier les interactions médicamenteuses.

De nombreux traitements peuvent interagir avec les molécules utilisées dans la maladie d'Alzheimer, ou d'autres peuvent entraîner des troubles cognitifs et aggraver la situation.

Nous allons prendre un exemple pour illustrer ces propos :

*Monsieur P, 82 ans est traité depuis plusieurs années pour la maladie d'Alzheimer, son ordonnance comporte les traitements suivants :*

- *Monotildiem® (Diltiazem) LP 300 mg – 1/j*
- *Kardegic® (Acétylsalicylate de DL-lysine) 160 mg – 1/j*
- *Lodales® (Simvastatine) 20 mg – 1/j*
- *Reminyl LP® (Galantamine) 24 mg – 1/j*
- *Ebixa® (Mémantine) 20 mg – 1/j*
- *Seroplex® (Escitalopram) 10 mg – 1/j*
- *Fresubin Jucy® – 2/j*

*Le patient se plaint de problème d'incontinence urinaire, le médecin lui a donc prescrit*

- *Ditropan® (oxybutynine) 5 mg – 2,5 mg 3/jour*

*Madame P, en profite pour demander un sirop Tussidane® pour son mari qui a une légère toux d'irritation, sans fièvre.*

## **1. Interactions médicamenteuses**

### **a. Anticholinestérasique**

Dans cette ordonnance trois interactions avec l'anticholinestérasique sont à prendre en compte :

- **Reminyl® / Diltiazem** : ces deux médicaments sont bradycardisants donc risque d'addition d'effet, risque de malaise et de chute.
- **Reminyl® / Seroplex®** : le Séroplex® est un inhibiteur du CYP 2D6 donc il va augmenter la concentration en Réminyl® et augmenter les effets indésirables. Ici le Reminyl est bradycardisant et le Séroplex® augmente l'intervalle QT ainsi l'association peut accroître le risque de torsades de pointe.

- **Reminyl® / Ditropan®** : le Réminyl® est un anticholinestérasique, il bloque l'acétylcholinestérase et ainsi empêche la dégradation de l'acétylcholine, le Ditropan® est un antispasmodique urinaire de type anticholinergique, il bloque l'action de l'Ach en antagonisant ses récepteurs. Les deux molécules ont un mécanisme d'action opposé, une diminution de l'effet thérapeutique du Réminyl® pourra alors être observée. Si le patient ou l'aidant ne remarque aucun changement sur la cognition suite à l'introduction du Ditropan®, le malade pourra alors garder ce traitement, en revanche si un changement se fait sentir, il faudra revoir le médecin pour changer de thérapeutique.  
En plus du traitement, il pourra être proposé des protections urinaires ou un dispositif type Péniflow®, qui est plus discret et parfois mieux accepté par les patients.

Dans cette ordonnance nous avons vu l'interaction des anticholinestérasiques avec un anticholinergique urinaire mais d'autres molécules agissant elles aussi sur le mécanisme cholinergique peuvent entraîner des troubles de la cognition et aggraver les symptômes.

Médicaments anticholinergiques pouvant entraîner des troubles cognitifs (liste non exhaustive):

- Atropine®
- **Antiparkinsoniens anticholinergiques**
  - o Akineton® (Bipéridène), Artane®, Parkinane® (Trihexyphénidyle), Lepticur® (Tropratépine)
- **Antispasmodiques anticholinergiques à visée digestive**
  - o Librax® (Clidinium / Chlordiazepoxide)
- **Antispasmodiques anticholinergiques dans l'instabilité vésicale**
  - o Ditropan® (Oxybutynine), Cériss® (Trospium), Vésicare® (Solifénacine), Détrusitol® (Toltérodine)
- **Antihistaminiques H1 utilisés dans l'allergie**
  - o Atarax® (Hydroxyzine), Polaramine® (Dexchlorphéniramine), Théralène® (alimémazine), Primalan® (méquitazine)
- **Antihistaminiques H1 utilisés à visée antitussive**
  - o Toplexil® (Oxoméazine), Fluisédal® (Prométhazine)

- **Neuroleptiques phénothiazines – butyrophénones - benzamides**
  - Largactil® (Chlorpromazine), Haldol® (Halopéridol), Dogmatil® (Sulpiride)
- **Bronchodilatateurs**
  - Atrovent® (Ipratropium), Spiriva® (Tiotropium)
- **Antidépresseurs tricycliques imipraminiques**
  - Anafranil® (Clomipramine), Laroxyl® (Amitriptyline), Tofranil® (Imipramine), Surmontil® (Trimipramine)

D'autres médicaments, de par leur mécanisme d'action peuvent entraîner des troubles de vigilance, des troubles de la mémoire :

- **Benzodiazépines ou hypnotiques apparentés aux benzodiazépines**
  - Stilnox® (zolpidem) ou Imovane® (zopiclone)
- **Antinauséux**
  - Pimpéran® (Métoclopramide), Vogalène® (Métopimazine)
- **Antiparkinsoniens**
  - Modopar®, Sinemet® (Lévodopa), Parlodel® (Bromocriptine), Trivastal® (Piribédil)
- **Antiépileptiques**
  - Dépakine® (Valproate de sodium), Di-Hydan® (Phénytoïne), Gardéнал® (Phénobarbital)
- **Opiacées**
  - Morphine, Codéine

Les anticholinestérasiques tels que l'Aricept® et le Réminyl® sont métabolisés par le CYP 3A4 et le 2D6, il y a donc un risque d'interaction avec les inhibiteurs et inducteurs enzymatiques :

<u>Inhibiteurs du CYP 3A4</u>	<u>Inhibiteurs du CYP 2D6</u>	<u>Inducteurs enzymatiques</u>
Augmentent la présence des anticholinestérasiques dans le sang donc augmentation du risque des effets indésirables		Diminuent la présence des anticholinestérasiques donc diminuent l'efficacité
<u>Antifongique azolé</u> : Ketoderm® (Kétokonazole), Sporanox® (Itraconazole), Triflucan® (Fluconazole)	<u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</u> : Prozac® (Fluoxétine), Effexor® (Venlafaxine), Deroxat® (Paroxétine), Zoloft® (Sertraline), Séroplex® (Escitalopram)	Alcool, Tabac, Millepertuis
<u>Macrolides</u> sauf la Rovamycine® (Spiramycine) : Erythromycine, Zéclar® (Clarithromycine), Ketek® (Télithromycine)	Célébrex® (Célécoxib)	<u>Antibactériens</u> : Rifadine® (Rifampicine)
Cordarone® (Amiodarone), Mono tildiem® (Diltiazem), Isoptine® (Vérapamil)	Cordarone® (Amiodarone)	<u>Antirétroviraux</u> : Sustiva® (Efavirenz), Norvir® (Ritonavir)
Jus de pamplemousse		<u>Anticonvulsivant</u> : Neurontin® (Carbamazapine), Phénobarbital,
Tagamet® (Cimétidine)		

(34) (96) (97)

## **b. Antiglutamate**

Madame P a sollicité un sirop antitussif mais celui demandé n'est pas adéquat, il faut faire attention car certains sont déconseillés avec Ebixa® comme le Tussidane® (Dextrométorphan), ils ont le même mécanisme d'action ce sont des antagonistes des récepteurs NMDA il y a donc un risque d'augmenter les effets indésirables. Il faudra aussi faire attention avec le Toplexil® (Oxomémazine) qui est un antihistaminique H1 aux propriétés anticholinergiques donc il ne peut être associé avec le Réminyl®. On pourra lui conseiller du Prospan® à base de Lierre grimpant.  
(21) (34) (97)

## **2. Dénutrition**

Sur l'ordonnance, nous pouvons aussi remarquer la présence de compléments alimentaires ici de la marque Frésubin®, ce sont des aliments diététiques sous forme de boissons lactées, de crèmes ou jus de fruit, hypercaloriques et hyperprotidiques destinés à limiter la perte de poids de la personne malade.

Avec l'évolution de la maladie, la personne oublie de s'alimenter et donc peut perdre du poids, souvent c'est une diminution de la masse musculaire, ce qui réduit le pronostic vital.

En délivrant ces produits, le pharmacien peut conseiller de les placer au réfrigérateur avant la consommation et de les prendre avec la paille fournie afin d'en améliorer le goût et favoriser la prise. Le médecin a noté deux prises par jour, il faut donc les prendre en dehors des repas en collation, ces produits ne se substituent pas aux repas. Afin de limiter l'arrêt de la prise, il est recommandé de varier les goûts pour éviter que la personne se lasse et soit écoeurée.

Pour limiter la dénutrition, il est conseillé de veiller à ce que les patients boivent régulièrement, sans attendre la sensation de soif, de proposer des aliments faciles à ingérer et surtout que la personne aime manger, d'augmenter la fréquence des prises dans la journée, ainsi que de pratiquer des pesées régulières.

Il est nécessaire de garder l'autonomie de la personne malade le plus longtemps possible, il peut alors être proposé le « mangé-doigts », c'est-à-dire que l'aidant doit laisser manger la personne seule, même si celle-ci ne sait plus se servir de ses couverts et qu'elle utilise ses doigts.

### 3. Observance

Un plan de prise pourra être réalisé par le pharmacien afin d'aider l'aidant dans la dispensation des médicaments et ainsi s'assurer de la bonne observance et de la compréhension du plan de prise des différents traitements. Si cela ne suffit pas, la pharmacie pourra réaliser des piluliers.

Plan de prise conseillé					
	8h00	10h00	12h00	16h00	19h00
Monotildiem LP 300 mg					
Kardégic 160 mg					
Simvastatine 20 mg					
Réminyl LP 24 mg					
Ebixa 20 mg					
Séroplex 10 mg					
Fresubin Jucy					
Oxybutynine 5 mg					

### 4. Matériel médical

*Madame P donne une deuxième ordonnance*

- *Location d'un lit médicalisé avec barrière*
- *Siège coquille à roulette*
- *Tablette de repas*
- *Chaise percée*

L'aménagement de la maison est indispensable pour pouvoir garder le plus longtemps possible la personne malade au domicile. Dans un premier temps, mise en place d'un lit médicalisé spécialisé pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, il sera plus bas que les autres à 15 cm du sol. Au vu de la liste de matériel médical nécessaire,

Monsieur P se déplace peu, il faudra prévenir le risque de chute dès que celui-ci voudra bouger en favorisant l'usage de chaussons sans lacets avec une semelle antidérapante, d'éviter la présence de tapis, de favoriser l'éclairage, d'installer des barres d'appuis.

En plus de l'ordonnance, le pharmacien pourra conseiller à Monsieur P l'usage d'un rehausse toilette, d'un siège de douche, d'un déambulateur pour les déplacements. (21) (40)

## **5. Entretien pharmaceutique**

Le pharmacien peut aussi proposer à l'aidant des entretiens pharmaceutiques, afin de lui expliquer la maladie ainsi que le but du traitement. Il sera nécessaire d'expliquer à l'aidant que les différentes thérapeutiques utilisées ne permettent pas de guérir le patient mais qu'elles limitent le déclin cognitif. Le pharmacien expliquera alors les différents traitements inscrits sur l'ordonnance, mais aussi qu'il existe une approche non médicamenteuse pour limiter les troubles cognitifs ainsi que les troubles psycho-comportementaux.

Il faudra sensibiliser l'aidant sur l'automédication, certains médicaments peuvent interagir avec la thérapeutique ou même engendrer des problèmes cognitifs.

Mais surtout, il sera nécessaire de le prévenir des risques d'épuisement, de lui conseiller de prendre du temps pour soi, de prendre le temps d'aller consulter son médecin traitant au moins une fois par an, d'être vigilant sur son état physique et nutritionnel.

Si le pharmacien remarque une souffrance, des troubles anxieux et/ou dépressif, de l'apparition de nouveaux traitements pour l'anxiété ou la dépression, il pourra alors orienter l'aidant vers les structures d'aide et de répit. (76)

## **III - Les aides nécessaires au répit**

Selon les études de la HAS, les aidants bénéficient de peu d'aides, un tiers n'en possèdent pas du tout. L'aide principale pour les aidants à domicile est d'obtenir une aide-ménagère alors que lorsque la personne est institutionnalisée l'aide est d'ordre financière.

## **A. Aides financières et sociales**

### **1. Centre local d'information et de coordination (CLIC)**

Il est parfois difficile de connaître toutes les aides dont on peut bénéficier, pour cela le gouvernement a mis en place les centres locaux d'informations et de coordinations appelé « CLIC ». Ce centre est un lieu d'accueil, d'information, d'évaluation pour les personnes de plus de 60 ans, mais aussi pour leur entourage ou les professionnels. Il permet de mettre à disposition des équipes de professionnels qui vont informer sur les différentes aides financières, les aides à domicile ainsi que les différentes formes d'hébergement. Ils sont présents en nombre sur tout le territoire français et sont gratuits.

Pour les personnes de moins de 60 ans, il existe la Maison départementale des personnes handicapées (MDPH). (98)

### **2. Maison pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer (MAIA)**

Ces MAIA ont été créées lors de l'élaboration du plan Alzheimer de 2008 – 2012. Ce sont des dispositifs d'accueil, d'orientation et de coordination de proximité, qui reposent sur une structure préexistante, elles sont intégrées au sein des CLIC, des accueils de jour, du conseil général ou encore des hôpitaux. Elle vise à faciliter les démarches auprès des services d'aide à domicile et des établissements en coordonnant tous les acteurs.

Cette structure a plusieurs objectifs : éviter une segmentation de la prise en charge des personnes âgées, de rassembler les dispositifs existants en un guichet unique et de favoriser la coordination des acteurs locaux. Le guichet unique constitue l'accès à l'accueil, à l'information à partir duquel les personnes sont orientées vers le dispositif pouvant répondre à leurs besoins. Le gestionnaire de cas est un référent unique, il permet de repérer la personne en situation compliquée, il évalue ses besoins et élabore un plan de prise en charge individualisé pour assurer un suivi à long terme avec des réévaluations régulières. (99) (100) (101)

### **3. L'allocation personnalisée à l'autonomie (APA)**

L'APA est une prestation sociale départementale destinée aux personnes de plus de 60 ans en perte d'autonomie physique et/ou psychique et ayant besoin d'une aide extérieure pour accomplir les actes de la vie quotidienne. Elle peut être perçue par les personnes vivant à domicile ou hébergées en famille d'accueil ou en établissement.

#### **a. Les conditions d'attribution**

- Etre âgé d'au moins 60 ans
- Avoir besoin d'une aide pour l'accomplissement des actes essentiels de la vie
- Résider en France de manière stable
- Il n'y a pas de plafond de ressources excluant le droit à l'APA mais une participation financière aux frais reste à charge en fonction des revenus

Les demandes de dossiers peuvent se faire aux services du conseil général, du centre communal d'action sociale (CCAS) de la commune, au niveau des CLIC et des organismes ayant conclu une convention avec le département.

#### **b. Procédure**

Après réception du dossier de demande, une équipe médico-sociale, composée d'un médecin ou d'une infirmière et d'une assistante sociale se charge d'évaluer le niveau de dépendance de la personne malade. Cette équipe visite le domicile et détermine la dépendance et les besoins du malade à l'aide de la grille AGGIR (Autonomie gérontologie, groupe iso ressource).

#### **Grille AGGIR (Annexe 10)**

La grille AGGIR évalue les capacités de la personne âgée à accomplir 10 activités corporelles et mentales, dites discriminantes, et 7 activités domestiques et sociales, dites illustratives. Puis elle classe la personne âgée en 6 groupes Gir.

Les activités discriminantes vont étudier l'autonomie physique et psychique en évaluant :

- La communication verbale et/ou non verbale, son comportement
- L'orientation : se repérer dans l'espace et le temps
- La toilette
- L'habillement : s'habiller, se déshabiller
- Son alimentation
- Ses capacités d'hygiène et d'élimination urinaire et fécale,
- Ses capacités à se lever, se coucher, s'asseoir, passer de l'une de ces 3 positions à une autre
- Ses déplacements à l'intérieur : aide ou non d'une canne, déambulateur...
- Ses déplacements à l'extérieur du lieu de vie
- L'utilisation d'un moyen de communication à distance : téléphone, alarme, sonnette

Les activités illustratives vont étudier l'autonomie domestique et sociale en évaluant :

- La gestion de ses affaires, de son budget et de ses biens, de savoir réaliser des démarches administratives
- Ses capacités à préparer les repas et les conditionner pour qu'ils puissent être servis
- Les capacités à réaliser l'ensemble des travaux ménagers courants
- Si la personne est capable de prendre volontairement un moyen de transport collectif ou individuel
- Ses achats
- Son suivi de traitement : si la personne respecte l'ordonnance du médecin et la gère lui-même
- Ses activités de loisir : pratique volontaire, seul ou en groupe

Pour chaque item une lettre de A à C sera attribué et permettra de classer la personne dans le groupe Gir le plus adapté.

Caractéristiques du demandeur en fonction du Gir auquel il est rattaché	
Gir	Degrés de dépendance
Gir 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées et qui nécessite une présence indispensable et continue d'intervenants,</li> <li>Ou personne en fin de vie</li> </ul>
Gir 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales ne sont pas totalement altérées et dont l'état exige une prise en charge pour la plupart des activités de la vie courante,</li> <li>Ou personne dont les fonctions mentales sont altérées, mais qui est capable de se déplacer et qui nécessite une surveillance permanente</li> </ul>
Gir 3	Personne ayant conservé son autonomie mentale, partiellement son autonomie locomotrice, mais qui a besoin quotidiennement et plusieurs fois par jour d'une aide pour les soins corporels
Gir 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Personne n'assumant pas seule ses transferts mais qui, une fois levée, peut se déplacer à l'intérieur de son logement, et qui a besoin d'aides pour la toilette et l'habillement,</li> <li>Ou personne n'ayant pas de problèmes locomoteurs mais qui doit être aidée pour les soins corporels et les repas</li> </ul>
Gir 5	Personne ayant seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage
Gir 6	Personne encore autonome pour les actes essentiels de la vie courante

Source : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1229>

**Tableau 6** : Grille AGGIR : degrés de dépendance

Seuls les Gir de niveau 1 à 4 ouvrent droit à l'APA, les Gir 5 ou 6 peuvent demander une aide-ménagère. Si l'état de santé change, une réévaluation peut être demandée. Le montant sera différent selon le groupe Gir.

### **c. Exception pour le sujet jeune**

Toutes ces prestations sont pour les personnes de plus de 60 ans et pourtant la maladie peut toucher des personnes bien plus jeunes.

Les jeunes malades d'Alzheimer peuvent bénéficier de :

- L'**indemnité journalière** qui permet de compenser la perte de salaire en cas d'arrêt de travail,
- La **pension d'invalidité** peut être attribuée si la personne présente une invalidité réduisant d'au moins deux tiers la capacité de travail ou de gain
- L'**allocation adulte handicapée (AAH)** sous certaine condition d'incapacité et de ressource
- La **prestation de compensation du handicap (PCH)**, c'est une prestation visant à compenser les surcoûts spécifiques liés au handicap.

#### **4. Le congé de soutien familial**

Le congé de soutien familial permet à tout aidant encore en activité, sous certaines conditions, d'interrompre provisoirement son activité professionnelle pour s'occuper d'un membre de sa famille handicapé ou faisant l'objet d'une perte d'autonomie.

Le congé est d'une durée de 3 mois, renouvelable dans la limite d'un an pour l'ensemble de la carrière de la personne, il ne peut être refusé par l'employeur et l'aidant ne sera pas rémunéré, ni indemnisé pendant celui-ci. Pour obtenir ce droit le salarié doit justifier d'une ancienneté de 2 ans minimum dans l'entreprise et la personne malade ne doit pas résider dans un établissement ou chez un tiers autre que le bénéficiaire de ce congé.

Ce congé a été modifié dans la Loi du droit au répit de janvier 2016 (cf : VI.A.5) (103) (106)

### **B. Aides humaines**

#### **1. Soins infirmiers**

Le malade peut bénéficier de soins, réalisés par une infirmière ou une aide-soignante pour la toilette dite médicalisée, sur prescription médicale. Ainsi que pour la prise des médicaments et les soins infirmiers.

#### **2. Service d'aide à domicile**

Le service d'aide à domicile est souvent la première et la seule aide que les aidants connaissent et demandent.

Les aides à domicile peuvent intervenir à plusieurs niveaux :

- L'aide aux activités principales de la vie quotidienne auprès de la personne malade, comme la toilette simple, l'habillage, l'aide au repas, les déplacements à l'intérieur du domicile.
- Une aide de l'aidant avec le ménage, le lavage et le repassage, les courses
- Ainsi que l'accompagnement dans les activités comme les sorties à l'extérieur du domicile, les visites, les démarches administratives (107)

## **C. Accueil temporaire**

### **1. Répit à domicile**

Ce mode de répit consiste à remplacer à domicile, de façon continue et sur plusieurs jours, l'aidant principal qui partage en général le domicile de la personne malade. L'aidant peut ainsi s'absenter, prendre du répit ou s'acquitter d'obligations d'ordre personnelles ou professionnelles. L'intervenant professionnel va donc apporter à la personne malade une présence et une aide telle que celle assurée au quotidien par son aidant. (108)

### **2. Les séjours de vacances**

Les séjours de vacances sont des départs collectifs, de durée variable, dans un lieu de villégiature. Ces séjours peuvent être proposés aux aidants-aidés, aux malades ou que à l'aidant, le malade est alors pris en charge à domicile par un autre aidant. Ils seront accompagnés par des personnels d'encadrement qui assurent l'organisation, l'animation et l'accompagnement pendant le séjour.

L'objectif de ces séjours est de laisser du répit aux aidants, de la détente à l'ensemble des participants. Il permet aussi de créer un lien social avec les autres et de sortir de l'isolement. (108)

### **3. Accueil de jour**

L'accueil de jour est une unité spécialisée pour les personnes de plus de 60 ans, atteintes de la maladie d'Alzheimer ou apparentée, et vivant à domicile. Ce dispositif vient en complément de la prise en charge au domicile, il permet à la personne malade d'être accueillie dans un environnement professionnel qui veille à préserver l'autonomie, à maintenir une vie sociale, à travailler et entretenir ses facultés cognitives par différentes activités. Il permet ainsi à l'aidant familial d'avoir un temps de repos et un lieu de conseil.

Cet accueil va proposer des ateliers individuels ou en groupe tel que des activités manuelles, de musique, de chant, de cuisine, des promenades et ceux plusieurs fois par semaine afin de permettre à l'aidant de prendre du temps pour lui.

L'inconvénient de ce dispositif est que la plupart des structures ne sont pas gratuites, et que les aides données ne permettent pas de subvenir totalement aux besoins. (109) (110)

#### **4. Hébergement temporaire**

L'hébergement temporaire peut être autonome ou rattaché à une structure type EHPAD (Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes). C'est une structure médicalisée, proposant un hébergement pour une durée limitée, il permet la prévention de l'épuisement et de l'isolement de l'aidant. L'inconvénient est que ce séjour est payant, son tarif correspond au prix de l'hébergement habituel de l'établissement. Ce type d'hébergement peut également servir de période d'essai pour le patient et sa famille pour faciliter son intégration dans un établissement pour un séjour permanent.

Certains services de soins et de rééducation gériatrique en service hospitalier acceptent de faire l'hospitalisation dis de soulagement. Le séjour temporaire est alors pris en charge par la Sécurité Sociale. (111) (112)

#### **5. Unité cognitivo-comportementale (UCC)**

L'UCC découle de la mesure 17 du plan Alzheimer 2008 – 2012, c'est une petite unité de 10 à 12 lits présent au sein d'un service de Soins de Suite et de Réadaptation. « Son objectif est de stabiliser les troubles de comportement, de mettre en place des stratégies compensatoires du déficit cérébral, grâce à un programme individualisé de réhabilitation cognitive et comportementale, d'assurer les soins à l'origine de la situation de crise en l'absence d'une indication de court séjour. ». Ces unités disposent d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée.

La prise en charge des troubles comportementaux doit permettre de préserver l'autonomie du patient, de le maintenir à son domicile et d'éviter le recours à l'hospitalisation d'urgence. Les thérapeutiques non médicamenteuse sont privilégiées et ainsi permettent de diminuer le recours aux psychotropes. (113) (114)

## **D. Accueil permanent**

A un certain moment de la maladie, le placement en EHPAD ou en institution de façon permanente devient nécessaire voire indispensable. A ce moment-là, l'aidant peut avoir le sentiment d'abandon et de culpabilité.

L'hébergement permanent est un accueil spécialisé avec une équipe pluridisciplinaire adaptée pour la prise en charge de la personne. Le plan Alzheimer 2008 – 2012 a prévu de créer dans les EHPAD des unités spécialisées :

- Pôles d'activités et de soins adaptés (PASA) : cette unité propose aux résidents des activités sociales et thérapeutiques, au sein d'un espace de vie spécialement aménagé afin de maintenir l'autonomie et de stimuler les capacités cognitives des malades
- Des unités d'hébergement renforcées (UHR) : accueil surtout pour les résidents ayant des troubles sévères du comportement, de jour ou de nuit, ceux sont des lieux d'hébergement mais aussi d'activités adaptées

Ces établissements ont un coût important, il est donc parfois difficile pour les familles de subvenir au frais engendrés par ces hébergements. (115) (116)

---

## **Conclusion**

---

Au fil des années, l'espérance de vie augmente entraînant la progression de la MA. Cette évolution entraîne un coût important pour la société et devient un enjeu de santé publique pour le gouvernement. La prise en charge actuelle n'agit que sur les troubles de la cognition et ne permet pas la guérison, mais retarderait l'évolution des symptômes. Beaucoup de molécules sont utilisées pour corriger les troubles psycho-comportementaux mais au vu de l'augmentation du nombre de malades et le peu d'efficacité démontrée par ces dernières, de nombreuses thérapies non médicamenteuses sont employées.

Depuis plusieurs années, les autorités se sont aperçues que les aidants étaient indispensables et permettent de faire beaucoup d'économie, ils ont donc prévu de nombreux plans Alzheimer pour améliorer leur quotidien et éviter leur épuisement. Ces plans ont permis de mettre en place des aides financières mais aussi des lieux d'hébergement spécialisés et des aides au répit.

La prise en charge de la MA ne se limite pas qu'au patient, il faut aussi s'occuper des aidants proches afin de limiter l'épuisement, les dépressions. De nombreuses associations spécialisées dans la maladie d'Alzheimer ou dans les aidants, ont développé des ateliers pour permettre le répit de ceux-ci. Le pharmacien d'officine joue un rôle important. Il est le professionnel de santé de proximité, disponible rapidement. Il est présent pour aider dans la prise en charge du patient mais aussi dans celle de l'aidant en l'accompagnant vers les aides appropriées si ce dernier en présente le besoin.

## Annexes

### Annexe 1 : Mini Mental State Examination (MMSE)

#### Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

##### Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez. Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posées les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\*
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

##### Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- |            |    |        |    |          |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   |

Répéter les 3 mots.

##### Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

##### Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |    |        |    |          |
|------------|----|--------|----|----------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   |

##### Langage

/ 8

- |   |                                      |
|---|--------------------------------------|
| Montrer un crayon.  | 22. Quel est le nom de cet objet ?*  |
| Montrer votre montre.   | 23. Quel est le nom de cet objet ?** |
| 24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »*** |                                      |

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,
26. Pliez-la en deux,
27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet : 28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

##### Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

## Annexe 2 : Test de l'horloge

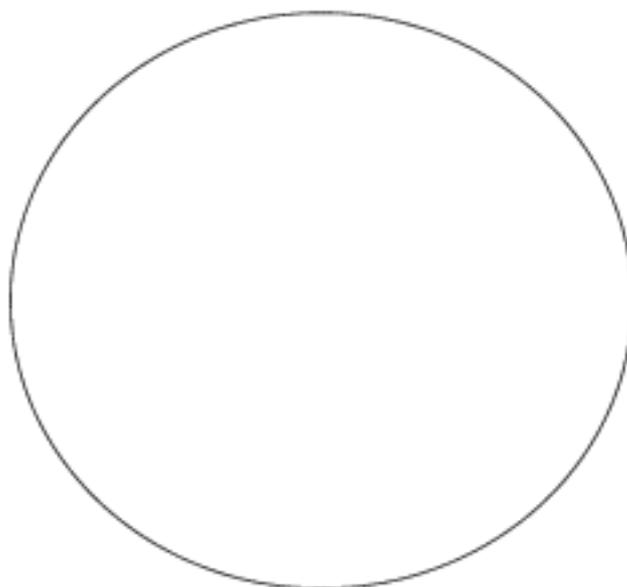
*Consignes de passation :*

*« Imaginons que ce cercle représente le cadran d'une horloge (ou d'une montre)- Vous allez dessiner les chiffres représentant les heures dans ce cercle comme vous les verriez sur le cadran d'une horloge ».*

*Donnez au patient un crayon et une gomme et attendez qu'il inscrive les chiffres de 1 à 12.*

*Une fois terminé, mettez un point au centre du dessin et dites-lui :*

*«Ceci étant le centre du cadran, dessinez-moi les aiguilles de sorte à lire 11h10 ».*



## Annexe 3 : Evaluation de l'autonomie par l'échelle IADL de Lawton

### Test psychométrique des 4 IADL

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Evalueur : \_\_\_\_\_

*Donner la réponse « ne s'applique pas » lorsque le patient n'a eu que rarement, ou jamais l'occasion d'effectuer l'activité dont il s'agit, par exemple un patient homme peut n'avoir jamais fait la lessive. Lorsque vous n'avez pas d'informations ou peu sûres, notez « ne peut pas être coté ».*

UTILISER LE TELEPHONE	
1	Se sert du téléphone de sa propre initiative. Recherche les numéros et les compose ect.
2	Compose seulement quelques numéros de téléphone bien connus.
3	Peut répondre au téléphone, mais ne peut pas appeler.
4	Ne se sert pas du tout du téléphone.
*	Ne peut pas être coté, n'a pas l'occasion de se servir du téléphone.

UTILISER LES TRANSPORTS	
1	Voyage tout seul en utilisant les transports publics, le taxi ou bien en utilisant sa propre voiture.
2	Utilise les transports publics à condition d'être accompagné.
3	Ses déplacements sont limités au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers.
4	Ne se déplace du tout à l'extérieur.
*	Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de voyager.

PRENDRE DES MEDICAMENTS	
1	Prend ses médicaments tout seul, à l'heure voulue et à la dose prescrite.
2	Est capable de prendre tout seul ses médicaments, mais a des oublis occasionnels.
3	Est capable de prendre tout seul ses médicaments s'ils sont préparés à l'avance.
4	Est incapable de prendre ses médicaments.
*	Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, aucun médicament prescrit ou autorisé, n'a aucune responsabilité concernant son traitement.

GERER SES FINANCES	
1	Gère ses finances de manière indépendante (tient son budget, libelle des chèques, paye son loyer et ses factures, va à la banque). Perçoit et contrôle ses revenus.
2	Gère ses finances de manière indépendante, mais oublie parfois de payer son loyer ou une facture ou met son compte bancaire à découvert.
3	Parvient à effectuer des achats journaliers, mais a besoin d'aide pour s'occuper de son compte en banque ou pour les achats importants. Ne peut pas rédiger de chèque ou suivre en détail l'état de ses dépenses.
4	Est incapable de s'occuper d'argent.
*	Ne peut pas être coté, ne s'applique pas, n'a pas l'occasion de manier de l'argent.

## Annexe 4 : Test de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI)



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

### NPI

Nom : \_\_\_\_\_ Âge : \_\_\_\_\_ Date de l'évaluation : \_\_\_\_\_

NA = question inadaptée (non applicable) F x G = fréquence x gravité

Items	NA	Absent	Fréquence	Gravité	F x G	Retenancement
Idées délirantes	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Agitation/agressivité	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Dépression/dysphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur/ euphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Apathie/indifférence	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Irritabilité/instabilité de l'humeur	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Comportement moteur aberrant	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Sommeil	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Appétit/troubles de l'appétit	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5

Score total 12

## Annexe 5 : Echelle d'agitation de Cohen – Mansfield

Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs

### Annexe 4. Échelle d'agitation de Cohen-Mansfield (CMAI - *Cohen-Mansfield Agitation Inventory*)

Date :

Nom et prénom du patient :

Nom du référent : (conjoint – enfant – soignant – autre)

Agitation physique non agressive	1-Cherche à saisir
	2-Déchire les affaires
	3-Mange des produits non comestibles
	4-Fait des avances sexuelles physiques
	5-Déambule
	6-Se déshabille, se rhabille
	7-Attitudes répétitives
	8-Essaie d'aller ailleurs
	9-Manipulation non conforme d'objets
	10-Agitation généralisée
	11-Recherche constante d'attention
	12-Cache des objets
	13-Amasse des objets
Agitation verbale non agressive	14-Répète des mots, des phrases
	15-Se plaint
	16-Émet des bruits bizarres
	17-Fait des avances sexuelles verbales
Agitation et agressivité physiques	18-Donne des coups
	19-Bouscule
	20-Mord
	21-Crache
	22-Donne des coups de pied
	23-Griffe
	24-Se blesse, blesse les autres
	25-Tombe volontairement
26-Lance les objets	
Agitation et agressivité verbales	27-Jure
	28-Est opposant
	29-Pousse des hurlements

Évaluation de chaque item sur les 7 jours précédents :

Non évaluable : 0

Jamais : 1

Moins d'une fois par semaine : 2

Une ou deux fois par semaine : 3

Quelquefois au cours de la semaine : 4

Une ou deux fois par jour : 5

Plusieurs fois par jour : 6

Plusieurs fois par heure : 7

Version française traduite et validée par Micas M, Ousset PJ, Vellas B.

© PJ OUSSÉT : [ousset.pj@chu-toulouse.fr](mailto:ousset.pj@chu-toulouse.fr)

Référence : Micas M, Ousset PJ, Vellas B. Évaluation des troubles du comportement. Présentation de l'échelle de Cohen-Mansfield. La Revue Fr. de Psychiatrie et Psychol. Médicale. 1997 : 151-157.

## Annexe 6 : Echelle de la qualité de vie des aidants (Etude Pixel)

Grille d'évaluation de la qualité de vie de l'aidant. Cases grisées : perte de QdV (- 5 %). L'échelle de QdV des aidants se subdivise en quatre domaines d'observation : compétence comportementale face aux difficultés engendrées par le malade (A), relation à l'environnement (B), perception psychologique de la situation (C), perception d'un éventuel mal-être (D).

	Oui	Non	Ne sait pas
1) Un médecin vous a-t-il donné le diagnostic du malade ? (A)			
2) Avez-vous déménagé durant l'année pour aider plus facilement votre malade ? (B)			
3) Dans les six derniers mois, avez-vous été amené à reculer un soin médical, une consultation voire une hospitalisation, en raison de la maladie de votre proche ? (C)			
4) Le fait de vous occuper de votre malade entraîne-t-il des difficultés ou a-t-il un retentissement important dans votre vie de famille ? (B)			
5) Le fait de vous occuper de votre malade entraîne-t-il des difficultés dans vos relations avec vos amis ? (B)			
6) Vous sentez-vous en bonne santé ? (D)			
7) Les explications que vous possédez concernant la prise en charge du malade à domicile sont-elles selon vous suffisantes ? (A)			
8) Le fait de vous occuper de votre malade entraîne-t-il un retentissement sur votre santé (physique et/ou sur votre moral) ? (D)			
9) Avez-vous le sentiment d'arriver à gérer la situation du malade ? (D)			
10) Le fait de vous occuper de votre malade entraîne-t-il des difficultés dans vos loisirs ? (C)			
11) Vous accordez-vous un temps de liberté sans le malade, au moins un après-midi par semaine ? (B)			
12) Êtes-vous angoissé(e) pour l'avenir ? (D)			
13) Ressentez-vous une sensation de fardeau ? Sur une échelle allant de 1 à 10, comment définissez-vous la charge que vous devez assumer ? Entourez le chiffre qui correspond le mieux à votre situation (D)	Oui si fardeau ≥ 5		
(Très légère) 1 2 3 4 5 6 7 (Très lourde) 8 9 10			
14) Avez-vous peur vous-même de développer une démence ? (D)			
15) Vous sentez-vous déprimé(e) ? (C)			
16) Est-ce que votre situation financière est nettement plus difficile à gérer depuis que vous avez à votre charge votre parent malade ? (B)			
17) Le malade bénéficie-t-il d'aides à domicile ? (A)			
18) Est-ce que la prise en charge du malade vous a contraint à réaménager ou réduire votre activité professionnelle ou vos activités associatives ? (B)			
19) Vous sentez-vous épuisé(e) ? (C)			
20) Suite à la maladie de votre proche, avez-vous recours à des antidépresseurs, des tranquillisants ou des somnifères ? (D)			

## Annexe 7 : Echelle de la vulnérabilité des aidants (Etude Pixel)

Grille d'évaluation de la vulnérabilité de l'aidant d'un patient dément. En gras sont présentées les questions propres à l'impact de la maladie sur l'aidant. Cases grisées : aggravation de la vulnérabilité : + 5 %.

	Oui	Non	Ne sait pas
1) J'estime important de pouvoir m'engager personnellement auprès du malade			
<b>2) Depuis quelque temps, je ne peux plus sortir de chez moi sans m'inquiéter de ce qui se passe à la maison avec le malade</b>			
<b>3) Le malade est incontinent et il ne bénéficie pas d'aides à domicile</b>			
<b>4) Le malade m'empêche de dormir la nuit</b>			
<b>5) Je n'ai plus un instant de libre pour moi</b>			
<b>6) Je consacre moins de 2 heures par jour au malade</b>			
7) J'ai le sentiment que je prends les bonnes décisions pour la qualité de vie du malade			
8) Je m'occupe du malade depuis plus de 3 ans			
<b>9) Malgré les contraintes familiales ou professionnelles, j'arrive à gérer la situation avec le malade</b>			
10) Ma famille comprend bien pourquoi je fais tout cela			
<b>11) J'arrive toujours à faire face au comportement perturbé du malade</b>			
12) Je me sens coupable quand les choses ne se passent pas comme je l'aurais voulu			
13) J'ai suffisamment d'informations sur la maladie et son traitement			
14) Je suis seul(e) à m'occuper du malade			
15) Je me sens stressé(e) dans mon quotidien			
<b>16) Le malade ne me reconnaît plus</b>			
<b>17) Le malade se met en danger à la maison</b>			
18) Le malade a moins de 60 ans ou plus de 80 ans			
<b>19) J'ai perdu du poids ces derniers mois (plus de 2 kg en 6 mois)</b>			
20) J'ai plus de 80 ans			

## Annexe 8 : Inventaire du fardeau de Zarit

Échelle de Zarit ou Inventaire du Fardeau.	
Le score total qui est la somme des scores obtenus à chacun de 22 items, varie de 0 à 88. Un score inférieur ou égal à 20 indique une charge faible ou nulle ; un score entre 21 et 40 indique une charge légère ; un score entre 41 et 60 indique une charge modérée ; un score supérieur à 60 indique une charge sévère.	
Voici une liste d'énoncés qui reflètent comment les gens se sentent parfois quand ils prennent soin d'autres personnes. Pour chaque énoncé, indiquer à quelle fréquence il vous arrive de vous sentir ainsi : jamais, rarement, quelquefois, assez souvent, presque toujours. Il n'y a ni bonne, ni mauvaise réponse.	
<b>Cotation :</b> 0 = jamais 1 = rarement 2 = quelquefois 3 = assez souvent 4 = presque toujours	
<b>À quelle fréquence vous arrive-t-il de...</b>	
Sentir que votre parent vous demande plus d'aide qu'il n'en a besoin ?	0 1 2 3 4
Sentir que le temps consacré à votre parent ne vous en laisse pas assez pour vous ?	0 1 2 3 4
Vous sentir tiraillé entre les soins à votre parent et vos autres responsabilités (familiales ou de travail) ?	0 1 2 3 4
Vous sentir embarrassé par les comportements de votre parent ?	0 1 2 3 4
Vous sentir en colère quand vous êtes en présence de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent nuit à vos relations avec d'autres membres de la famille ou des amis ?	0 1 2 3 4
Avoir peur de ce que l'avenir réserve à votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent est dépendant de vous ?	0 1 2 3 4
Vous sentir tendu en présence de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre santé s'est détériorée à cause de votre implication auprès de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous n'avez pas autant d'intimité que vous aimeriez à cause de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre vie sociale s'est détériorée du fait que vous prenez soin de votre parent ?	0 1 2 3 4
Vous sentir mal à l'aise de recevoir des amis à cause de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent semble s'attendre à ce que vous preniez soin de lui comme si vous étiez la seule personne sur qui il puisse compter ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous n'avez pas assez d'argent pour prendre soin de votre parent encore longtemps compte tenu de vos autres dépenses ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous ne serez plus capable de prendre soin de votre parent encore bien longtemps ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous avez perdu le contrôle de votre vie depuis la maladie de votre parent ?	0 1 2 3 4
Souhaiter pouvoir laisser le soin de votre parent à quelqu'un d'autre ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous ne savez pas trop quoi faire pour votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous devriez en faire plus pour votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous pourriez donner de meilleurs soins à votre parent ?	0 1 2 3 4
En fin de compte, à quelle fréquence vous arrive-t-il de sentir que les soins à votre parent sont une charge, un fardeau ?	0 1 2 3 4
La revue du Gériatrie, Tome 26, N°4 AVRIL 2001	



## Annexe 9 : Echelle gériatrique de dépression

24.10.2001

### ECHELLE GERIATRIQUE DE DEPRESSION (GDS)

NOM :

Prénom :

Date :

1 - Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
2 - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	oui*	non
3 - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui*	non
4 - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
5 - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	oui	non*
6 - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	oui*	non
7 - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	oui	non*
8 - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	oui*	non
9 - Etes-vous heureux la plupart du temps?	oui	non*
10 - Avez-vous souvent besoin d'aide,	oui*	non
11 - Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pouvoir tenir en place?	oui*	non
12 - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	oui*	non
13 - L'avenir vous inquiète-t-il?	oui*	non
14 - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	oui*	non
15 - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
16 - Avez-vous souvent le cafard ?	oui*	non
17 - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	oui*	non
18 - Ressassez-vous beaucoup le passé?	oui*	non
19 - Trouvez-vous que la vie est passionnante?	oui	non*
20 - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	oui*	non
21 - Avez-vous beaucoup d'énergie?	oui	non*
22 - Désespérez-vous de votre situation présente?	oui*	non
23 - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous?	oui*	non
24 - Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	oui*	non
25 - Eprenez-vous souvent le besoin de pleurer?	oui*	non
26 - Avez-vous du mal à vous concentrer?	oui*	non
27 - Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	oui	non*
28 - Refusez-vous souvent les activités proposées?	oui*	non
29 - Vous est-il facile de prendre des décisions?	oui	non*
30 - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	oui	non*

Chaque réponse marquée \* vaut un point.

<b>Score 0 à 5 : normal</b>
<b>Score entre 5 et 9 : indique une forte probabilité de dépression</b>
<b>Score à 10 et plus : indique presque toujours une dépression</b>

Département de Gériatrie – Hôpital NORD – CEBAZAT – CHU CLERMONT-FERRAND.



---

## **Bibliographie**

---

1. Capsule histoire: Les premiers cas du Dr. Alois Alzheimer. [En ligne] [http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/histoire\\_jaune03.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/histoire_jaune03.html).
2. Konrad Maurer, Stephan Volk, Hector Gerbaldo. ALZHEIMER LA MALADIE DU SIÈCLE. [En ligne] <http://www.larecherche.fr/savoirs/dossier/auguste-premiere-patiente-du-docteur-alzheimer-01-11-1997-88788>.
3. BERR, Claudine. Fondation Plan Alzheimer. [En ligne] <http://www.fondation-alzheimer.org>.
4. Organisation Mondiale de la Santé. *La démence, Aide mémoire n°362*. [En ligne] Mars 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/fr/>.
5. M, Sarazin. *LA MALADIE D'ALZHEIMER*. Cespharm. 2009. Fiche technique.
6. Maladie d'Alzheimer. *l'Assurance maladie*. [En ligne] 27 octobre 2014. <http://www.ameli-sante.fr/maladie-dalzheimer/quest-ce-que-la-maladie-dalzheimernbsp.html>.
7. France Alzheimer. Comment fonctionne notre cerveau? [En ligne] Octobre 2012. <http://www.francealzheimer.org/la-maladie-d-alzheimer/comment-fonctionne-notre-cerveau/48>.
8. Lacombe, M. *Précis d'anatomie et de physiologie humaines*. 22e édition. s.l. : LAMARRE - POINAT, 1984. pp. 44 - 47. Vol. Tome I.
9. Delacourte A., Campion D., Davous P. Maladie d'Alzheimer. *Maladie d'Alzheimer*. EMC, Neurologie. Paris : Elsevier Masson SAS, 2007.
10. Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer. [En ligne] 10 janvier 2013. <http://psychiatrie.free-h.fr/demences/physiopathologie-de-la-maladie-dalzheimer.html>.
11. LECMA Vaincre Alzheimer. Mécanismes et secrets de la maladie d'Alzheimer : le cerveau à la loupe. [En ligne] 2013 octobre 10. <https://www.youtube.com/watch?v=HyP82JP-z9w>.
12. *Protéine tau et peptides amyloïdes*. Lehmann S, Gabelle A, Delaby C. s.l. : EMC - Biologie médicale, 2014, Vol. 90-10-0787-A.
13. Delacourte, A. *Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer*. Encyclopédie Médico - Chirurgicale - Neurologie. Paris : Edition Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 2000. p. 8. Vol. 17-056-A-15.

14. Th. Gallarda, H.Lôo. L'Encéphale. *Mémantine (Ebixa): une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement des formes modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer*. 2004. pp. 69 - 79.
15. Institut national de la santé et de la recherche médicale. Alzheimer. *Inserm* . [En ligne] Juillet 2014. <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>.
16. O. Hanon, E. Duron. La Revue de médecine interne. *Maladie d'Alzheimer et facteurs de risque vasculaire*. avril : s.n., 2011.
17. N., EL Kadmiri. Pathologie Biologie. *Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer*. s.l. : Elsevier Masson SAS, 2013. Vol. 61, pp. 228 - 238.
18. Catherine Helmer, Florence Pasquier, Jean-François Dartigues. Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *MEDECINE/SCIENCES*. 2006, Vol. 22, 3.
19. France Alzheimer. Les premiers signes d'alerte. [En ligne] 22 octobre 2012. <http://www.francealzheimer.org/comprendre-maladie/sympt%C3%B4mes-et-diagnostic>.
20. Eustache, Francis. *Alzheimer: fatalité ou espoir?* 1re édition - 2ème tirage. s.l. : lemuscadier, 2015. pp. 29-42. 979-10-90685-30-7.
21. Le Moniteur des pharmacies. Cahier Formation. *La maladie d'Alzheimer*. 16 février 2013. Vol. Cahier II, n° 2970.
22. Lebert F, Pasquier F. EMC, Neurologie. *Symptômes comportementaux et psychologiques lors de démence*. Paris : Elsevier Masson SAS, 2008. Vol. 17-057-A-35.
23. La maladie d'Alzheimer, Les autres troubles. *Le figaro.fr santé*. [En ligne] <http://sante.lefigaro.fr/sante/seniors/maladie-dalzheimer/autres-troubles>.
24. France Alzheimer. Les symptômes comportementaux. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] 2012. <http://www.francealzheimer.org/les-sympt%C3%B4mes/les-sympt%C3%B4mes-comportementaux/181>.
25. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. *Revue neurologique*. 2008, Vol. 164, pp. 754 - 774. Recommandations professionnelles - Haute autorité de santé.
26. France Alzheimer. Le diagnostic. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] Octobre 2012. <http://www.francealzheimer.org/sympt%C3%B4mes-et-diagnostic/le-diagnostic/189>.

27. Pariel-Madjlessi, Sylvie. Syndromes démentiels du sujet âgé: démarches diagnostiques. s.l. : La Presse Médicale, 2007. Vol. 36, 10, pp. 1442-1452.
28. B, Dubois. Alzheimer. [En ligne] 2001. [http://www.esculape.com/geriatrie/alzheimer\\_test\\_horloge.html](http://www.esculape.com/geriatrie/alzheimer_test_horloge.html).
29. Dubois, B. "Les 5 mots", épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *La Presse Médicale*. 9 novembre 2002, Vol. 31, p. 1696.
30. I.A.D.L (instrumental activities of daily living). [En ligne] [http://www.amiform.com/web/documentation-alzheimer/echelle\\_iadl.pdf](http://www.amiform.com/web/documentation-alzheimer/echelle_iadl.pdf).
31. J. Delrieu, B. Vellas, P. Payoux. L'imagerie cérébrale des plaques amyloïdes: le point de vue du clinicien. *Pratique Neurologique*. 2013, Vol. 4. pp. 59 - 63.
32. Schraen-Maschke, S. Les marqueurs biochimiques du LCR: un outil diagnostique de la maladie d'Alzheimer. *Mise au point, Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2007. Vol. 37, pp. 25-29.
33. —. Les marqueurs biologiques de la maladie d'Alzheimer: quel intérêt pour un diagnostic moins tardif? *Revue Neurologique FMC*. 2009.
34. eVidal. [En ligne] <http://www.evidal.fr/home.html>.
35. Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament. *Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne*. Janvier 2009. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
36. —. Synthèse des recommandations professionnelles. *Prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées: interventions médicamenteuses et non médicamenteuses*. Mars 2008. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
37. OMEDIT Haute-Normandie. Prise en charge des troubles psycho-comportementaux chez le sujet âgé. Janvier 2014.
38. Haute Autorité de Santé. Recommandation de bonne pratique. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: prise en charge des troubles du comportement perturbateurs*. Mai 2009. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
39. —. *Recommandation de bonne pratique*. Décembre 2011. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. Disponible sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).
40. Le Moniteur des pharmacies - Cahier formation. La maladie d'Alzheimer. 18 avril 2009. Vol. Cahier II, n°2776.

41. Haute Autorité de Santé. Pharmacien : Actions d'amélioration des pratiques. *Maladie d'Alzheimer : Les Neuroleptiques. Quelle place dans les troubles du comportement?* [Brochure de présentation du programme Alerte et Maitrise de la iatrogénie des neuroleptiques dans la maladie]. Octobre 2010.
42. Agence Régionale de Santé Aquitaine, Dr Dominique Pailley. Programme Gestion du Risque en EHPAD 2013. *NEUROLEPTIQUE ET PATIENT ATTEINTS DE DEMENCE. Prescription dans la Maladie d'Alzheimer.*
43. Françoise Forette, Jean-Jacques Hauw. Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et perspectives thérapeutiques. *Thérapie*. Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique, 2010, Vol. 65, (5).
44. Inserm. Maladie d'Alzheimer: Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. [En ligne] 2007. [http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre\\_13.html](http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_13.html).
45. Joël Belmin, Marc Verny. Prévention de la maladie d'Alzheimer: espoirs et déceptions. *Presse Médicale*. Elsevier Masson SAS, 2006, Vol. 35, 2.
46. DUPRE, Justine. Effet neuroprotecteur des antihypertenseurs: vers une prévention des démences chez le sujet âgé? [Thèse pour le diplôme de docteur en pharmacie]. Septembre 2014.
47. *Maladie d'Alzheimer, mémoire et oestrogènes*. Blanc, F. s.l. : Elsevier Masson, 2009, Revue Neurologique, pp. 377 - 388.
48. F. Nourhashémi, P.J Ousset, G. Reyes, M. Micas, D. Adoue, B.J. Vellas, J.L. Albarède. Anti-inflammatoires non stéroïdiens et maladie d'Alzheimer. *La Presse Médicale*. 1998, Vol. 27, 1.
49. H. Blain, J.Y. Jouzeau, P. Netter, C. Jeandel. Les anti-inflammatoires non stéroïdien inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase 2. *Revue Médecine Interne*. 2000, Vol. 21.
50. Lefebvre des Noettes, V. Atelier mémoire et stimulation cognitive du sujet âgé dément. Pratique hospitalière Novembre - Décembre 2004. pp. 44 - 46.
51. Virginie Gardette, Nicolas Coley, Sandrine Andrieu. La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et autres démences. *Les traitements non pharmacologiques: une approche différente de la MA*. pp. 13 - 22.
52. C. Guillemaud, V. Faucounau, S Greffard, M. Verny. Prise en charge thérapeutique de la démence. *Traité de Médecine Akos*. Elsevier Masson SAS, Juillet 2013, Vol. 8, 3.

53. Bérard, Alain. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: spécificités de 23 métiers en première ligne*. Fondation Médéric Alzheimer. 2013. n°5.
54. Fédération Nationale des Orthophonistes. *Les orthophonistes, les malades d'Alzheimer et les aidants*. 2011.
55. Degiovani, R. La place de l'intervention orthophonique dans le parcours de vie des personnes atteintes par la maladie d'Alzheimer. *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. Elsevier Masson SAS, 2008, Vol. 8, pp. 37-42.
56. Marquis, Florence. Prise en charge orthophonique des troubles cognitifs chez le patient âgé. *Soins gériologiques*. Elsevier Masson SAS, juillet/août 2014, n°108.
57. Association France Alzheimer. *L'ergothérapie*.
58. Fondation Médéric Alzheimer. *Ergothérapeutes et maladie d'Alzheimer*. 2011. La Lettre de l'Observatoire. n°19.
59. Haute Autorité de Santé. *Actes d'ergothérapie et de psychomotricité susceptibles d'être réalisés pour la réadaptation à domicile des personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée*. 2010. Document d'information pour les professionnels de santé.
60. Fondation Médéric Alzheimer. *Psychomotricien et maladie d'Alzheimer*. 2011. La Lettre de l'Observatoire. n°22.
61. Guétin, S., Charras, K., Bérard, A., Arbus, C., Berthelon, P., Blanc, F., Blayac, J.-P., Bonté, F., Bouceffa, J.-P., Clément, S., Ducourneau, G., Gzil, F., Laeng, N., Lecourt, E., Ledoux, S., Platel, H., Thomas-Antérion, C., Touchon, J., Vrait, F.-X., Lé. An overview of the use of music therapy in the context of Alzheimer's disease: a report of a French expert group. 2013.
62. Beyer, Madeleine. La musicothérapie, un outil thérapeutique pour communiquer avec les personnes âgées démentes. *Soins Gériologiques*. juillet/août 2008, n°72.
63. Association France Alzheimer. *Les approches thérapeutiques non médicamenteuses*.
64. Hervé Javelot, Emilie Antoine-Bernard, Jennifer Garat, Thierry Javelot, Luisa Werner, Véronique Mervelay. Snoezelen et Zoothérapie. *Soins Gériologiques*. Mars/Avril 2012, n°94.
65. Bernatchez, Annie. Les bienfaits de la T.A.A. auprès d'une population de personnes âgées atteintes de la démence de type Alzheimer.
66. V. Andreeva, V. Dartinet-Chalmey, A. Kloul, B. Fromage, N. Kadri. "Snoezelen" ou les effets de la stimulation multisensorielle sur les troubles du comportement chez les personnes âgées démentes à un stade avancé. *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2011, 11, pp. 24-29.

67. Jardins du Castel. Espace multi-sensoriel SNOEZELEN. Octobre 2005.
68. AG2R La Mondiale. Le taï chi chuan et la maladie d'Alzheimer. *AgeVillage.com*. [En ligne] avril 2014. <http://www.agevillage.com/actualite96161letaichichuanetlamaladiedalzheimer..>
69. Bernanose, P. ALZHEIMER: Empêcher BACE1 de se sucrer pour éviter les plaques - EMBO Molecular Medicine. *santéblog - Le blog des professionnels de santé*. [En ligne] Janvier 2015. <http://blog.santelog.com/2015/01/16/alzheimer-empecher-bace1-de-se-sucrер-pour-eviter-les-plaques-embo-molecular-medicine/>.
70. J. Delrieu, A. Piau, B. Vellas. Thérapeutiques en regard des anomalies physiopathologiques de la maladie d'Alzheimer. *La Revue de médecine interne*. 2011, pp. 22-25.
71. Bruno Dubois, Leonardo De Souza, Gilles Allali, Michel Kalafat, Marie Sarazin. La Maladie d'Alzheimer : Perspectives Thérapeutiques.
72. F. Checler, L. Buée. Données fondamentales sur les pathologies amyloïde et Tau dans la maladie d'Alzheimer : quelles perspectives thérapeutiques ? *Annales Pharmaceutiques Françaises*. 2009, pp. 136-153.
73. J. Belmin, S. Pariel. L'immunothérapie dans la maladie d'Alzheimer : le point en 2012. *Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. 2012, 12, pp. 99-102.
74. DaSilva, Paola. Aidants familiaux : quel soutien ? *Allodocteur.fr*. [En ligne] Octobre 2015. [http://www.allodocteurs.fr/se-soigner/handicap/aidants-familiaux/aidants-familiaux-quel-soutien\\_17486.html](http://www.allodocteurs.fr/se-soigner/handicap/aidants-familiaux/aidants-familiaux-quel-soutien_17486.html).
75. France Alzheimer et maladies apparentées. Etre Aidant Familial. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] 02 Novembre 2015. <http://www.francealzheimer.org/j-accompagne-un-proche-malade/%C3%AAtre-aidant-familial/385>.
76. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladie apparentées : suivi médical des aidants naturels. Février 2010.
77. Ph. Thomas, C. Hazif-Thomas, V. Delagnes, P. Bonduelle, J-P. Clément. L'Encéphale. *Environnement contenant chez la personne âgée démente - Etude Pixel*. 2007. pp. 317 - 325.
78. Claire Boutoleau-Bretonnière, Martine Vercelletto. Fardeau de l'aidant dans la pathologie démentielle: lien avec les activités de la vie quotidienne et les troubles psycho-comportementaux. [Document]. s.l. : Psychol NeuroPsychiatr Vieil, 2009. Vol. 7, pp. 15 - 20.

79. Valérie Gormezano, Maryse Rambaud-Debout. La souffrance des aidants de personnes âgées résidant en EHPAD, Comment mieux l'identifier et l'évaluer pour proposer des accompagnements plus adaptés. 2012-2013.
80. *La santé des aidants familiaux*. Fondation Médéric Alzheimer. n°1, Décembre 2006, La Lettre de l'Observatoire des dispositifs de prise en charge et d'accompagnement de la maladie d'Alzheimer.
81. Haute Autorité de Santé. *Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées: suivi médical des aidants naturels*. 2010. Argumentaire.
82. *Attentes et besoins des aidants de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer*. H. Amieva, L. Rullier, J. Bouisson, J-F Dartigues, O. Dubois, R. Salamon. 60, s.l. : Elsevier Masson SAS, 2012, Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique souffrant de la maladie d'Alzheimer, pp. 231 - 238.
83. France Alzheimer. Les groupes de parole. *France alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] Octobre 2012. <http://www.francealzheimer.org/etre-aid%C3%A9/actions-d%C3%A9stin%C3%A9es-aux-aidants>.
84. Rédaction d'Allodocteurs.fr. Les aidants familiaux aussi ont besoin d'aide. *Allodocteur.fr*. [En ligne] Décembre 2015. [http://www.allodocteurs.fr/se-soigner/handicap/aidants-familiaux/les-aidants-familiaux-aussi-ont-besoin-d-aide\\_2774.html](http://www.allodocteurs.fr/se-soigner/handicap/aidants-familiaux/les-aidants-familiaux-aussi-ont-besoin-d-aide_2774.html).
85. P. Thomas, C. Hazif Thomas. Les aidants familiaux dans le quotidien de la démence, la place de l'aide aux aidants. *La revue francophone de gériatrie et de gérontologie*. Décembre 2007, Vol. XIV, n°140.
86. Ministère des Affaires sociales, de la Santé et des Droits des femmes. Archives: les plans Alzheimer 2001-2005 et 2004-2007. *sante.gouv.fr*. [En ligne] 3 Juin 2009. <http://www.sante.gouv.fr/archives-les-plans-alzheimer-2001-2005-et-2004-2007.html>.
87. —. Le plan Alzheimer 2008-2012. [En ligne] 3 Juin 2009. <http://www.sante.gouv.fr/le-plan-alzheimer-2008-2012,2941.html>.
88. Marisol TOURAINE, Laurence ROSSIGNOL, Geneviève FIORASO. Le plan maladies neuro-dégénératives 2014 - 2019. *Gouvernement.fr*. [En ligne] 8 décembre 2015. <http://www.gouvernement.fr/action/le-plan-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019>.
89. Pérez, Roland. Congé de proche aidant et droit à l'absence : qui peut en bénéficier? *Europe 1*. [En ligne] 15 Janvier 2016. <http://www.europe1.fr/societe/conge-de-proche-aidant-et-droit-a-labsence-qui-peut-en-beneficier-2651083>.

90. France Alzheimer. Les aidants familiaux au coeur de l'accompagnement. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] Juillet 2014. <http://www.francealzheimer.org/dossiers-d-information/aidants-familiaux-au-c%C5%93ur-l%E2%80%99accompagnement/889>.
91. —. L'APA : une aide insuffisante au regard des besoins. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] Juillet 2014. <http://www.francealzheimer.org/dossiers-d-information/l%E2%80%99apa-aide-insuffisante-au-regard-besoins/887>.
92. Samitca, Sanda. Les "secondes victimes": vivre au quotidien auprès de personnes atteintes de la maladie. *Sciences Sociales et Santé*. Juin 2004, Vol. 22, 2, pp. 73 - 95.
93. France Alzheimer. La formation des aidants. *France alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] <http://aidants.francealzheimer.org/la-formation-des-aidants/>.
94. —. Le guide d'accompagnement des aidants familiaux. [En ligne] <http://guide.francealzheimer.org>.
95. Jean-Louis Musset. Aidants familiaux : quel soutien du pharmacien ? *Evolupharm*. [En ligne] Janvier 2013. <http://www.evolupharm.fr/sante/aidants-familiaux-quel-soutien-du-pharmacien>.
96. A-S. Rigaud, F. Latour, H. Lenoir, C. Bayle, M-L. Seux, O. Hanon, R. Péquignot, I. Cantegreil, E. Wenisch, F. Moulin, J. de Rotrou. *Prise en charge thérapeutique de la démence*. s.l. : Elsevier Masson SAS, 2005. Vol. 3-1098.
97. *Cours: l'atrogénie et maladie d'Alzheimer*. Bélarbi, Karim-Ali. Faculté de Pharmacie de Lille : s.n., 2015.
98. France Alzheimer. Se faire aider. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] Octobre 2012. <http://www.francealzheimer.org/j-ai-la-maladie-d-alzheimer/se-faire-aider/379>.
99. —. MAIA, un dispositif encore méconnu des familles. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] Février 2015. <http://www.francealzheimer.org/maia-dispositif-encore-m%C3%A9connu-familles/710>.
100. Mesure n°4. *Alzheimer plan 2008 - 2012*. [En ligne] <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no4.html>.
101. Humanis. Maison pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer. [En ligne] <http://www.humanis.com/site-vousproteger-action-sociale/Documents/maia-ref-2406-4.pdf>.
102. Direction de l'information légale et administrative. Allocation personnalisée d'autonomie (Apa). *Service-Public.fr*. [En ligne] 24 Novembre 2015. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10009>.

103. France Alzheimer. Les aides sociales et financière. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] Octobre 2015. <http://www.francealzheimer.org/les-aides-et-droits/les-aides-sociales-et-financi%C3%A8res/406>.
104. Direction de l'information légale et administrative. Qu'est-ce que la grille Aggir. *Service-public.fr*. [En ligne] 23 novembre 2015. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F1229>.
105. Association France Alzheimer. Fiches sociales. 2012.
106. Direction de l'information légale et administrative. Congé de soutien familial dans le secteur privé. *Service-Public.fr*. [En ligne] Janvier 2015. <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16920>.
107. France Alzheimer. Les aides humaines. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] Octobre 2015. <http://www.francealzheimer.org/les-aides-et-droits/les-aides-humaines/405>.
108. Ministère des solidarités et de la cohésion sociale, Caisse nationale de solidarité et d'autonomie, Eneis Conseil. Formulation innovantes de répit et de soutien des aidants: Guide pratique à destination des porteurs de projets. 2011.
109. L'accueil de jour de l'E.H.P.A.D Saint Nicolas. *Aidons les avec des accueils de jour Alzheimer*. [En ligne] [http://www.accueilalzheimer.fr/index.php?page=projet\\_accueil](http://www.accueilalzheimer.fr/index.php?page=projet_accueil).
110. Visite guidée de l'unité d'accueil de jour thérapeutique Alzheimer. *Centre Féron-Vrau Lille*. [En ligne] <http://feron-vrau.jimdo.com/nos-%C3%A9tablissements-structures/l-accueil-de-jour-th%C3%A9rapeutique-alzheimer/>.
111. Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Etat des lieux et préconisations sur l'hébergement temporaire des personnes âgées et des personnes handicapées. Octobre 2011.
112. France Alzheimer. Foire aux questions. *France Alzheimer et maladies apparentées*. [En ligne] <http://www.francealzheimer.org/faq?tid=192#1101>.
113. Agence Régionale de Santé -Ile de France. Unité Cognitivo-comportementale - UCC en service de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR). *Mesure 17 du Plan Alzheimer 2008 - 2012*. 2012.
114. Mesure n°17. *Création d'unités spécialisées au sein des services de Soins de Suite et de Réadaptation (SSR), pour malades atteints d'Alzheimer*. [En ligne] 2010. <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no17.html>.

115. Groupe Almanage. Almanage / Repenser ALZHEIMER. [En ligne] 2015.  
<http://www.almage.com/pourquoi-entrer-en-ehpad/>.

116. MACIF. Alzheimer: Les structures dédiées. *Macif avec les aidants tisser le lien de la solidarité*. [En ligne] <http://www.aveclesaidants.fr/dossiers/alzheimer-les-structures-dediees/>.



# Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX  
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64  
<http://pharmacie.univ-lille2.fr/>



## DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : ..... DECROIX ..... Alice .....

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 13 | 04 | 2016 à 18 h 15. Amphithéâtre ou salle : ..... Curie .....

### Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : ..... DINE ..... Prénom : ..... Thierry .....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 20/4/16  
Signature:

### Avis du Président de Jury

Nom : ..... GRESSIER ..... Prénom : ..... Bernard .....

- Favorable
- Défavorable

Motif de l'avis défavorable : .....

Date : 20/04/2016  
Signature:   
Pr Bernard GRESSIER  
P.U. P.H.

### Décision de Monsieur le Doyen

- Favorable
- Défavorable

Le Doyen  
  
D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.

Université de Lille 2  
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES DE LILLE  
**MEMOIRE de DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES**  
**(tenant lieu de Thèse en vue du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie)**  
Année Universitaire 2015/2016

**Nom :**DECROIX  
**Prénom :**Alice

**Titre du mémoire / thèse :** MALADIE D'ALZHEIMER : Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge du malade et de leur aidants familiaux.

**Mots-clés :** Maladie d'Alzheimer, Traitement médicamenteux, Prise en charge non médicamenteuse, Aidant, Pharmacien d'officine, Répit

---

**Résumé :**

La Maladie d'Alzheimer touche 26 millions de personnes dans le monde, elle est la démence la plus courante. Elle se caractérise par des troubles cognitifs mais aussi par des troubles psycho-comportementaux souvent difficiles à gérer.

Aucun traitement curatif n'existe à ce jour, les médicaments utilisés servent à ralentir l'évolution de la maladie et à garder l'autonomie du malade le plus longtemps possible, afin de retarder l'entrée en institution. De plus, une prise en charge non médicamenteuse peut être associée afin de gérer les troubles psycho-comportementaux.

Il est donc nécessaire d'avoir recours aux aidants pour prendre en charge le malade lorsque la pathologie devient trop invalidante. Mais ces aidants s'oublent, s'isolent et s'épuisent sans s'en rendre compte. Le pharmacien est le professionnel de santé de proximité, disponible rapidement, il est présent pour conseiller et écouter les patients ainsi que leur famille, il peut guider les aidants lorsqu'ils se retrouvent au bord de l'épuisement.

---

**Membres du jury :**

**Président :** **Monsieur GRESSIER Bernard**  
Professeur de Pharmacologie, Université Lille II

**Assesseur :** **Monsieur DINE Thierry**  
Professeur de Pharmacie Clinique, Université Lille II

**Membres extérieurs :** **Madame JULIENNE Marie – Agnès**  
Praticien hospitalier - Unité Cognitvo - Comportementale  
Groupe Hospitalier Loos Haubourdin

**Monsieur HOULLIER Maxime**  
Docteur en pharmacie – Douai