

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

**Soutenue publiquement le 02 Février 2022
Par Mme ALEXANDRE Joëlle**

**Prévention de la maladie d'Alzheimer et des
maladies apparentées (MAMA)
au moyen d'actions sur les facteurs de risques
modifiables.**


Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Faculté de pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Madame JOUGLEUX Sandrine, Docteur en pharmacie, titulaire d'une officine à Lille et maitre de stage en 6^{ème} année officine.

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 1/10

REDACTION	VERIFICATION	APPROBATION
Audrey Hennebelle Assistante de direction	Cyrille Porta Responsable des Services	Bertrand Décaudin Doyen 

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Nicolas POSTEL
Vice-président formation tout au long de la vie :	Christophe MONDOU
Vice-président recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président relations internationales :	François-Olivier SEYS
Vice-présidente ressources :	Georgette DAL
Directrice Générale des Services :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-doyen et assesseur à la recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux relations internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur aux relations avec le monde professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la vie de la faculté :	Claire PINÇON
Assesseur aux études :	Benjamin BERTIN
Responsable des Services :	Cyrille PORTA
Représentant étudiant :	Augustin CLERGIER

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 2/10

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 3/10

M.	CHAVATTE	Philippe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques	87
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques	87
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86

M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26

Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 4/10

Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BLONDIAUX	Nicolas	Bactériologie - Virologie	82
Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	AGOURIDAS	Laurence	Chimie thérapeutique	85
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 5/10

Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
Mme	BARTHELEMY	Christine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	85
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie - Virologie	87
M.	BELARBI	Karim-Ali	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 6/10

M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie	87
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86

Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et économie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 7/10

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 8/10

Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et économie pharmaceutique	86

Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie Galénique et Hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et économie pharmaceutique	86
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques	85

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 9/10

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et santé publique	81
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	VAISSIÉ	Alix	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	GEORGE	Fanny	Bactériologie - Virologie / Immunologie	87
Mme	N'GUESSAN	Cécilia	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	RUEZ	Richard	Hématologie	87
M.	SAIED	Tarak	Biophysique - RMN	85
M.	SIEROCKI	Pierre	Chimie bioinorganique	85

Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière

 	LISTE GEREE	LG/FAC/001
FACULTE DE PHARMACIE	Enseignants et Enseignants-chercheurs 2020-2021	Version 1.0 Applicable au 16/10/2020
Document transversal		Page 10/10

CYCLE DE VIE DU DOCUMENT

Version	Modifié par	Date	Principales modifications
1.0		20/02/2020	Création



Faculté de Pharmacie 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

Je souhaite remercier les personnes qui m'ont soutenue et encouragée durant ces longues années d'études et de travail :

**Mon Directeur de Thèse,
Monsieur Bernard Gressier,**

Je vous remercie d'avoir accepté mon choix de sujet, et de m'avoir gentiment conseillée.
Merci pour votre confiance. J'en suis honorée.

**Mon Président de thèse,
Monsieur Thierry Dine,**

Vous me faites l'honneur de présider le jury de cette thèse, de prendre le temps d'examiner mon travail. Je vous en remercie profondément.

Madame la Docteur Sandrine Jogleux,

Merci pour votre disponibilité, votre aide, vos conseils, votre patience en tant que maître de stage durant le stage de 6^{ème} année. J'ai travaillé avec plaisir à vos côtés. Merci de m'avoir fait confiance durant les mois de remplacement de votre officine.

Mesdames Brigitte Decramer et Isabelle Zamolo-Gérard,

Mes maîtres de stages des premières années de faculté, de m'avoir fait découvrir le métier de pharmacien, de m'avoir encadrée, formée et pour vos bons conseils qui me restent encore en tête.

Les professeurs de la faculté de pharmacie de Lille.

L'équipe officinale de la pharmacie du port fluvial de Lille,

Virginie, Nathalie, Marie-Christine, Louise, Amélie, Amandine, Suzy, Audrey, pour vos bons conseils et votre gentillesse à mon égard. J'éprouve du plaisir à travailler avec vous.

Monsieur Alain Perillaud et l'équipe officinale de la pharmacie du centre de Lille,

Madame Marie-Christine Perillaud, Nathalie et Amélie. C'est avec joie et grand plaisir que je travaille avec vous. Merci pour votre bienveillance.

Mes parents,

Merci papa, d'être toujours présent et d'avoir cru en moi pendant toutes ces années.
Merci pour votre patience, votre soutien. Merci pour votre amour.

**Mes sœurs, mes frères,
Ornella, Amandine, Maxence et Benjamin,**

Nous sommes comme les cinq doigts d'une main, vous êtes ma force. Je suis fière d'être votre ainée. Merci pour votre amour.

Ma famille, Mes grands-parents, en France et à Madagascar,
Merci pour votre présence et vos encouragements pendant mes longues années d'études.

J'ai une pensée particulière pour ma grand-mère que j'ai appris à connaître à travers mon père et qui était atteinte de démence dans des conditions difficiles. C'est d'ailleurs pour y trouver un moyen d'y lutter que j'ai fait ce choix de sujet de mémoire.

Mes amis,

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

Camille, Merci pour ton amitié fidèle depuis déjà presque 20 ans, merci pour ton soutien.

Mes amis de la chorale, père Jean-Marie, mes amies de Bauvin, à la compagnie Kai-Dina, mes amies scouts, qui m'ont permis de me divertir dans les moments difficiles.

Mes amis de la faculté, Célia, merci d'avoir été présente et de m'avoir soutenu ces dernières années de faculté. Mes camarades , mes binômes de la faculté avec qui j'ai eu plaisir à travailler.

Sommaire

Remerciements	1
Liste des abréviations	12
Liste des figures	16
Liste des tableaux	19
Introduction	20
<u>PARTIE I – LA MALADIE D’ALZHEIMER</u>	21
I. Définition étiologique des MAMA	21
II. Historique	22
A. Origine de la maladie	22
B. Accélération de nouvelles découvertes scientifiques	22
III. Epidémiologie	23
IV. Physiopathologie	25
A. Anatomie du cerveau	25
B. Atteinte corticale	27
1. Les lésions neuronales.....	27
a. La cascade amyloïde.....	27
b. La dégénérescence neurofibrillaire.....	28
2. Atteinte du système de neurotransmission.....	30
3. L’atrophie corticale.....	31
V. La clinique	33
A. Les troubles cognitifs	33
1. Les troubles mnésiques ou amnésie.....	33
2. Les troubles du langage ou aphasie.....	34
3. Les troubles d’exécution des gestes ou apraxie.....	34
4. La diminution des capacités de reconnaissance ou agnosie.....	34
5. Les difficultés d’orientation.....	34

6. Les troubles des fonctions exécutives.....	34
B. Les troubles psycho-comportementaux.....	35
C. L'évolution de la maladie.....	37
VI. Diagnostic.....	38
A. Diagnostic précoce.....	39
1. Evaluation initiale.....	39
a. Entretien.....	39
b. Examen clinique.....	39
2. Evaluation des fonctions cognitives.....	40
a. Evaluation fonctionnelle.....	40
b. Evaluation cognitive globale.....	41
3. Examens paracliniques.....	44
a. Imagerie morphologique.....	44
b. Examens biologiques.....	44
B. Démarche étiologique.....	44
1. Evaluation fonctionnelle.....	44
2. Evaluation psycho-comportementale et neuropsychologique.....	45
3. Examens paracliniques spécialisées.....	48
a. Imagerie fonctionnelle.....	48
b. Analyse du LCR.....	48
c. Electroencéphalogramme.....	48
d. Etude génétique.....	48
e. Biopsie cérébrale.....	48
C. Annonce du diagnostic.....	48
VII. Prise en charge thérapeutique actualisée.....	49
A. Interventions non médicamenteuses.....	49
1. Approche thérapeutique basée sur la cognition.....	50
a. La stimulation cognitive et l'entraînement cognitif.....	50
b. La réhabilitation cognitive ou la réadaptation cognitive.....	50
c. Les ateliers mémoires.....	51

2. Intervention psychosociale.....	51
3. Préservation de l'autonomie fonctionnelle.....	52
a. L'orthophonie.....	52
b. La kinésithérapie.....	53
c. L'exercice physique.....	53
d. La psychomotricité.....	54
e. L'ergothérapie.....	54
4. Les thérapies basées sur le comportement.....	55
a. Les approches sensorielles.....	55
a.1. La musicothérapie.....	55
a.2. L'aromathérapie.....	56
a.3. La luminothérapie.....	57
a.4. Le Snoezelen®.....	58
b. Les approches psycho-sociales.....	58
b.1. L'Art-thérapie.....	59
b.2. L'utilisation des jeux ou ateliers de loisirs.....	59
c. Interventions sur l'environnement.....	60
c.1. Les jardins thérapeutiques ou l'hortithérapie.....	60
c.2. Les interventions assistées par l'animal ou la zoothérapie.....	61
d. La gérontechnologie.....	62
d.1. Les robots.....	62
d.2. Les jeux vidéo.....	63
B. Interventions médicamenteuses.....	63
1. Traitement des troubles psycho-comportementaux.....	63
a. Diagnostic de ces troubles.....	64
a.1. Evaluation structurée et personnalisée.....	64
a.2. Enquête étiologique.....	66
a.3. Transmission des informations.....	66
b. Intervention thérapeutique.....	67
b.1. Les antidépresseurs.....	67

b.2. Les anxiolytiques.....	67
b.3. Les hypnotiques.....	68
b.4. Les antipsychotiques.....	68
b.5. Stratégie pharmacologique.....	68
c. Les mesures de derniers recours.....	69
2. Thérapeutique spécifique, un intérêt médical insuffisant.....	70
a. Les inhibiteurs de la cholinestérase.....	71
a.1. ARICEPT ® : Donépézil.....	72
a.2. REMINYL® : Galantamine.....	72
a.3. EXELON ® : Rivastigmine.....	73
b. Les antagonistes des récepteurs NMDA : EBIXA ® : Mémantine.....	74
c. Stratégie thérapeutique.....	75
C. Le rôle de l'aidant dans la prise en charge.....	76
D. La place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin.....	78
1. Conseiller, soutenir, accompagner le patient et l'aidant.....	78
a. Les conseils à apporter.....	78
b. Les dispositifs d'aides.....	80
b.1. Les points d'informations locaux.....	80
b.2. Les dispositifs financiers.....	80
b.3. Les dispositifs juridiques.....	82
b.4. Les dispositifs d'accompagnements et de soins.....	83
2. Rôle de « promoteur » de bon usage de médicament.....	87
a. Exemples de médicaments à éviter.....	88
a.1. Les anticholinergiques.....	88
a.2. Les benzodiazépines.....	90
a.3. Et d'autres.....	90
b. Interactions médicamenteuses à éviter.....	90
c. Observance.....	93
d. La dénutrition.....	93
e. Le matériel médical.....	94

E. Perspectives thérapeutiques et pistes de recherches	95
1. Les essais thérapeutiques anti-A β	95
a. Les inhibiteurs de sécrétases.....	95
b. Les immunothérapies anti-A β	96
c. L'Aducanumab.....	97
2. Les thérapeutiques anti-Tau.....	97
3. D'autres cibles thérapeutiques.....	98
a. L'inflammation cérébrale.....	98
b. La thérapie génique.....	98
4. D'autres pistes de recherches.....	98

PARTIE II – PLAN DE PREVENTION DE LA MAMA CONTRE LES FACTEURS DE RISQUES

<u>MODIFIABLES</u>	100
I. Les facteurs de risques non modifiables	100
A. L'âge et le sexe	100
B. Les facteurs génétiques	101
1. Les formes héréditaires.....	101
2. Les formes sporadiques : APOE.....	101
3. Le polymorphisme génétique.....	101
C. Etude des risques non modifiables	102
II. Les facteurs de risques modifiables	103
A. L'association des facteurs à la réserve cognitive	103
1. Les facteurs individuels.....	104
a. Le niveau d'éducation.....	104
b. Le quotient intellectuel.....	105
c. L'activité professionnelle.....	105
d. Les activités de loisirs.....	106
e. Le lien social.....	106
f. La place des biomarqueurs dans la réserve cognitive.....	106

2. Les autres facteurs socio-économiques : le contexte de vie.....	107
B. Les facteurs de risque cardiovasculaires.....	108
1. L'hypertension artérielle.....	108
2. Le diabète.....	110
3. Le tabagisme.....	111
4. L'hypercholestérolémie.....	112
5. Le surpoids et l'obésité.....	113
C. Les autres facteurs de risques modifiables.....	113
1. La nutrition.....	113
2. La consommation excessive en alcool.....	114
3. La dépression.....	114
4. Les médicaments.....	114
a. Les benzodiazépines.....	114
b. Les anticholinergiques.....	115
5. Les comorbidités sensorielles.....	115
6. Les traumatismes crâniens.....	116
7. Le stress chronique.....	116
8. Les troubles du sommeil.....	117
9. L'herpès et autres facteurs infectieux.....	118
10. Les facteurs environnementaux.....	118
D. Cumul des facteurs de risques et MAMA.....	119
III. Programmes nationaux et mondiaux de prévention.....	119
A. Définitions générales de la prévention en santé publique.....	119
1. Selon le Rapport Flajolet.....	119
2. Selon RS. Gordon en 1982.....	120
3. Selon le traité de Santé Publique (2016)	120
4. Définition de la « prévention globale » entendue comme la gestion de son capital santé.....	120
B. Le plan d'action de l'OMS contre la démence.....	121

C. Les plans nationaux mis en place contre la démence	122
1. Des exemples dans différents pays.....	122
2. Les plans axés sur la prévention de la démence.....	125
D. Stratégie de prévention des MAMA en France	126
1. Les actions de Santé publique France (SPF)	126
a. La surveillance épidémiologique de la MA.....	126
b. La mise en place d'actions de prévention.....	127
c. La mise en place d'outils de diffusion.....	127
2. Les autres acteurs.....	128
a. Les mutuelles.....	128
b. Les caisses de retraites.....	128
c. Les réseaux d'associations : exemples de concept de prévention.....	128
d. Les projets d'idées au sein du milieu hospitalier.....	129
E. Les plans ciblant la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées	129
IV. Les études d'interventions	131
A. Détermination des facteurs justifiant une prévention	131
B. Essais de modification sur des facteurs isolés	134
1. Education et stimulation cognitive.....	134
a. Niveau d'éducation atteint dans l'enfance.....	134
b. Entretien cognitif en milieu et fin de vie.....	134
c. Interventions cognitives.....	135
2. Lutter contre la déficience auditive.....	136
3. Prévenir les lésions traumatiques cérébrales ou TCC.....	136
4. Traiter l'hypertension artérielle.....	136
5. Modérer la consommation d'alcool.....	137
6. Contrôler le poids corporel et lutter contre l'obésité.....	138
7. La lutte anti-tabagique.....	138
8. Traiter la dépression.....	138
9. Lutter contre l'isolement social.....	139

10. Favoriser l'activité physique.....	139
11. Réduire l'exposition à la pollution de l'air.....	140
12. Traiter le diabète.....	141
13. Les essais sur d'autres facteurs.....	141
a. Intervention nutritionnelle.....	141
b. Essais sur le sommeil.....	142
C. Etudes interventionnelles sur plusieurs domaines.....	143
1. L'étude MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial)	143
2. L'étude FINGER.....	143
3. L'étude HATICE (Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly)	143
D. Actions spécifiques sur les facteurs de risques tout au long de la vie.....	144
1. Au début de la vie (< 45 ans)	144
a. Lutter contre le manque d'éducation.....	144
b. Favoriser l'effort intellectuel.....	144
2. Au milieu de vie (de 45 à 65 ans)	144
a. Faire de l'entretien cognitif.....	144
b. Surveiller l'audition.....	145
c. Prévenir les lésions cérébro-traumatiques.....	147
d. Traiter l'hypertension artérielle.....	147
e. Modérer la consommation d'alcool.....	149
f. Traiter le surpoids et l'obésité.....	149
3. Plus tard dans la vie (> 65 ans)	151
a. Arrêter le tabagisme.....	151
b. Prendre en charge la dépression.....	152
c. Maintenir les contacts sociaux.....	152
d. Faire de l'activité physique un rituel de vie.....	152
e. Réduire l'exposition à la pollution de l'air et à la fumée de tabac.....	153
f. Contrôler le diabète.....	154
4. Les autres pistes possibles de prévention.....	155

a. La nutrition : l'effet protecteur du régime méditerranéen.....	155
b. Les compléments alimentaires, vitamines et oligo-éléments.....	158
c. La vision.....	159
d. Le sommeil	160
5. La notion de prévention secondaire des MAMA.....	161
E. La portée économique dans la prévention des MAMA.....	161
V. Les recommandations et les actions pouvant être mises en place.....	162
A. Sensibiliser la communauté et les professionnels de santé aux MAMA et aux possibilités de prévention.....	162
B. Promouvoir des actions de prévention des MAMA à des moments cibles et à des publics cibles.....	163
1. A l'ensemble de la population à des moments cibles.....	163
2. A des populations cibles.....	163
C. Intégrer la démence dans la stratégie nationale de santé publique.....	164
D. Promouvoir la surveillance épidémiologique et la recherche sur la prévention des MAMA.....	165
E. Position du pharmacien dans la prévention des MAMA.....	166
1. Le rôle du pharmacien dans la promotion de santé.....	166
2. Des conseils pratiques de prévention des MAMA.....	166
a. Des conseils sur la nutrition.....	166
b. Des conseils sur le mode de vie.....	168
c. Des conseils sur les traitements et les pathologies au cours de la vie.....	172
Conclusion.....	174
Annexes	175
Bibliographie.....	183

Liste des abréviations

MAMA : Maladie d'Alzheimer et les Maladies apparentées.

MA : Maladie d'Alzheimer.

APP : protéine précurseur de la β amyloïde.

PS ou PSEN : Présénilines.

PSEN1, PSEN2 : Présénilines1, Présénilines2.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

DNF : dégénérescence neurofibrillaire.

PHF : Paired Helical Filaments ou paires de filaments en hélice.

GABA : Acide γ -aminobutyrique.

IRM : Imagerie à Résonance Magnétique.

TEP : Tomographie par émission de positons.

SCPD : Symptômes psychologiques et comportementaux des démences.

NPI : NeuroPsychiatric Inventory (Inventaire neuropsychiatrique).

CMA : Comportement moteur aberrant.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

IADL : Instrumental Activities of Daily Living (Echelle des activités instrumentales de la vie quotidienne).

DAD : Disability Assessment for Dementia.

MMSE : Mini-Mental State Examination.

GRECO : Groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs.

HAS : Haute Autorité de Santé.

MIS : Memory Impairment Screen.

TDM : Tomodensitométrie ou scanner.

TSH : Thyréostimuline hypophysaire.

CRP : Protéine C-Réactive.

EDF : Echelle de dysfonctionnement frontal.

GDS : Geriatric Depression Scale.

TEMP : Tomographie d'émission monophotonique.

LCR : Liquide céphalo-rachidien.

TAU : Tubulin Associated Unit.

EEG : Electroencéphalogramme.

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour les personnes âgées.

CMP : Centre médico-psychologique.

CLIC : Centre local d'information et de coordination gérontologique.

CCAS : Centres Communaux d'Action Sociale.

APA : Allocation personnalisée d'autonomie.

ESA : Equipe Spécialisée Alzheimer.

SSIAD : Services de soins Infirmiers à domicile.

CMAI : Cohen-Mansfield Agitation Inventory ou Echelle d'agitation de Cohen- Mansfield.

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture en sérotonine.

ALD : Affection Longue Durée.

AGGIR : Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources.

GIR : Groupe Iso Ressources.

CMI : Carte de mobilité inclusion.

AAH : Allocation aux adultes handicapés.

PA : Personnes âgées.

ASPA : Allocation de solidarité spécifique aux personnes âgées.

CARSAT : Caisse d'Assurance Retraite et de la Santé au Travail.

MSA : Mutualité sociale agricole.

APL : Aide Personnalisée au logement.

ALF : Allocation de Logement Familiale.

ALS : Allocation de Logement Social.

CAF : Caisse d'Allocations Familiales.

MAIA : Méthode d'Action pour l'intégration des services d'aide.

DAC : Dispositif d'appui à la coordination.

PTA : Plateformes territorial d'appui.

CTA : Coordination territorial d'appui.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

NMDA : N-méthyl-D-aspartate.

SPASAD : Services polyvalents d'aide et de soins à domicile.

UCC : Unité cognitivo-comportementale.

SSR : Soins de suite et réadaptation.

PASA : Pôle d'activités et de soins adaptés.

UHR : Unité d'hébergement renforcée.

USLD : Unités de soins de longue durée.

CNR-MAJ : Centre National de référence pour les malades Alzheimer jeunes.

MAS : Maisons d'Accueil Spécialisé.

FMA : Foyer d'Accueil Médicalisé.

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées.

CNO : Compléments nutritionnels oraux.

MCI : Troubles cognitifs légers.

DTI : Imagerie de tenseur de diffusion.

AINS : Anti inflammatoire non stéroïdien.

BPCO : Bronchopathie chronique obstructive.

ECG : Electrocardiogramme.

CCAS : Caisse centrale d'activités sociales.

BHE : Barrière hémato-encéphalique.

UE : Union européenne.

ROC : Receiver Operating Characteristic.

PAQUID : Personnes Agées QUID.

QI : Quotient Intellectuel.

PAD : Pression artérielle diastolique.

PAS : Pression artérielle systolique.

HTA : Hypertension Artérielle.

IMC : Indice de Masse Corporel

EROs : Espèces réactives de l'Oxygène.

BZD : Benzodiazépines.

LCT : Lésions cérébrales traumatiques.

HSV : Herpes Simplex Viridae.

FDA : Food and Drug Administration.

WHO : World Health Organization.

GDO : Global Dementia Observatory (Observatoire mondial de la démence).

ADI : La fédération internationale des associations Alzheimer et démence du monde entier).

CDC : Center for Disease Control and Prevention.

HBI : Initiative Healthy Brain ou initiative pour un cerveau en bonne santé.

NICE : National Institute for Health Care Excellence.

ALZI : Association Alzheimer's Indonesia.

SPF : Santé Publique France.

SNDS : Système national des données de santé.

FNMF : Fédération Nationale de la Mutualité Française.

GCSMS : Groupement de coopération sociale et médico-sociale.

PNMD : Plan National des Maladies Neurodégénératives.

NIH : National Institutes of Health.

TCC : Traumatisme crânio-cérébral.

FAP : Fraction Attribuable à la population.

DPC : Développement professionnel continu.

EPA : Acide eicosapentaénoïque.

DHA : Acide docosahexaénoïque.

TNS : Traitements nicotiques de substitution.

IDE : Infirmier diplômé d'état.

PNNS : Plan National Nutrition Santé.

CSS : Complémentaire Santé Solidaire.

CO : Monoxyde de carbone.

Liste des figures

Figure 1 : Les MAMA les plus fréquentes à l'origine de démence.....	21
Figure 2 : Nombre de personnes atteintes de démence dans le monde en 2050 du site de Conférences de la Fédération des centres mémoires.....	23
Figure 3 : Nombre de personnes avec une démence en fonction des revenus de pays du site d'ADI (Alzheimer's Disease International).....	24
Figure 4 : Anatomie de l'encéphale du site du secteur des soins infirmiers.....	25
Figure 5 : Les lobes cérébraux du site de l'INSERM.....	26
Figure 6 : Production de peptide A β par la voie amyloïdogène à l'origine de plaques amyloïdes du site de la fondation Alzheimer.....	28
Figure 7 : Plaques Amyloïdes (Thèse de Jordan Hervy- Modélisation de l'interaction dynamique protéines Tau-microtubules)	28
Figure 8 : Protéines Tau du site de Wikipédia.....	29
Figure 9 : Dégénérescences neurofibrillaires (Thèse de Jordan Hervy- Modélisation de l'interaction dynamique protéines Tau-microtubules)	29
Figure 10 : Hypothèse de la cascade amyloïde et de la dégénérescence neurofibrillaire du document de l'INSERM (Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux p34)	30
Figure 11 : Atrophie cérébrale au stade avancé de la Maladie d'Alzheimer du site de France Alzheimer.....	31
Figure 12 : 10 stades de progression cérébrale des lésions de DNF au cours de la MA. (Adapté de Delacourte <i>et al</i> , 1999) (Thèse de Marie Violet-Fonctions atypiques de Tau en condition physiologique et pathologique)	32
Figure 13 : TEP amyloïde du site de l'hôpital Saint Philibert de Lomme.....	32
Figure 14 : Fréquence (%) des symptômes psychologiques et comportementaux évalués avec l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) dans la Maladie d'Alzheimer (études européennes) du site de l'INSERM.....	36
Figure 15 : IADL simplifiée ou Echelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne du site de la HAS.....	41
Figure 16 : Mini-Mental State Examination (MMSE) du site de la HAS.....	42
Figure 17 : Test de l'horloge du site d'automesures.....	43
Figure 18 : Echelle IADL du site de la HAS.....	45

Figure 19 : Geriatric Depression Scale (GDS) Fiche du département de gériatrie du CHU de Clermont-Ferrand.....	46
Figure 20 : NeuroPsychiatric Inventory (NPI) du site de la HAS.....	47
Figure 21 : Une mère et sa fille nettoient la vaisselle ensemble (stimulation)	50
Figure 22 : Activité d'écriture en atelier mémoire en centre Alzheimer.....	51
Figure 23 : Méthode Pilate proposée aux résidents de l'EHPAD.....	53
Figure 24 : Musicothérapie en EHPAD.....	56
Figure 25 : Aromathérapie.....	57
Figure 26 : Luminothérapie.....	57
Figure 27 : Snoezelen®.....	58
Figure 28 : Art-Thérapie.....	59
Figure 29 : Jeu d'assemblage.....	60
Figure 30 : Hortithérapie.....	61
Figure 31 : Zoothérapie.....	61
Figure 32 : Robot Paro.....	62
Figure 33 : Jeux vidéo : X-TORP.....	63
Figure 34 : Le CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) ou Echelle d'agitation de Cohen-Mansfield.....	65
Figure 35 : Prise en charge des troubles psycho-comportementaux du sujet âgé du site de l'Omédit de Haute Normandie.....	69
Figure 36 : Controverses des médicaments symptomatiques spécifiques de la MA.....	70
Figure 37 : Synapse cholinergique et Mécanisme d'action des inhibiteurs de cholinestérase.....	71
Figure 38 : Une synapse glutamatergique et mode d'action de la Mémantine.....	75
Figure 39 : Protections en cas d'incontinence urinaire.....	89
Figure 40 : Ordonnance type de MA et plan de prise du site des cahiers de formation du Moniteur des pharmacies.....	93
Figure 41 : Lit médicalisé Alzheimer.....	94
Figure 42 : Illustration du mécanisme d'action des inhibiteurs des β et γ sécrétases.....	96
Figure 43 : Prévalence (%) en fonction de l'âge (années) : Effet de l'âge selon les pays. <i>Winblad B, Amouyel P, Andrieu S et al. Lancet Neurology. 2016.</i>	100
Figure 44 : Génétique de la maladie d'Alzheimer. <i>Manolio et al. Nature 461, 747-753 (2009) Lambert JC et al. Nature Genetics, 2013</i> (Conférence MA2 Pr Philippe Amouyel)	102
Figure 45 : Des courbes ROC pour les facteurs de risques non modifiable. (Conférence MA2 Pr Philippe Amouyel)	103

Figure 46 : Hypothèse de la réserve cognitive inspiré du rapport du Haut conseil de la santé publique (HCSP)	104
Figure 47 : Effet de l'activité professionnelle sur la cognition. <i>Potter G. P. et al. Neurology (2008) (Conférence MA2 Pr Sandrine Andrieu)</i>	105
Figure 48 : Modèle de la pathogénèse des MAMA. <i>Park M. et al. Korean J Radiol. (2016)</i>	107
Figure 49 : Hypertension artérielle et troubles cognitifs. <i>Hanon O. Hernandorena I. (2018)</i>	109
Figure 50 : Différences de groupe dans la progression vers la démence. <i>McIntosh E. C., Nasion D. A. (2019)</i>	111
Figure 51 : Effet synergique des facteurs de risque. <i>Scarmeas. N., Luchsinger J. A. Schupf N. (2009)</i>	119
Figure 52 : Infographie 2017 de plan mondial contre la démence.....	122
Figure 53 : Pays avec des plans sur la démence ou en développement en 2019.....	123
Figure 54 : Brochure « BOUGER EN TOUTE SERENITE » Pourbienvieillir.....	127
Figure 55 : Fraction attribuable à la population des facteurs de risque de démence potentiellement modifiables.....	133
Figure 56 : Baisse des performances cognitives en fonction de la baisse du taux d'emploi entre les hommes 50-54 ans et 60-64 ans.....	135
Figure 57 : Schéma thérapeutique pour un patient atteint d'hypertension essentielle sans autres facteurs de risque selon la recommandation de l'ESC : <i>European Society of Cardiology</i>	148
Figure 58 : Mécanismes cérébraux possibles pour améliorer ou maintenir la réserve cognitive et réduire le risque des facteurs de risque potentiellement modifiables dans la démence.....	155

Liste des tableaux

Tableau 1 : Estimation de la prévalence des personnes atteintes de démence de type maladie d'Alzheimer en 2004 en France métropolitaine.....	24
Tableau 2 : Etudes interventionnelles évaluant le bénéfice cognitif de traitements antihypertenseurs.....	109
Tableau 3 : Fraction attribuable à la population ou FAP pour 12 facteurs de risque de démence.....	132
Tableau 4 : Interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités.....	150

Introduction

La maladie d'Alzheimer est selon l'Organisation mondiale de la santé, la cause la plus courante de démence, parmi différents types (vasculaires, à corps de Lewy, dégénératives lobaires, fronto-temporales). Ce 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 n'est pas touchée. »

La démence est l'une des causes principales de handicap, de dépendance parmi les personnes âgées dans le monde. C'est pourquoi la Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées (MAMA) sont devenues un problème majeur de santé publique en France voire une priorité en raison du vieillissement de la population.

Selon les dernières estimations, il y aurait actuellement, 1 200 000 personnes qui pourraient être touchées en France par la maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée. Par ailleurs, on estime que 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en France.

En l'absence de développement de traitement curatif à court terme malgré les nombreuses pistes de recherches thérapeutiques, la mobilisation d'une politique de prévention permettrait de contenir l'accroissement du nombre de cas de cette pathologie. En effet, avant d'atteindre le stade de démence, les MAMA passent par plusieurs stades. La mise en place d'objectifs de prévention de la démence en passant par la prévention en amont du déclin cognitif permettrait d'établir des moyens de repousser l'apparition des premiers symptômes et ainsi de prévenir les MAMA et ainsi le stade de démence.

Pour cette thèse, nous nous intéresserons, au plan de prévention et des interventions sur les facteurs de risques modifiables de la Maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, dans l'objectif de réduire le nombre de cas de démences.

Dans une première partie, nous décrirons la Maladie d'Alzheimer (la physiopathologie, les symptômes, l'évolution, le diagnostic, et la prise en charge actualisée de la maladie d'Alzheimer notamment le rôle du pharmacien d'officine dans cette prise en charge, ainsi que les perspectives thérapeutiques).

En deuxième partie, nous étudierons les facteurs de risques de la MAMA (non modifiables, modifiables), nous nous focaliserons ensuite sur le plan de prévention de la MAMA (le programme de prévention à l'échelle internationale, nationale, les résultats d'études d'intervention, les actions, les recommandations ainsi que la position du pharmacien dans la prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées).

PARTIE I : LA MALADIE D'ALZHEIMER

I. Définition étiologique des MAMA

La **maladie d'Alzheimer** est une affection neurodégénérative du système nerveux central d'évolution progressive et inéluctable. Il s'agit de la première étiologie des syndromes démentiels. (1)

Les autres causes fréquentes de syndrome démentiel sont les maladies dites « apparentées », en voici des définitions succinctes :

- La **démence à corps de Lewy** se caractérise par des dépôts anormaux intracellulaire d'une protéine, l'alpha-synucléine, à l'origine d'un déclin cognitif fluctuant associés à des hallucinations visuelles et à un syndrome parkinsonien. (2)
- Les **démences vasculaires** surviennent généralement à la suite de facteurs de risque cardiovasculaires ou des suites d'un accident vasculaire cérébral, les troubles mnésiques ne sont pas au premier plan comme dans la MA. (3)
- La **démence compliquant la maladie de Parkinson**
- Les **dégénérescences lobaires fronto-temporale** se caractérisent par l'atrophie progressive au niveau du lobe frontal et temporal du cerveau.
- Les **démences mixtes** associant des lésions neurodégénératives et des lésions vasculaires. (4) (5) (6)

Il en existe d'autres plus rares.

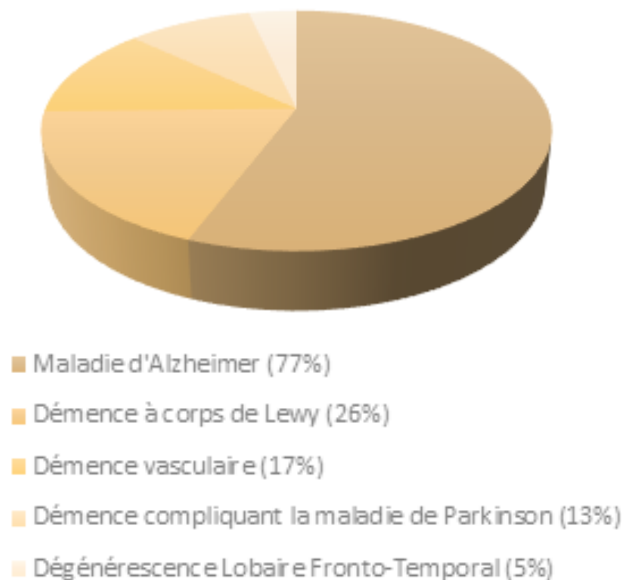


Fig.1 : Les MAMA les plus fréquentes à l'origine de démence. (6)

Dans cette thèse nous traiterons la MA. La notion de MAMA correspondra à l'ensemble des syndromes démentiels proches de la maladie d'Alzheimer (Maladie d'Alzheimer et des Maladies Apparentées).

II. Historique

A. Origine de la maladie

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer ont été observés depuis des siècles. Dès l'antiquité, des médecins et des philosophes associèrent l'âge avancé à une augmentation de la démence.

Mais ce n'est qu'en 1901, qu'Alois Alzheimer, un psychiatre et neuropathologiste allemand, identifia le premier cas de la maladie qui portera son nom, chez une patiente appelée : Auguste Deter. Cette patiente de 51 ans était admise à l'hôpital de Frankfort et présentait des symptômes de démence : des troubles de mémoire, un mutisme, une désorientation et des hallucinations.

Alois Alzheimer suivit son cas jusqu'à sa mort en 1906 et découvrit lors de l'autopsie de son cerveau deux anomalies caractéristiques de la MA : une dégénérescence neurofibrillaire, et des plaques séniles. Il conclut à une « maladie particulière du cortex cérébral ».

A la suite de cette première observation, le psychiatre Emile Kraepelin parle pour la première fois en 1912, dans son traité de psychiatrie, de la « maladie d'Alzheimer », définie alors comme une démence présénile, un sous type de démences séniles.

Durant la majeure partie du XXème siècle, le diagnostic de la MA fut réservé aux individus âgés de 45 à 65 ans qui développaient des démences.

En 1977, des scientifiques ont conclu que les manifestations cliniques et pathologiques des démences séniles et préséniles étaient identiques. Cela a abouti au diagnostic de MA indépendant de l'âge. Finalement, le terme unique de la MA fut adopté dans la nomenclature médicale pour décrire tous les individus de tout âge présentant un ensemble particulier de symptômes, de progression dans le temps et de caractéristiques neuropathologiques. (7) (8)

B. Accélération de nouvelles découvertes scientifiques

En 1984, le pathologiste américain Georges Glenner met en évidence la protéine β Amyloïde : constituant majeur des plaques amyloïdes.

Par ailleurs, en 1985, le Professeur belge neuropathologiste, Jean Pierre Brion, a mis en évidence la présence de la protéine Tau anormalement phosphorylée accumulée dans les dégénérescences neurofibrillaires.

Courant des années 1990, plusieurs gènes responsables de la transmission de la MA au sein de certaines familles sont identifiés. Il y a le gène APP sur le chromosome 21, dont une mutation a été découverte par le Pr Marie Christine Chartier-Harlin. Ainsi que les gènes Présénilines PS1 et PS2 des chromosomes 1 et 14 mutés responsables des formes familiales précoces de la MA.

En 1993, des scientifiques découvrent l'allèle APO ϵ 4 qui est le principal facteur de susceptibilité génétique dans le développement de la forme sporadique de la MA.

En 2009, de nouveaux gènes ont été identifiés après le lancement d'un programme d'analyse génomique (IGAP) coordonné par l'équipe du Pr Philippe Amouyel. (9) (10)

III. Epidémiologie

Dans le monde

La maladie d'Alzheimer est la cause la plus fréquente de démence avec 60 à 70% de personnes atteintes dans le monde.

La démence touche 50 millions de personnes soit plus de 35,6 millions de patients touchés par la MA. On démontre près de 10 millions de nouveaux cas de démence et 7,7 millions de MA dans le monde. Selon les prévisions, le nombre total de personnes atteintes de démence devrait atteindre 82 millions en 2030 et 152 millions d'ici 2050 selon l'OMS ce qui correspondrait à un doublement du nombre de cas tous les 20 ans. (11) (12)

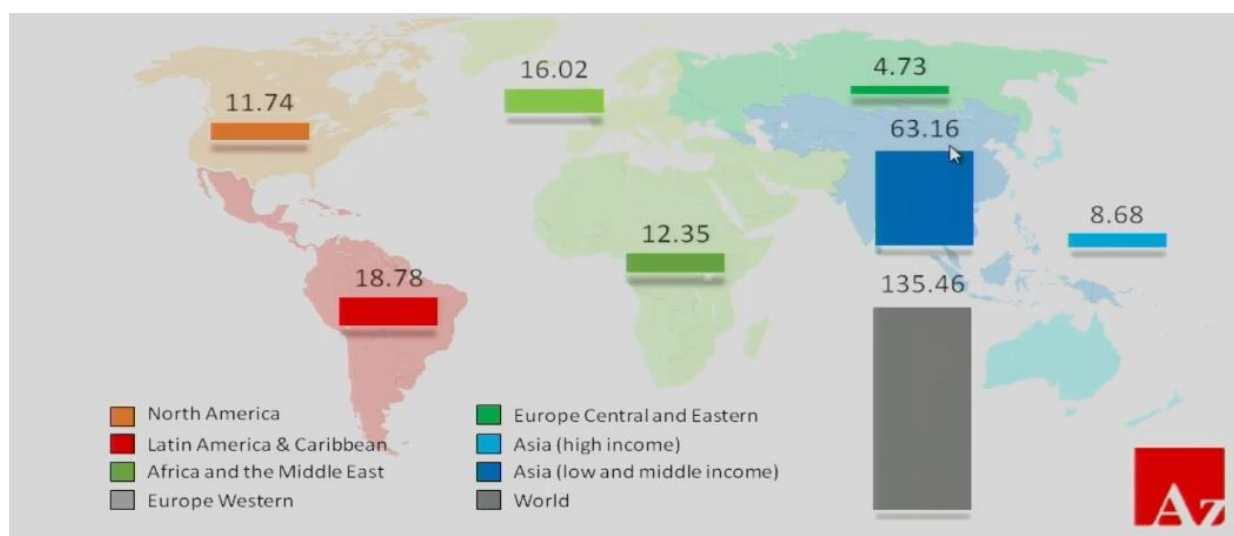


Fig. 2 : Nombre de personnes atteintes de démence dans le monde en 2050 (12)

Cette hausse est en grande partie due à l'augmentation du nombre de cas de démence dans les pays à revenus faibles ou intermédiaires, notamment à une augmentation de l'espérance de vie, un manque d'accessibilité au diagnostic et de politique de prévention. (13)

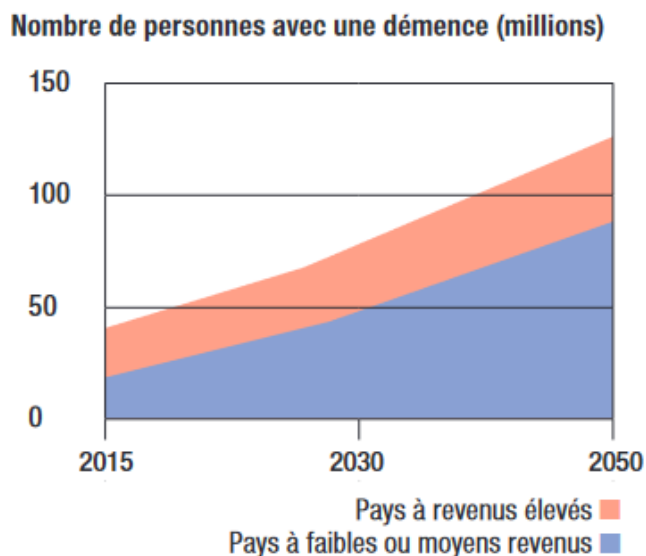


Fig. 3 : **Nombre de personnes avec une démence en fonction des revenus de pays.** (13)

En France

En 2015, près de 900000 personnes sont atteintes par la maladie d'Alzheimer en France et chaque année 225000 nouveaux cas sont recensés. Mais si la maladie frappe le plus souvent des personnes âgées (près de 15% des plus de 80 ans), elle peut survenir précocement. On estime aujourd'hui en France à 33000 cas de personnes de moins de 60 ans atteints de la MA.

Les femmes âgées sont les plus exposées au risque. En effet, sur 25 malades, 10 sont des hommes et 15 sont des femmes. Cette différence pourrait être liée aux écarts d'espérance de vie. (14) (15)

Maladie d'Alzheimer		
Classe d'âge (ans)	Hommes (%)	Femmes (%)
65-69	0,6	0,7
70-74	1,5	2,3
75-79	1,8	4,3
80-84	6,3	8,4
85-89	8,8	14,2
90+	17,6	23,6

Tableau 1 : **Estimation de la prévalence des personnes atteintes de démence de type maladie d'Alzheimer en 2004 en France métropolitaine.** (15)

IV. Physiopathologie

A. Anatomie du cerveau

Le cerveau humain constitue, avec la moelle épinière, le système nerveux central capable d'intégrer les informations, de contrôler la motricité et d'assurer les fonctions cognitives.

Il est constitué de plus de 100 milliards de cellules dont en moyenne 50% de neurones, formant par neurones de 5 à 60000 synapses. La forte myélinisation des axones permet d'accélérer la vitesse de l'influx nerveux qui se propage de 1 m/s dans un axone amyélinisé à 100 m/s dans un axone myélinisé. La partie prédominante du cerveau est l'encéphale, situé au-dessus du cervelet et du tronc cérébral. Il regroupe le télencéphale qui correspond aux hémisphères cérébraux, rattachés au diencephale constitué du thalamus, de l'hypothalamus, du subthalamus, de l'épithalamus. (16) (17) (18)

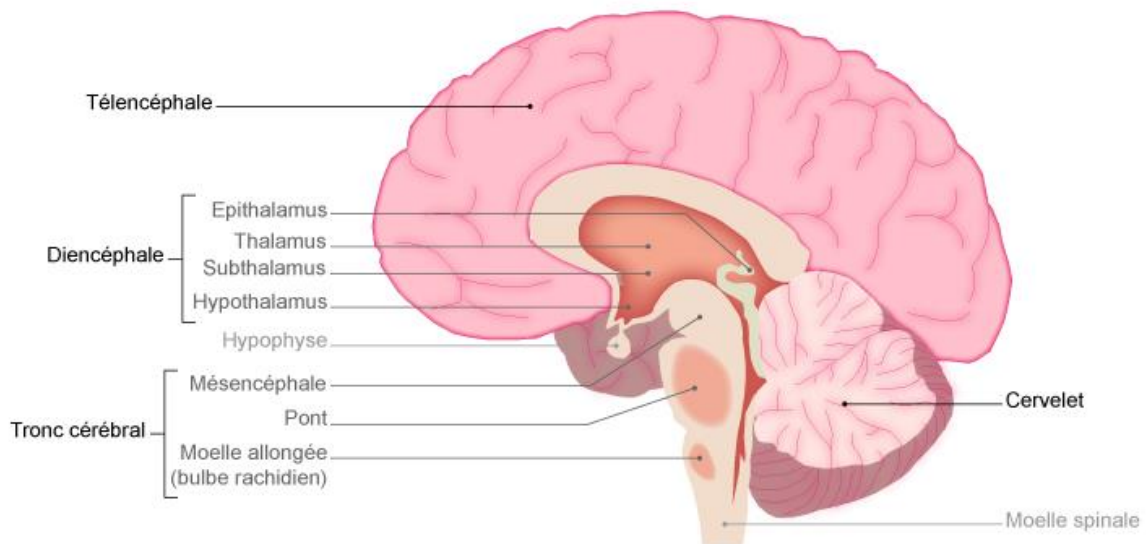


Fig. 4 : Anatomie de l'encéphale (18)

L'hémisphère droit et gauche du cerveau communiquent entre eux par un faisceau de fibres nerveuses : appelé le corps calleux.

Chaque hémisphère cérébral est divisé en plusieurs lobes, 4 externes et 2 internes.

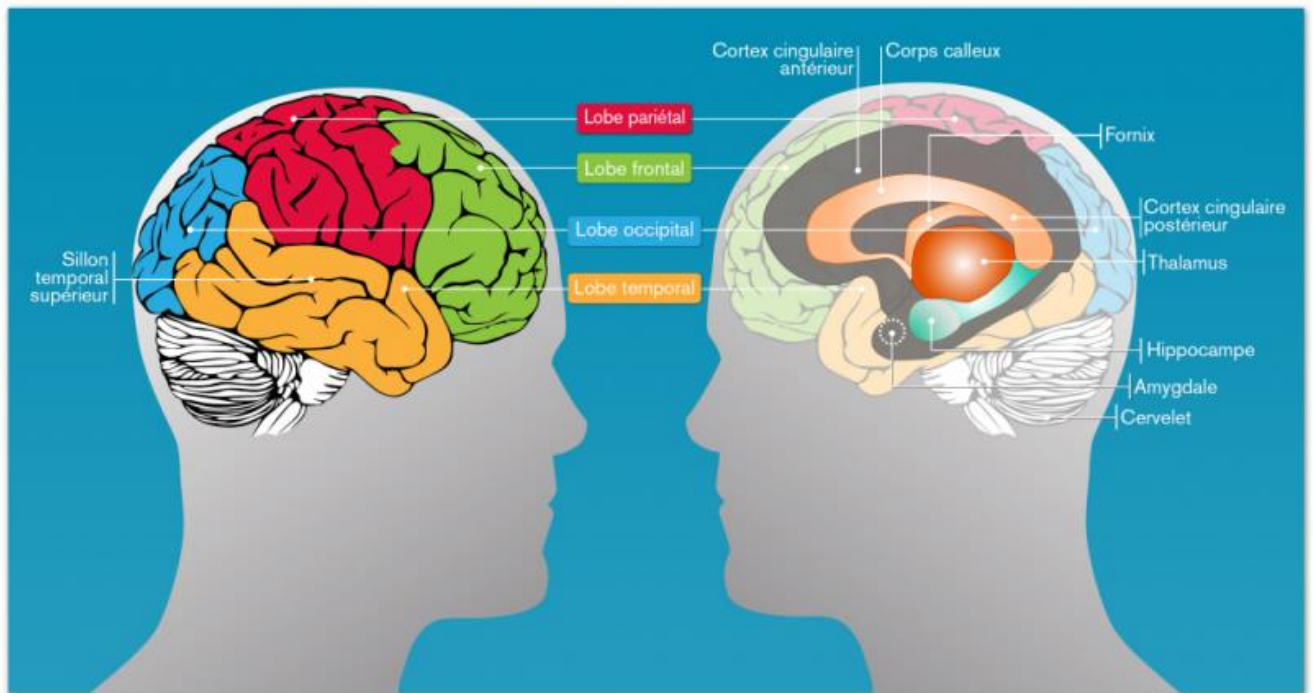


Fig. 5 : **Les lobes cérébraux** (19)

Les lobes externes sont :

- **Le lobe frontal** : situé à l'avant du cerveau, est le plus grand des 4 lobes. Ce lobe intervient essentiellement dans la planification comportementale, la motivation, la prise de décision, le raisonnement, le langage, la coordination des mouvements volontaires. Les dommages au niveau du lobe frontal peuvent induire des troubles du langage, des changements de la personnalité, des déficits dans le comportement, des troubles de coordinations des mouvements pouvant sévèrement influencer la capacité à gérer la vie quotidienne.
- **Le lobe pariétal** : situé en arrière du lobe frontal, intervient dans le processus sensoriel, l'attention et la perception dans l'espace, joue un rôle dans l'intégration des informations d'origine sensorielles. Il contribue au traitement de la douleur, du toucher entre autres.
Les dommages au niveau du lobe pariétal peuvent entraîner une diminution de la sensibilité, des difficultés à reconnaître les objets par le toucher, une désorientation droite-gauche, des difficultés dans l'orientation et de la compréhension de la relation des objets entre eux dans l'espace : les apraxies.
- **Le lobe temporal** : situé au-dessus de l'oreille, en dessous du lobe frontal, joue un rôle dans des multiples processus cognitifs. C'est le centre de l'audition, de la mémoire et des émotions. Ce lobe analyse les événements immédiats dans la mémoire à court terme et à long terme, permet la compréhension des sons et des images permettant de reconnaître d'autres personnes et des objets en intégrant l'audition et le langage. Les dommages du lobe temporal peuvent être à l'origine de l'altération de la mémoire des mots, des sons et de l'incapacité à comprendre le langage : les aphasies.

- **Le lobe occipital** : situé en partie postérieure du crâne, permet l'intégration des messages : c'est le centre visuel, permet la reconnaissance des orientations et des contours des images, et de créer des souvenirs visuels.
Les dommages de ce lobe peuvent induire l'absence de reconnaissance des objets même si la vision fonctionne normalement : les agnosies.

Les lobes internes sont constitués :

- Du **lobe limbique** et l'**insula**, situés respectivement en face interne et en partie médiane de l'hémisphère cérébral. Le **lobe limbique** est divisé en portions : le bulbe olfactif, le cortex cingulaire et l'hippocampe.

Ces structures ont comme fonctions : de recevoir et d'intégrer des informations provenant de d'autres régions du cerveau, ce qui permet de ressentir et d'exprimer des émotions ; d'aider à former et à récupérer des souvenirs, à relier des souvenirs aux émotions ressenties lorsque les souvenirs se forment.

Les dommages des lobes internes peuvent entraîner des difficultés dans le contrôle des sentiments, de réflexion, des modifications de la personnalité, des hallucinations olfactives. (19) (20) (21)

B. Atteinte corticale

1. Les lésions neuronales

Les mécanismes physiopathologiques de la MA reposent encore sur des hypothèses concernant l'origine précoce du mécanisme qui induirait les démences. Seulement, plusieurs d'entre elles restent valides.

a. La cascade amyloïde

Il s'agit d'un ensemble de mécanismes moléculaires à l'origine d'un type de lésions appelées : **les plaques amyloïdes ou séniles**. Cette hypothèse formulée par Hardy et Higgins en 1992 est la théorie dominante la plus admise aujourd'hui.

Le gène de la **protéine précurseur de la β amyloïde ou APP**, situé sur le chromosome 21, est exprimé en **APP**, une glycoprotéine de 695 à 770 acides aminés. La longueur de 695 acides aminés prédomine les neurones du cerveau.

L'APP est une protéine transmembranaire qui sous l'action d'enzymes, les α secrétases et β secrétases libèrent respectivement, en complément des γ secrétases, les peptides APP α et les peptides β amyloïdes. Les peptides APP α auraient des propriétés neuroprotectrices et un rôle dans la plasticité neuronale. Il s'agit de la voie métabolique non amyloïdogénique. (22)

En revanche, les peptides β amyloïdes (de 40 à 42 acides aminés) sont obtenus par la voie métabolique amyloïdogénique. Cette voie, lorsqu'elle dysfonctionne par différentes mutations, est à l'origine de la production de la peptide β amyloïde de la forme la plus longue ou β APP (42 acides aminés) qui s'accroît et s'agglutine pour former des plaques amyloïdes (contrairement à la forme normale de 40 acides aminés). La surproduction de l' β APP est associée à un défaut d'élimination de peptides amyloïdes chez les patients homozygotes pour l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'APO $\epsilon 4$.

L'accumulation d'agrégats sous forme insolubles en fibrilles puis en plaques amyloïdes serait à l'origine d'effets toxiques notamment, d'altérations progressives de synapses, de névrites, d'activation des astrocytes et de la microglie, d'altération de l'homéostasie ionique (calcium) neuronal, de stress oxydatif, de réactions inflammatoires, du dysfonctionnement neuronal et à terme de mort cellulaire nerveuse. (23) (24)

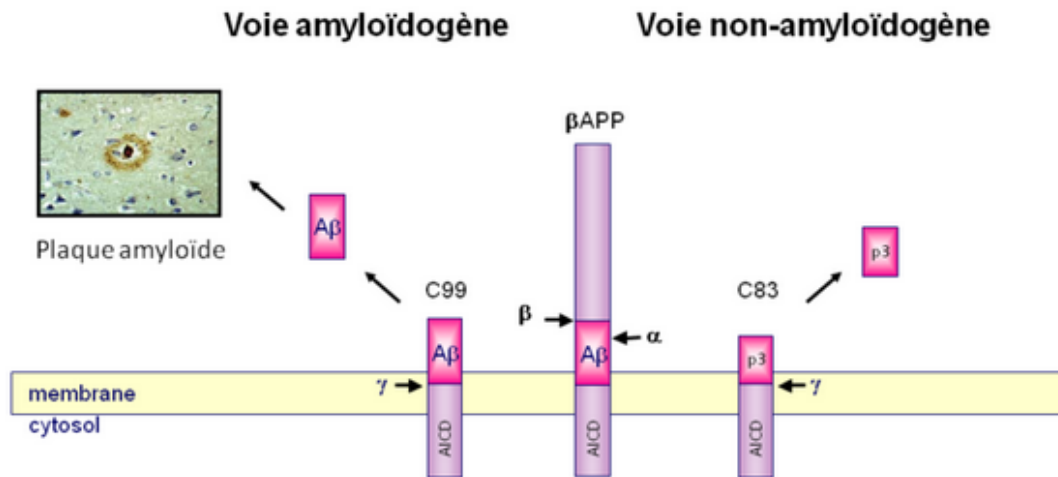


Fig. 6 : Production de peptide Aβ par la voie amyloïdogène à l'origine de plaques amyloïdes. (24)
 (α : αsécrétase ; β : βsécrétase ; γ : γsécrétase)

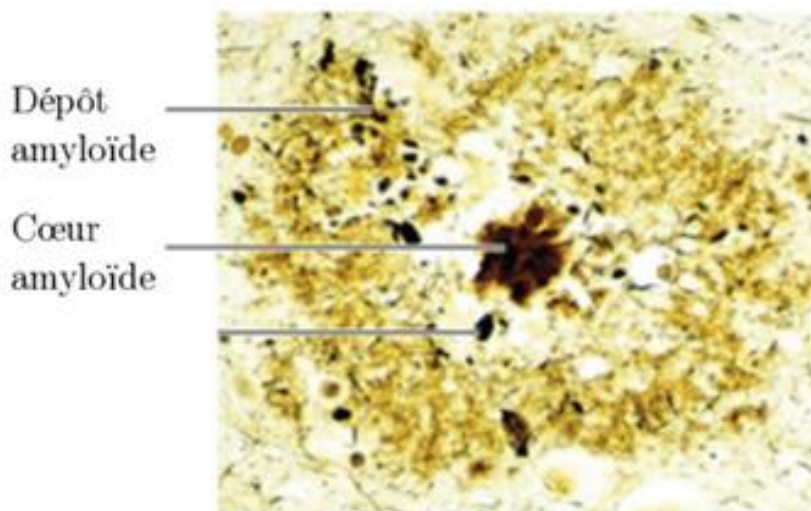


Fig. 7 : Plaques amyloïdes (25)

b. La dégénérescence neurofibrillaire

Dans les stades plus avancés de la MA, on observe des plages de dégénérescence neurofibrillaires (DNF) au niveau du cortex cérébral, touchant 2 secteurs du neurone :

- Dans le péricaryon, sous forme de masses argyrophiles plus ou moins fibrillaires de tailles et de formes variables.
- Dans le neuropile, en enchevêtrements neurofibrillaire.

Ces fibrilles anormales sont des filaments appariés en hélices de 10 nm de diamètre et d'1 pas d'hélice de 80 nm constituées de protéines Tau de masse molaire de 45 à 62 kDas, anormalement phosphorylées. On les appelle « paires de filaments en hélice » ou « Paired Helical Filaments, PHF ».

Le gène des protéines Tau n'est présent qu'en une seule copie chez l'homme et a été localisé par hybridation in situ sur le bras long du chromosome 17, à la position 17q21.

Les protéines Tau, nombreuses dans les axones des neurones, ont pour rôle de s'associer aux microtubules de tubuline, d'assurer l'organisation, la polymérisation des microtubules et permettant ainsi la stabilisation du cytosquelette axonal.

L'activité de la protéine Tau est modulée par son degré de phosphorylation. Normalement, celle-ci est phosphorylée 2 ou 3 fois alors que dans la MA, elle l'est de 5 à 9 fois. C'est l'augmentation intracellulaire de calcium induite par l'accumulation extracellulaire de la protéine β APP qui entrainerait l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Ces groupements supplémentaires gênent la polymérisation des microtubules et seraient à l'origine de la dégénérescence des neurones. (26) (27)

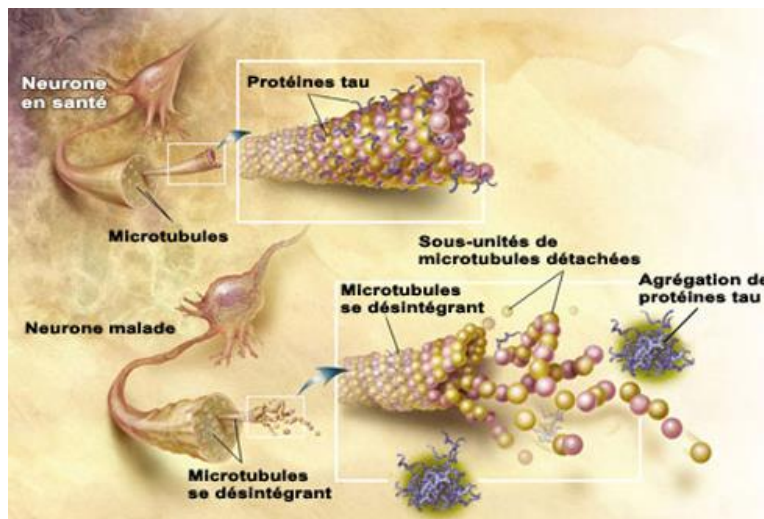


Fig. 8 : Protéines Tau (28)

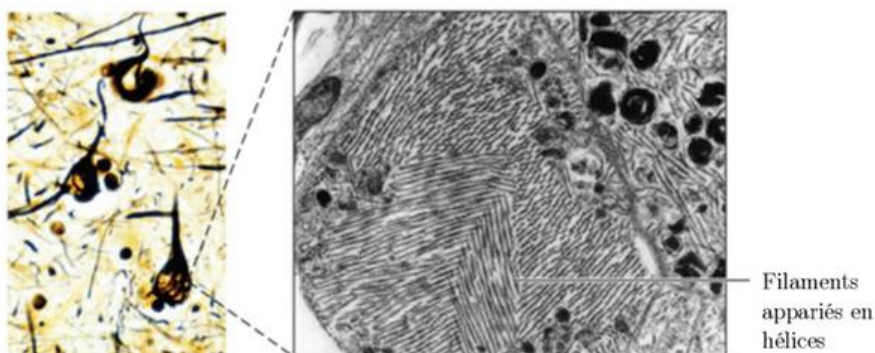


Fig. 9 : Dégénérescences neurofibrillaires (29)

La capacité d'élimination des agrégats de peptides β APP par les astrocytes et les macrophages est faible. Les agrégats de protéine Tau ne semblent pas être éliminés (ou très lentement) et ils peuvent persister après la mort des neurones dans lesquels ils sont accumulés.

A ces lésions s'ajoutent une neuroinflammation autour des peptides β APP qui limitent leur élimination. Ainsi les lésions observées tendent toujours à augmenter. (15)

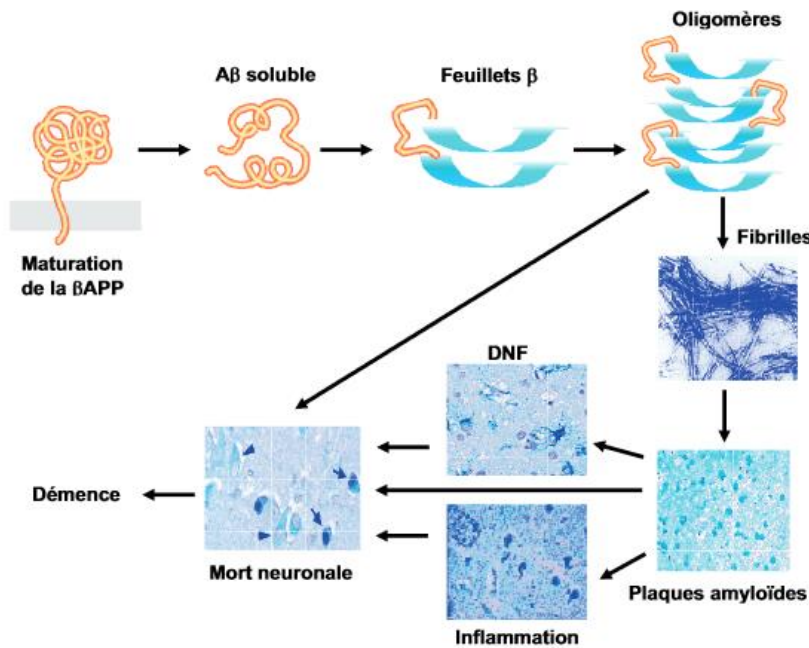


Fig. 10 : **Hypothèse de la cascade amyloïde et de la dégénérescence neurofibrillaire** (15)

2. Atteinte du système de neurotransmission

L'hypothèse la plus ancienne concerne le système cholinergique, qui est impliqué dans le système de mémorisation et de cognition. Son dysfonctionnement peut être à l'origine de symptômes observés dans la MA. (30)

L'analyse biochimique post-mortem a montré à la fin des années 1970, une diminution de l'acétylcholine corticale, liée aux pertes neuronales dans le noyau basal de Meynert. De plus, il a été observé que les médicaments anticholinestérasiques peuvent altérer les fonctions cognitives.

C'est en ce sens qu'à l'heure actuelle, les traitements existants visent ce système cholinergique permettant de retarder les symptômes de la maladie même si leurs effets sont limités et provoquent des effets indésirables gênants.

D'autres systèmes de neurotransmission comme ceux du glutamate, de la sérotonine, de la dopamine, de la noradrénaline, et du GABA ont été impliqués dans les lésions dégénératives.

Le glutamate notamment a été associé à la MA avec l'hypothèse d'une excitotoxicité. Néanmoins, le traitement antagoniste du glutamate n'a pas fait ses preuves. (31) (32)

3. L'atrophie corticale

Les phénomènes neurodégénératifs induits par les lésions corticales : les dépôts de plaques amyloïdes et la dégénérescence neurofibrillaire, provoquent une atteinte du cortex cérébral qui se caractérise à l'échelle macroscopique par une atrophie corticale. Si on compare la taille du cerveau sur 10 ans, le patient atteint de la MA peut perdre jusqu'à 10 % du poids cérébral à la différence de 2 % chez une personne non malade.

C'est au niveau de l'hippocampe, dans le lobe limbique interne que le cortex se rétrécit de façon importante. Les ventricules cérébraux s'élargissent lorsque la MA évolue. (33) (34)

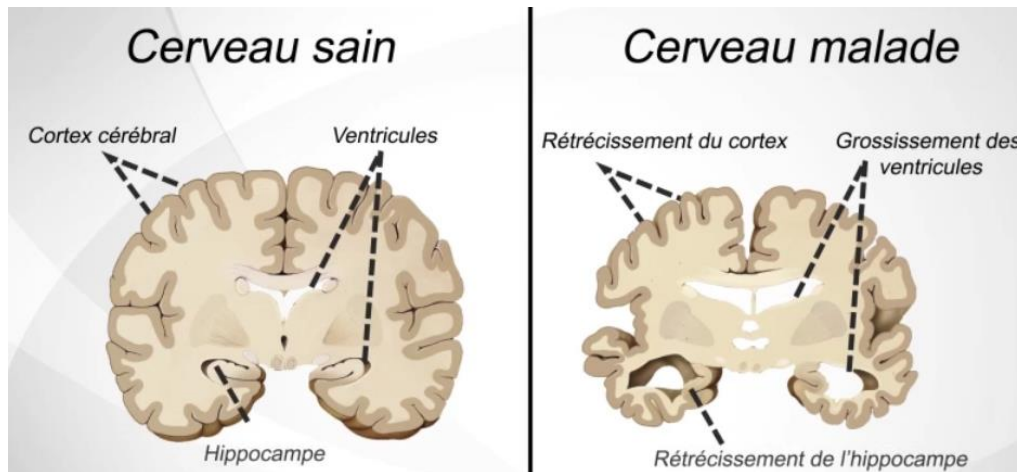


Fig. 11 : **Atrophie cérébrale au stade avancé de la Maladie d'Alzheimer.** (34)

La neurotoxicité du peptide amyloïde concerne toutes les régions cérébrales mais affecte, au stade léger de la MA surtout les régions autour de l'hippocampe où apparaît la DNF. La DNF va s'étendre progressivement à d'autres régions cérébrales selon une séquence donnée hiérarchique et invariable (qui s'explique par les connexions synaptiques que font ces régions entre elles), de la région hippocampique vers les régions associatives puis les régions corticales primaires.

On a défini 10 stades de la pathologie Tau qui correspondent à 10 régions cérébrales qui s'atrophient successivement par les lésions de DNF. Au stade avancé, c'est l'ensemble du cortex qui est touché, seul le cortex visuel primaire dans le lobe occipital et l'aire motrice primaire sont parfois épargnés. (35) (27)

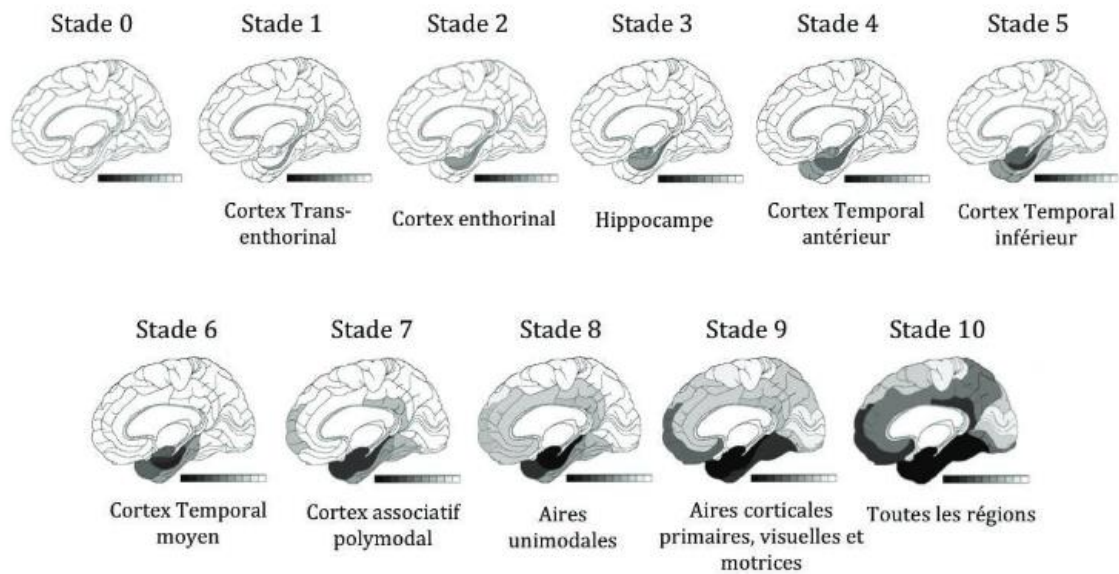


Fig. 12 : **10 stades de progression cérébrale des lésions de DNF au cours de la MA.**
 (Adapté de Delacourte *et al*, 1999) (35)

Pour permettre d'observer l'atrophie corticale notamment de l'hippocampe au fil du temps, les scientifiques se sont basés sur des techniques d'imagerie comme l'IRM (Imagerie à Résonance Magnétique).

Concernant la visualisation des plaques amyloïdes, la TEP : Tomographie par émission de positons est utilisée en association d'un marqueur PIB. (Détection de taux d'absorption de glucose). Lors de l'examen, le traceur est injecté et se fixe sur les plaques amyloïdes du cerveau (substance grise cérébrale). (36) (37)

Illustration du résultat
 d'un examen
 TEP amyloïde normal

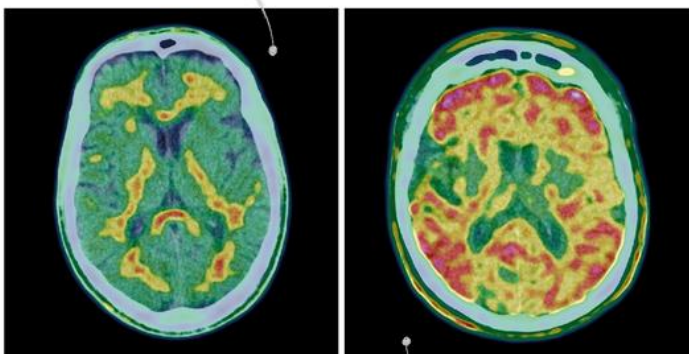


Illustration du résultat d'un examen
 TEP amyloïde pathologique :
 présence de plaques amyloïdes
 (en rouge et jaune)

Fig. 13 : **TEP amyloïde** (36)

V. La clinique

La maladie d'Alzheimer est définie par des troubles cognitifs et comportementaux caractéristiques d'un syndrome démentiel. La démence est le syndrome dont les symptômes apparaissent de manière séquentielle, imprévisible et variable selon les individus.

A. Les troubles cognitifs

Les quatre lobes cérébraux vont subir les lésions de la MA qui auront un impact sur leur fonctions propres à l'origine de troubles cognitifs. Pour le lobe frontal, des troubles des fonctions exécutives et du comportement ; pour le lobe temporal, l'amnésie et l'aphasie ; pour le lobe pariétal, l'apraxie ; pour le lobe occipital, l'agnosie. (38) (21)

1. Les troubles mnésiques ou amnésie

La MA débute en général par des troubles de la mémoire. Ces troubles sont dû à l'atteinte de la région hippocampique qui est le centre de contrôle de la mémorisation.

La personne a des difficultés à retenir de nouvelles informations : noms de nouvelles personnes, de lieux, les activités récentes. Ces troubles sont remarqués par le patient lui-même ou par son entourage.

Il existe plusieurs types de mémoires, soit cinq systèmes interconnectés, impliquant des réseaux neuronaux distincts :

- La **mémoire de travail** (ou à court terme) qui permet de manipuler et de retenir les informations nouvelles pendant la réalisation d'une tâche ou une activité. Pour exemple le fait de retenir un numéro de téléphone le temps de le noter. La perte de la mémoire de travail apparaît dans les premiers symptômes de la MA, le plus souvent après 65 ans.
- La mémoire à long terme qui se décompose en :
 - La **mémoire épisodique** qui correspond aux événements autobiographiques, qui permet de se situer dans l'espace et dans le temps et de se projeter dans le futur.
 - Et en la **mémoire sémantique** qui correspond à la mémoire du langage et des connaissances apprises. (le sens des mots, le savoir des objets par exemple). La mémoire à long terme s'altère à la progression de la MA.
- La **mémoire procédurale** qui permet d'acquérir des gestes devenus des automatismes inconscients, comme le fait de conduire, de marcher, de faire du vélo ou de jouer de la musique sans avoir à réapprendre à chaque fois. Cette mémoire subsiste longtemps même chez les patients souffrant de la MA.
- La **mémoire perceptive** s'appuie sur les sens et permet de retenir des images et des bruits sans s'en rendre compte. Cette mémoire s'altère progressivement dans la MA.

Dans les formes évoluées de la maladie, ces troubles mnésiques appelées aussi **amnésie**, sont souvent accompagnés du syndrome aphaso-apraxo-agnosique considérant cliniquement la MA comme la maladie des 4 A : **Amnésie, Aphasie, Apraxie, Agnosie**. (19) (38) (39)

2. Les troubles du langage ou aphasie

Lorsqu'elle est atteinte d'aphasie, la personne perd partiellement ou totalement sa capacité à communiquer et ainsi perd les capacités à comprendre le langage et/ou à s'exprimer. Elle va par exemple chercher ses mots, son vocabulaire devient moins riche, ses phrases deviennent incohérentes, et avoir tendance à utiliser un mot pour un autre. Les difficultés concernent le langage oral et écrit (dysorthographe) ou à la compréhension d'une conversation.

La personne malade tend à s'isoler et à rester silencieuse. Au stade terminal, la personne perd la parole, mais la lecture est longtemps conservée.

3. Les troubles d'exécution des gestes ou apraxie

Dans l'apraxie, les fonctions de coordination et d'adaptation sont touchées avec pour conséquence également la perte de sensations. La personne devient incapable de réaliser certains gestes un peu techniques au début de la maladie (coudre, se raser, lacer ses chaussures par exemple), à des gestes réflexes, à l'évolution de la maladie, comme mâcher ou avaler.

Cette aggravation va conduire à une perte en autonomie notamment pour des gestes de la vie quotidienne comme cuisiner, faire la toilette, s'habiller, manger. (39)

4. La diminution des capacités de reconnaissance ou agnosie

L'agnosie peut être visuelle, olfactive et auditive. Le patient a des difficultés à reconnaître ou identifier les objets ou choses simples de la vie courante jusqu'à être incapable de reconnaître des personnes de son entourage proche. Les odeurs ne sont plus identifiées, les bruits de l'environnement (la musique, les sons etc...), la personne n'identifie plus ce qu'elle touche. Au quotidien, l'agnosie est à l'origine de troubles du comportement car la personne ne reconnaissant pas les objets et/ou les visages, va avoir des attitudes inappropriées.

Par ailleurs, le patient ne perçoit pas ses troubles de la mémoire ou d'orientation et trouve injustifiées les mesures prises pour le protéger. On dit dans ce cas que le patient est anosognosique. Le stade de la maladie est plus avancé.

5. Les difficultés d'orientation

Ces problèmes peuvent concerner le temps ou l'espace. Il s'agit de la **désorientation temporelle** : la personne malade sera incapable de se situer dans le temps : au début, elle ne se rappellera plus l'année en cours, puis la saison, le mois, le jour ou l'heure. Également la **désorientation spatiale** : elle sera incapable de se situer dans son quartier, sa maison ou sa chambre. Ce type de problème est à l'origine des « fugues » assez fréquentes chez les patients atteints de la MA. Dans la plupart des cas le patient sera anosognosique.

6. Les troubles des fonctions exécutives

La personne atteinte connaît des difficultés d'attention, d'organisation, de raisonnement, de planification, de compréhension des notions abstraites. Elle a du mal à avoir une opinion ou à prendre des décisions raisonnées comme gérer le budget, planifier des rendez-vous, de voyages, téléphoner, aura du mal à se concentrer. (39)

B. Les troubles psycho-comportementaux

La MA est associée à des symptômes non cognitifs appelés aussi **les symptômes psychologiques et comportementaux des démences (SPCD)** qui entraînent le plus de difficultés au cours de l'évolution de la maladie. Ces symptômes contribuent à la perte d'autonomie à l'origine du placement en institution. La majorité des troubles psycho-comportementaux est en lien avec un syndrome confusionnel, une douleur, un effet iatrogène ou un environnement inadapté. Ces troubles appartiennent au tableau clinique de la MA et sont définis comme des manifestations primaires d'un dysfonctionnement cérébral. (40)

➤ Troubles comportementaux

- **Agressivité/ Agitation/Cris** : qui survient souvent brutalement et qui correspond au comportement moteur ou verbal excessif, inapproprié, menaçant ou dangereux pour l'entourage ou le patient.
 - Le malade se met en colère, crie ou profère des insultes.
- **Comportements moteurs aberrants** : qui sont des activités répétitives et stéréotypées, sans but apparent ou dans un but inapproprié : **déambulations, gestes incessants, attitudes d'agrippement**.
 - Le malade déambule, erre ou tourne en rond sans but, il fouille, ouvre les placards.
- **Opposition** : qui correspond à une attitude verbale de refus d'accepter une activité.
 - Le malade ou refuse que les gens l'aide, de prendre le bain, de changer des vêtements, de manger.
- **Troubles du rythme veille/sommeil** : Le patient rencontre des difficultés d'endormissement, des troubles de la qualité et de la durée de sommeil, des insomnies, une inversion du cycle nyctéméral.
- **Désinhibition** : qui correspond à un comportement inadapté et gênant socialement.
 - Le patient utilise des mots déplacés voir grossiers, a un comportement impudique et envahissant, des attitudes sexuelles incongrues.
- **Idées délirantes** : qui correspondent à des perceptions ou des jugements erronés de la réalité ressemblant à de la paranoïa.
 - Le patient se sent persécuté, en danger, pense qu'on lui vole, se sent abandonné.
- **Hallucinations** : qui correspondent à des perceptions sensorielles sans objet réel à percevoir qui sont souvent visuelles mais aussi auditives, amnésiques.
 - Le malade entend des voix, parle à des personnes qui ne sont pas là, voit des choses que les autres ne voient pas (personne, animal, lumière).
- **Troubles de l'alimentation** : qui se traduit par une perte de l'appétit, un changement des habitudes alimentaires, le patient est dénutri et développe une perte de poids.
(40) (41) (42)

➤ Troubles de l'humeur

Productifs :

- **Irritabilité/Sautes d'humeur** : Le malade oscille entre joies et pleurs, peut avoir de brusques accès de colères.
- **Euphorie** : C'est un trouble facile à détecter si le malade n'a habituellement pas de tempérament humoristique. Le malade rit sottement, a un sens de l'humour puéril ou être joyeux sans raison.

- **Anxiété** : Le patient est très nerveux, inquiet ou effrayé sans raison apparente. Le patient est agité à la tombée de la nuit. Des questions sont posées sans arrêt.

Déficitaires :

- **Apathie** : C'est un trouble de la motivation qui se caractérise par un émoussement affectif, une perte d'initiative et une perte d'intérêt.
 - Le malade reste des heures dans un fauteuil à ne rien faire, il semble indifférent à la vie de ses proches et aux activités qu'il aimait faire jusqu'à présent, il ne répond pas aux sollicitations.
- **Dépression** : C'est un trouble consécutif à la perte d'autonomie et de capacités fréquente avant le diagnostic de la MA et ensuite récurrente. La dépression se traduit par de la tristesse, du pessimisme et de la dévalorisation.
 - Le patient est en train de pleurer, d'exprimer des idées de découragement ou évoque le désir de mourir.

Ces troubles apparaissent spécifiquement à la suite d'une atteinte des circuits cortico-sous-corticaux ou du système limbique. Il se produit à la fois des altérations structurales, chimiques et les symptômes neuropsychiques peuvent être influencé par les différents changements.

Les symptômes diffèrent dans leur nature mais ont des caractéristiques communes :

Ils signalent une rupture par rapport au fonctionnement antérieur du patient, sont fluctuant en intensité ou épisodiques, sont interdépendants, peuvent être précédés par des changements minimes de comportement.

Quel que soit la sévérité de la MA, le symptôme le plus fréquemment rencontré est l'**apathie** suivi **des syndromes dépressifs** et de l'**anxiété**. Selon des données récentes, l'existence d'antécédents de troubles dépressifs serait considérée comme un facteur de risque de la MA. Ce type de symptôme peut entraîner des troubles de la mémoire.

- En phase pré-déméntielle de la MA : l'**apathie** est le symptôme le plus précoce.
- Au stade démentiel : De nombreux symptômes sont présents chez plus de 80% des patients comme le soulignent les études européennes. (43)

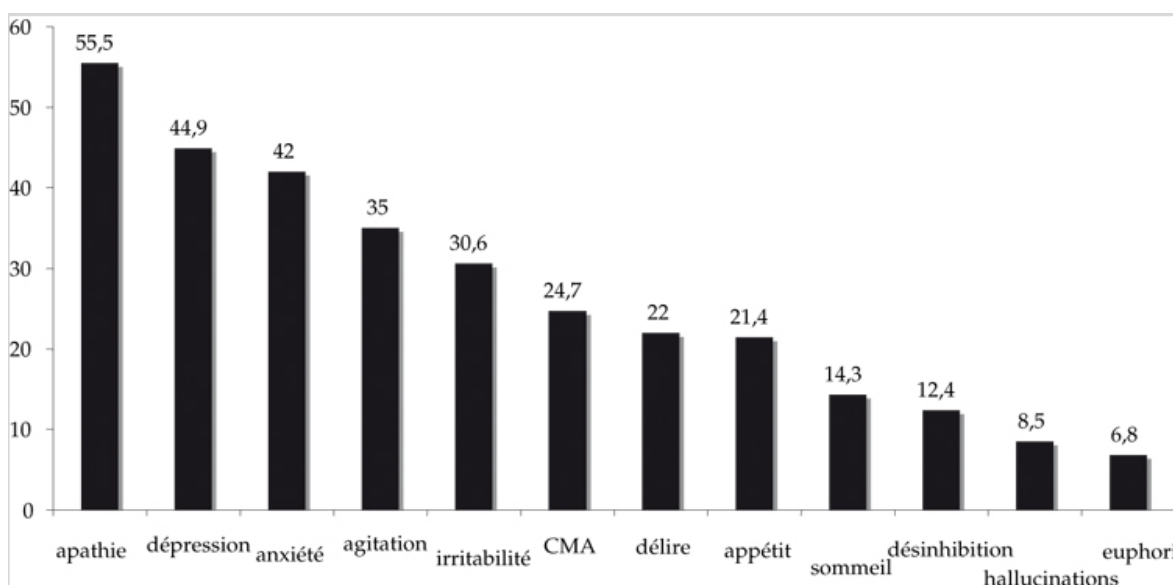


Fig. 14 : Fréquence (%) des symptômes psychologiques et comportementaux évalués avec l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) dans la Maladie d'Alzheimer (études européennes) (43) CMA : Comportement moteur aberrant

C. L'évolution de la maladie

La maladie évolue durant en moyenne 8 à 12 ans après l'apparition des premiers symptômes avant d'aboutir au décès de la personne atteinte. Cette évolution est la conséquence de la lente progression des lésions dans le cerveau et varie selon l'individu. En règle générale, les troubles cognitifs (intellectuels) vont s'aggraver progressivement, des troubles du comportement vont apparaître et la personne va devenir dépendante, puis à long terme l'état grabataire est inévitable jusqu'au décès.

Les classifications courantes différencient **4 stades principaux**, parfois subdivisés en sous catégories, sans qu'il existe de frontière nette entre eux. (11) (44) (45)

- **Stade Préclinique** : Il n'y a aucun symptôme décelé ni de troubles de la mémoire perturbant la vie quotidienne de la personne.
- **Stade prédéméntiel** : Les premiers symptômes apparaissent mais sont légers. Le patient présente un déficit de la mémoire épisodique (récente). Les oublis sont fréquents et bénins : oubli d'une conversation récente, d'un rendez-vous.
Le patient demande à répéter et pose plusieurs fois les mêmes questions, il est conscient de ses difficultés et met en place des stratégies pour y remédier. Il reste autonome dans les activités quotidiennes. Un déclin n'est pas mesurable par des tests neuropsychologiques.
- **Stade léger** : La démence s'installe, les troubles des fonctions instrumentales (apraxie, aphasie, agnosie) et des fonctions exécutives. Le patient perd en autonomie. Une apathie, un état dépressif, des sautes d'humeur, de l'anxiété peuvent s'installer. L'entourage commence à remarquer certains troubles. C'est à ce stade que l'on peut mesurer un déclin cognitif par des tests neuropsychologiques.
- **Stade modéré** : Les symptômes sont caractéristiques de la MA. Les pertes de mémoires et du comportement, les troubles des fonctions instrumentales et exécutives s'aggravent, la perte d'autonomie est notable pour tous les gestes de la vie quotidienne et la gestion des biens.
- **Stade sévère** : Cette phase avancée se traduit par des troubles de la mémoire très importants. La personne oublie les événements survenus tout au long de sa vie (amnésie), son langage oral et écrit est fortement perturbé, ainsi que sa capacité à comprendre une conversation : la personne s'isole et communique de moins en moins (aphasie). La personnalité ou le comportement de la personne se modifient de façon importante et les troubles psycho-comportementaux s'accroissent. La personne a des difficultés à se déplacer et fait de fréquentes chutes. Le maintien à domicile nécessite une surveillance permanente et devient difficile pour l'entourage, impliquant un placement en institution médicalisée.
- **Stade terminal** : C'est le dernier stade de la maladie, avec une perte totale d'autonomie. Le patient ne reconnaît plus les lieux, ni son entourage. Il ne peut plus se déplacer, ni communiquer et devient grabataire. Les muscles se raidissent et les gestes quotidiens deviennent difficiles. Les fonctions organiques sont progressivement perdues et il décède le plus souvent des suites de troubles de la déglutition ou d'infection pulmonaire ou d'une malnutrition aggravée d'une déshydratation.

Les complications les plus fréquentes survenant au cours de la maladie d'Alzheimer sont : (46)

- **La dénutrition** qui se traduit par une perte de poids qui touche 30 à 40% des patients atteints de la MA et qui s'observe à tous les stades de la maladie. Une perte de poids supérieure à 4% du poids initial est un facteur de risque de mortalité. Un gain de poids est un facteur protecteur. (47)

Les causes de perte de poids sont diverses : une diminution des apports alimentaires par oubli de manger, une perte d'appétit liée à une dépression, une autre cause somatique, une anosmie, ou une agueusie, à la difficulté ou à la dépendance dans la préparation des repas...

- **Les troubles de la marche, de l'équilibre** à l'origine de **chutes** sont fréquents chez le patient Alzheimer. Ils sont aggravés par les facteurs liés au vieillissement (arthrose, baisse de vue, fonte musculaire, prise de traitement entraînant des vertiges). Les troubles de maintien de la posture peuvent être à l'origine d'un grand nombre de chutes et de fractures.
- **Les problèmes d'incontinence urinaire** et/ou fécale sont fréquemment présentes chez les personnes atteintes de la MA. Cette incontinence apparaît à un stade avancé de la maladie, au bout de plusieurs années. La contraction du muscle de la vessie et les mictions sont engendrées par la libération de l'acétylcholine par les neurones, transmise à la vessie via le nerf parasymphatique et qui se fixe au niveau des récepteurs. (48)

La Maladie d'Alzheimer n'est directement pas responsable du décès, c'est bien la conséquence du développement des complications jointes à la MA qui en accélère la survenue.

VI. Diagnostic

Jusqu'à présent la MA est définie cliniquement comme une démence dont le diagnostic se fonde sur la présence d'un déclin cognitif avec un retentissement sur les activités de la vie quotidienne.

Ainsi, le diagnostic repose à la fois sur l'interrogatoire de la personne ou de son entourage, sur des tests des fonctions intellectuelles et sur des examens complémentaires, pour dans un premier temps démontrer le syndrome démentiel et ensuite mettre en évidence des arguments en faveur de la MA. Il s'agit donc d'un diagnostic de probabilité. Le seul diagnostic de certitude de la MA est l'examen anatomopathologique post-mortem du cerveau du patient.

La MA demeure sous diagnostiquée en France. Selon les données épidémiologiques disponibles, la moitié des patients est aujourd'hui identifiée. Par ailleurs, à l'état actuel des connaissances et avec les moyens actuels du système de santé, le dépistage de la MAMA n'est pas reconnu en population générale. Le diagnostic est rendu plus difficile aux extrémités de l'évolution de la maladie : au stade précoce de la MA chez les sujets jeunes et au stade ultime de la dégradation cognitive et comportementale chez les patients âgés à la fin de l'évolution de la MA. C'est ainsi que le diagnostic de la MA est souvent porté avec du retard.

Il est pourtant essentiel, même s'il n'existe aucun traitement curatif, de poser rapidement un diagnostic afin de mettre en place un plan de soin adapté et un accompagnement efficace. (49) (1)

A. Diagnostic précoce

Un diagnostic précoce est mis en place :

- En cas de troubles de la mémoire, traduits par des plaintes de modification récente de cognition ou d'état psychique ressentis par les personnes.
- En cas d'apparition ou d'aggravation de troubles cognitifs ou d'un changement psycho-comportemental non expliqué par une pathologie psychiatrique identifiée remarquée par l'entourage.
- En cas d'hospitalisation pour un symptôme accompagnant, révélant ou provoquant un déclin cognitif : une chute, un syndrome confusionnel, un AVC, etc.
- A l'entrée et en cours de séjour en structure d'hébergement.

Cette démarche de diagnostic permet d'informer le patient et la famille sur la maladie à un moment où il est à un stade paucisymptomatique lui permettant d'être acteur de sa pathologie.

1. Evaluation initiale

Elle est conduite par le médecin généraliste traitant qui est le pivot de l'organisation centrée sur le patient. Celui-ci, après une évaluation globale va décider ou pas d'orienter la personne vers une consultation spécialisée :

- Consultation mémoire ou Centre de consultation mémoire et de recherche ;
- Un médecin spécialiste : neurologue, gériatre ou psychiatre

Cette évaluation initiale peut être réalisée en une ou plusieurs consultations.

a. Entretien

Le patient effectue un entretien et si, possible après son accord, avec un accompagnant en capacité de communiquer des informations fiables. Cet entretien va permettre d'évaluer le type et l'origine de la plainte en recherchant les prémices et l'évolution des troubles pour en reconstituer l'histoire de la pathologie.

Le médecin recherchera les antécédents médicaux portant sur les facteurs de risque cérébro-vasculaires, les antécédents traumatiques, psychiatriques, familiaux de MAMA, la prise de médicaments, d'alcool ou de toxique induisant ou aggravant des troubles cognitifs ou un syndrome confusionnel antérieur. Il recherchera aussi d'éventuels changements de comportement et l'impact sur les activités de la vie quotidienne.

Tout cela, en précisant le mode et le lieu de vie du patient (son statut marital, environnement social et familial, le type d'habitat, les aides à domicile etc...).

b. Examen clinique

L'entretien est suivi de l'examen clinique qui permet d'apprécier :

- l'état général (le poids, taille, asthénie)

- le système cardio-vasculaire (hypertension artérielle, les troubles du rythme cardiaque cholestérolémie, diabète, tabagisme)
- le degré de vigilance
- les déficits sensoriels et moteurs qui pourraient interférer dans les résultats des tests psychomoteurs réalisés ensuite.

L'examen neurologique reste longtemps normal dans la MA. S'il existe des signes neurologiques, cela doit faire évoquer un autre diagnostic que celui de la MA ou la présence d'une comorbidité.

2. Evaluation des fonctions cognitives

La liste des tests d'évaluation n'est pas exhaustive. Tous les tests cités ci-dessous tiennent compte du niveau socio-culturel du patient, de l'âge, de l'activité professionnelle et sociale, de l'état affectif et du niveau de vigilance du patient sauf pour le test de l'horloge.

a. Evaluation fonctionnelle (50)

L'évaluation fonctionnelle est effectuée à l'aide d'une échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne (**IADL** simplifiée) comportant les 4 items suivant : L'utilisation du téléphone, l'utilisation des transports, la prise de médicaments, la gestion des finances.

La nécessité d'une aide, du fait des troubles cognitifs, à au moins un de ces items constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité du patient et de son autonomie. (51)

Le Mini-IADL est une échelle simplifiée de l'IADL de Lawton. Elle est facilement utilisable en contexte ambulatoire et permet d'évaluer le comportement et l'utilisation des outils usuels.

Ce test peut être rempli par un proche du patient ou par un accompagnant.

Il comporte 4 items pour chacun desquels il y a 3 ou 4 propositions de réponse ; choisir la réponse qui correspond le mieux aux capacités du patient.

À chaque réponse, est attribué un score de 0 ou 1.

En fin de test, additionner les scores : le résultat du test d'autonomie est compris entre 0 et 4.

Capacité à utiliser le téléphone	
Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros, etc.	0
Je compose un petit nombre de numéros de téléphone bien connus	1
Je réponds au téléphone mais n'appelle pas	1
Je suis incapable d'utiliser un téléphone	1
Capacité à utiliser les moyens de transport	
Je peux voyager seul(e) de façon indépendante (par les transports en commun ou bien avec ma propre voiture)	0
Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus	1
Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)	1
Je ne me déplace pas du tout	1
Responsabilité pour la prise des médicaments	
Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaires	0
Je peux les prendre de moi-même à condition qu'ils soient préparés et dosés à l'avance	1
Je suis incapable de les prendre de moi-même	1
Capacité à gérer son budget	
Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures, etc.)	0
Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)	1
Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à mes dépenses au jour le jour	1

Fig. 15 : IADL simplifiée ou Echelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne (50)

b. Evaluation cognitive globale

L'évaluation cognitive globale est réalisée de manière standardisée à l'aide du **Mini-Mental State Examination (MMSE)** établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO). C'est le test de référence recommandé par l'HAS qui permet quantifier la sévérité cognitive de la démence, en évaluant l'orientation spatio-temporelle, l'apprentissage, la mémoire, le calcul, le raisonnement, le langage et la praxie constructive.

Ce test comprend 30 questions, est scoré sur 30 points et dure une quinzaine de minutes environ. Un résultat inférieur à 26 incite l'examineur à réaliser d'autres examens.

Un score supérieur ou égal à 28 est normal, un score inférieur ou égal à 23 est anormal. Entre 24 et 27, il faut tenir compte pour l'interprétation de l'âge et du niveau socio-éducatif du patient. (52)

Orientation

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.

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 nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

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

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

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

19. Cigare
20. Fleur
21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ?
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ?
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*
Prenez cette feuille de papier avec la main droite
26. Pliez-la en deux
27. Et jetez-la par terre
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :
"Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit*
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

Praxies constructives

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

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).

Fig. 16 : Mini-Mental State Examination (MMSE) (52)

D'autres tests de repérage peuvent être effectués dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives comme :

Des tests de mémoire :

- **Epreuve de rappel des 5 mots** : appelé également le **Test de Dubois** qui permet d'évaluer la mémoire épisodique verbale défaillante dans la MA et dure environ 10 minutes. (53)
Il se déroule en 2 étapes.
1° une étape d'apprentissage avec un rappel immédiat : Le patient doit retenir 5 mots placés dans 5 catégories et les énumérer par la suite en rappel libre ou en rappel indicé.
2° une étape de mémoire ou rappel différé : Le patient doit restituer les mots, après une épreuve interférente pour détourner l'attention, en rappel libre ou indicé également. Le résultat est scoré sur 10. Lorsque ce score est inférieur à 10, le test est considéré comme anormal.
- Le **MIS** ou **Memory Impairment Screen** qui est un test de rappel libre. Deux listes de 4 mots sont données au patient qui doit lire à haute voix puis montrer et dénommer ces 4 mots à partir de leur catégorie sémantique fournie une par une par l'examineur. Puis une étape d'interférence de 2 minutes de comptage est réalisée (de 1 à 20 puis de 20 à 1). Le patient doit ensuite réciter les 4 mots en rappel libre ou indicé en cas d'échec.

D'autres tests de repérage :

- **Le test de l'horloge** : est un test rapide d'environ 2 minutes, permettant d'évaluer l'orientation spatio-temporelle, la praxie et la capacité d'abstraction. L'examineur explique au patient qu'un cercle avec un point au milieu représente un cadran de montre ou d'horloge. Il lui demande ensuite de noter les chiffres et d'y ajouter les aiguilles sur une heure précise indiquée. Ce test est noté sur 7 points, tout point perdu est considéré comme pathologique. (54) (55)

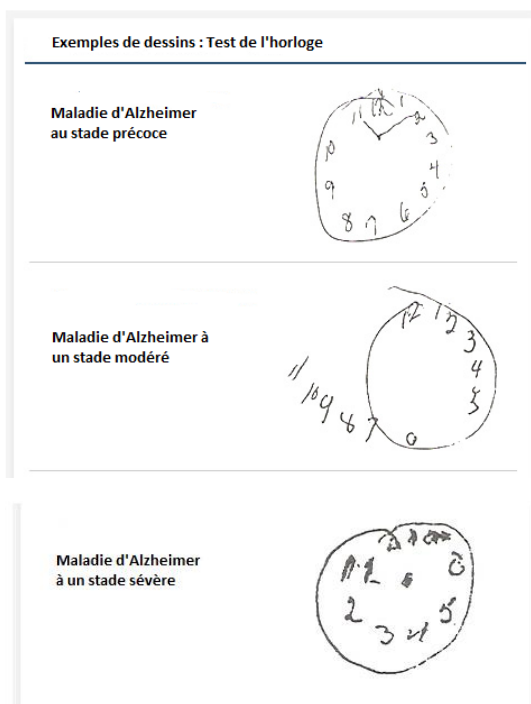


Fig. 17 : Test de l'horloge (54)

3. Examens paracliniques

Plusieurs hypothèses de diagnostic peuvent être à l'origine de troubles cognitifs comme par exemples (liste non exhaustive) : une complication iatrogène, la prise de toxique, une dépression, une maladie infectieuse ou encore une maladie cardio-vasculaire voir inflammatoire.

Il existe d'autres causes fréquentes de syndrome démentiel, même si la MA reste la principale, comme : la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence compliquant la maladie de Parkinson, la dégénérescence lobaire fronto-temporale. Il est donc nécessaire d'effectuer d'autres examens dits paracliniques qui permettent d'effectuer le diagnostic différentiel.

a. Imagerie morphologique

Une imagerie cérébrale est recommandée pour tout trouble cognitif avéré de découverte récente.

Il s'agit d'une **IRM** (Imagerie à Résonance Magnétique Nucléaire) avec des séquences T1, T2, T2*. L'objectif est de détecter une atrophie corticale notamment des hippocampes, d'éliminer d'autres causes de démences telles que des lésions vasculaires, une tumeur cérébrale ou un hématome. Dans le cas où un examen IRM est contre indiqué (notamment pour les patients ayant un pacemaker), une **TDM** (tomodensitométrie ou scanner) est prescrite.

b. Examens biologiques

Un dosage de la TSH (thyroïdostimuline hypophysaire), un hémogramme, une CRP, une natrémie, une calcémie, une glycémie, une albuminémie et un bilan rénal seront pratiqués.

En fonction du contexte clinique, un dosage de vitamine B12, de folates, un bilan hépatique, une sérologie syphilitique, VIH ou de la maladie de Lyme seront aussi prescrits.

B. Démarche étiologique (1)

Après l'évaluation initiale, si en dépit de la plainte mnésique tous les tests sont dits normaux, une évaluation cognitive comparative est proposée au patient dans le cadre d'un suivi 6 à 12 mois plus tard. En revanche si l'évaluation initiale est en faveur d'un déclin cognitif, le médecin généraliste traitant demandera un avis spécialisé et la mise en œuvre de mesures d'urgence ou d'aides au quotidien.

1. Evaluation fonctionnelle

L'échelle **IADL (Instrumental Activities of Daily Living)** pour les activités instrumentales et l'échelle **ADL (Activities of Daily Living)** pour les activités basiques de la vie quotidienne ainsi que le **DAD (Disability Assessment for Dementia)** sont utilisés pour apprécier le retentissement des troubles cognitifs sur la vie quotidienne. Cette évaluation complète celle effectuée par le médecin traitant. (51)

Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL) ¹			
Identification du Patient : 	Date :	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>
Capacité à ... Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :			
A – ... Utiliser le téléphone			
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
B – ... Faire les courses			
1 – Fait les courses de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Totalement incapable de faire les courses	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
C – ... Préparer les repas			
1 – Prévoit, prépare et sert les repas de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D – ... Entretien du domicile			
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E – ... Faire la lessive			
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Lave les petites affaires	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F – ... Utiliser les moyens de transport			
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 – Ne se déplace pas du tout	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
G – ... Prendre les médicaments			
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de les prendre de lui-même	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
H – ... Gérer son budget			
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures,...)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Identification de l'IDE (Paraphe) :		<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>	<input style="width: 100%; height: 20px;" type="text"/>

¹ Instrumental Activities of Daily Living

Fig. 18 : Echelle IADL (51)

2. Evaluation psycho-comportementale et neuropsychologique (1)

L'évaluateur recherche à apprécier les troubles affectifs, comportementaux ou d'expressions psychiatriques (troubles du sommeil, apathie, anxiété, dépression notamment) qui peuvent être observés, accompagnant ou inaugurant la MAMA à l'aide d'échelles comme le NeuroPsychiatric Inventory (NPI), l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF), la Geriatric Depression Scale (GDS). Le bilan neuropsychologique évalue les fonctions cognitives, met en évidence les fonctions déficitaires et permet une quantification des fonctions préservées.

Les tests sont ceux effectués en évaluation initiale et peuvent être complétés par d'autres par le spécialiste.

Le choix des tests standardisés et validés est laissé à l'appréciation du spécialiste qui les réalise. (56)

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.

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

Fig. 19 : Geriatric Depression Scale (GDS) (56)

Inventaire Neuropsychiatrique (NPI) (57)

Le but de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) est de recueillir des informations sur la présence, la gravité et le retentissement des troubles du comportement. Le NPI permet d'évaluer 12 types de comportements différents.

PRÉSENCE :

La présence de chaque trouble du comportement est évaluée par une question. Les questions se rapportent aux **changements** de comportement du patient qui sont apparus depuis le début de la maladie ou depuis la dernière évaluation. Si le sujet (votre femme, votre mari, ou la personne que vous aidez) ne présente pas ce trouble, entourez la réponse **NON** et passez à la question suivante.

<p>GRAVITÉ : Si le sujet présente ce trouble entourez la réponse OUI et évaluez la GRAVITÉ du trouble du comportement avec l'échelle suivante :</p> <p>1. Léger : changement peu perturbant 2. Moyen : changement plus perturbant 3. Important : changement très perturbant</p>	<p>RETENTISSEMENT : Pour chaque trouble du comportement qui est présent, il vous est aussi demandé d'évaluer le RETENTISSEMENT, c'est-à-dire à quel point ce comportement est éprouvant pour vous, selon l'échelle suivante :</p> <p>0. Pas du tout 1. Minimum 2. Légèrement 3. Modérément 4. Sévèrement 5. Très sévèrement, extrêmement</p>
---	--

RÉCAPITULATIF

Nom du patient :

Âge :

Date de l'évaluation :

Type de relation avec le patient :

X très proche/prodigue des soins quotidiens

X proche/s'occupe souvent du patient

X pas très proche/donne seulement le traitement ou a peu d'interactions avec le patient

Items	NA	Absent	Gravité	Retentissement
Idées délirantes	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Agitation/Agressivité	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Dépression/Dysphorie	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Apathie/Indifférence	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Irritabilité/Instabilité	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Comportement moteur	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Sommeil	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Troubles de l'appétit	X	0	1 2 3	0 1 2 3 4 5
Score total			/ 36	/ 60

Fig. 20 : NeuroPsychiatric Inventory (NPI) (57)

3. Examens paracliniques spécialisés

a. Imagerie fonctionnelle

L'imagerie morphologique est réalisée si elle ne l'a pas été au diagnostic précoce. Pour les cas atypiques ou difficiles les équipes spécialisées proposent d'autres examens.

L'imagerie par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), une scintigraphie cérébrale avec ioflupane [¹²³I] ou d'une imagerie par émission de positons (TEP) ne sont réalisées qu'en cas de doute avec un autre diagnostic de démence.

b. Analyse du LCR

Le LCR est analysé (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines) chez les patients avec une clinique atypique ou rapidement évolutive, dans la suspicion de maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob.

Le dosage des protéines *Tubulin Associated Unit* (TAU) totales, TAU phosphorylées et Aβ42 peut être réalisé en cas de doute de diagnostic notamment chez les patients jeunes.

c. Electroencéphalogramme

La réalisation d'un EEG n'est recommandée qu'en fonction de la clinique plus complexe, en cas de confusion ou d'aggravation rapide d'une démence ou d'un mal convulsif.

d. Etude génétique

Le génotypage de l'Apolipoprotéine E n'est possible que pour des cas particuliers. La recherche de mutation sur l'un des 3 gènes en cause APP, PSEN1 et PSEN2 peut être réalisée chez les patients ayant des antécédents familiaux de démence évocateurs d'une transmission autosomique dominante, après un consentement écrit. Un diagnostic présymptomatique peut être entrepris chez les apparentés si la mutation a été identifiée, dans une consultation multidisciplinaire de génétique.

e. Biopsie cérébrale

Ce prélèvement n'est permis que pour un diagnostic spécifique et exceptionnellement dans des centres spécialisés, en vue de recherche, ou dans certaines démences de cause rare. Il s'agit du seul outil de diagnostic de certitude de la MA.

C. Annonce du diagnostic

Il est recommandé selon la HAS, que le médecin spécialiste qui a établi le diagnostic soit l'annonceur de façon explicite. Le médecin généraliste traitant est informé avant l'annonce et travaille en coordination avec le médecin spécialiste pour un gage de sécurité et de continuité des soins dans le respect du patient.

Le processus d'annonce doit être adapté au patient pour tenir compte de son rythme d'appropriation et peut se faire en une ou plusieurs consultations si nécessaire. Le lieu de l'annonce doit être approprié, permettant un entretien singulier et une écoute facilitée.

La disponibilité du médecin est primordiale.

Le patient est le premier informé, s'il a la capacité d'en faire la demande.

La personnalité du patient, ses antécédents médicaux et psychiatriques, la conscience de ses troubles et le vécu de l'aidant doivent être pris en compte.

L'annonce peut être partagée à une personne de confiance ou à défaut à un membre de l'entourage en présence du patient.

Au cours de l'annonce il faut prendre le temps :

- De parler de façon claire et concise du diagnostic retenu : le terme de la Maladie d'Alzheimer doit être prononcé. On peut parler de maladie de la mémoire, de la maladie du cerveau puis de MA.
- D'être à l'écoute du patient, d'évaluer son niveau de compréhension et de répondre à ses questions.
- D'informer de l'existence d'associations de malades
- De parler de la recherche dans ce domaine.

Le médecin traitant doit présenter et assurer la mise en place du plan de soins et d'aides, en collaboration avec le médecin spécialiste ayant établi le diagnostic. Il est recommandé que le médecin spécialiste adresse le compte rendu de la consultation au médecin traitant du patient.

VII. Prise en charge thérapeutique actualisée

La prise en charge de la MA est assurée par une équipe multidisciplinaire médicale et paramédicale. Elle repose sur des **mesures non médicamenteuses** essentiellement, pour permettre au malade de préserver le plus longtemps possible l'autonomie, le soutien de ses proches qui ont la fonction d'aidants et la prise en charge de ses troubles psycho-comportementaux.

Il n'existe actuellement pas de traitement curatif de la MA et les seuls traitements médicamenteux à visée symptomatiques ne sont plus inclus dans les recommandations publiées par la HAS depuis mai 2018. Il a été démontré leur efficacité limitée et responsable de graves effets indésirables et d'interactions médicamenteuses. Leur éventuelle prescription est décidée par un médecin spécialiste et est réévaluée régulièrement. (58) (59) (1)

A. Interventions non médicamenteuses

La prise en charge non pharmacologique a pour objectif de permettre de maintenir l'autonomie, le bien-être du patient et à soutenir les aidants. Elle est définie selon le cas et réévaluée régulièrement de façon à l'adapter au mieux à la personne.

De nombreux intervenants sont sollicités : infirmiers(ères), kinésithérapeutes, orthophonistes, ergothérapeutes, psychomotriciens(nes), psychologues, assistant de gérontologie, auxiliaire de vie sociale, association sportive, animateurs de bien-être et musicaux...

Le médecin traitant garde un rôle central dans la mise en œuvre des soins et des aides nécessaires en interaction avec les autres intervenants.

Les thérapies non médicamenteuses peuvent être spécifiques à différents stades de la maladie, diverses et variées, en groupe ou de façon personnalisée, à domicile ou à l'extérieur. Leur mise en place est à réfléchir avec les besoins et les envies de la personne ou si elle n'a pas la capacité de décider, avec les aidants.

- A un stade précoce : Le traitement permet de regagner en autonomie et en bien être.

- A un stade plus avancé : Le traitement permet de maintenir des activités physiques et psychiques et de prévenir et/ou retarder les complications liées à la maladie.

Ces traitements sont également utiles pour prévenir et contrôler les troubles du comportements fréquents dans la MA et de soutenir les aidants.

1. Approche thérapeutique basée sur la cognition

a. La stimulation cognitive et l'entraînement cognitif

La stimulation cognitive est définie par la HAS comme une intervention cognitivo-psycho-sociale écologique. C'est-à-dire qu'elle repose sur des mises en situation de la vie quotidienne par des activités de mise en situation ou de simulation de situations vécues (trajet dans le quartier, toilette, téléphone, etc...) en petits groupes.

Elle concerne les patients à un stade léger à modérément sévère et la prise en charge est initiée par les psychologues et les orthophonistes formés, puis prolongée par les aidants à domicile ou en institution. L'objectif est de ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne.



Fig. 21 : Une mère et sa fille nettoient la vaisselle ensemble. (stimulation) (60)

L'entraînement cognitif est une méthode complémentaire à la stimulation cognitive qui correspond à une pratique individuelle guidée par la réalisation de tâches standardisées sous format papier ou informatisé pouvant impliquer des représentations d'activités de la vie quotidienne. La fréquence, la durée et le niveau de difficulté dépendent des capacités du sujet.

b. La réhabilitation cognitive ou la réadaptation cognitive

La réhabilitation consiste à mettre en place des stratégies de compensation des difficultés dans la vie quotidienne via des situations concrètes rencontrées par les patients. C'est un travail individuel qui s'appuie sur un renforcement des capacités cognitives préservées et en s'appuyant sur « l'apprentissage sans erreur ». Le patient amnésique peut en effet mémoriser implicitement une erreur au même titre que toute autre information et continuer à faire les mêmes erreurs.

L'apprentissage sans erreur consiste à limiter les erreurs en confrontant de manière répétée la bonne réponse pendant les séances d'apprentissage, à l'utilisation d'un nouvel appareil (cuisinière, micro-ondes, ordinateur...).

D'autres techniques de réadaptation cognitive existent notamment le principe de récupération espacée où le patient devra se rappeler d'une information choisie à des intervalles de temps de plus en plus importants. (61) (62)

c. Les ateliers mémoires

Les méthodes de stimulation, d'entraînement cognitif ainsi que la réhabilitation cognitive sont des techniques mises en place dans les ateliers mémoires organisés en séances hebdomadaires d'une à deux heures en général sous forme d'exercices ludiques et pratiques d'attention et de travail de mémoire au quotidien. L'apprentissage est plutôt destiné aux personnes souffrant de troubles cognitifs légers à modérés. Différentes institutions proposent ces ateliers mémoires : mairies, clubs, centre hospitalo-universitaires, caisse de retraite, associations. Ces ateliers se trouvent généralement en EHPAD et centres Alzheimer.

Le personnel fait en sorte que le patient soit bien accueilli et se trouve dans de bonnes conditions pour exécuter les activités. L'atelier peut aussi être centré sur des activités telles que la danse, l'écriture, la discussion, échanges d'idées (sur la vie quotidienne ou l'actualité).

L'équipe soignante se réunit pour évaluer les activités, l'adéquation des patients et retranscrit l'évaluation dans le dossier de soins des patients. Les qualités d'écoute et de formation spécifique est indispensable au succès de ces ateliers mémoires.

L'entourage des patients doit d'ailleurs collaborer sans se substituer aux soignants et peut pratiquer avec les patients, les activités de loisirs (jeux favoris) faits en ateliers, en les adaptant selon Le stade de la maladie. (63) (64) (65)



Fig. 22 : **Activité d'écriture en atelier mémoire en centre Alzheimer** (66)

2. Intervention psychosociale

Le patient fait face à des bouleversements psychiques et traumatiques notamment à l'annonce de la maladie, en dépit des troubles qui par l'évolution de la MA, désorganisent de plus en plus le processus de pensée.

Il peut donc avoir recours à une prise en charge psychologique et/ou psychiatrique pour l'aider à améliorer l'estime de soi, les capacités de socialisation, de communication et de réduire les troubles psycho-comportementaux liées à la maladie notamment les troubles déficitaires ou de retrait (apathie, repli sur soi et dépression) très fréquents dans la MA. Le patient peut exprimer son ressenti, ses craintes et difficultés en lien avec la pathologie.

Cette prise en charge peut être proposée à l'aidant afin de lui permettre d'accepter la maladie, d'éviter le sentiment de culpabilité et de faire face aux difficultés possibles à l'évolution de la maladie. Elle peut être assurée dans le cadre des consultations mémoire, en accueil de jour, en EHPAD, CMP, CLIC, cabinet libéral, par le biais d'associations. (65)

Différents types de thérapie sont proposées à l'appréciation des spécialistes, psychiatres et/ou psychologues, en fonction du stade de la pathologie tels que :

- **La psychothérapie individuelle ou de groupe et familiale** : qui s'avère utile surtout aux premiers stades de la démence.
 - La psychothérapie individuelle est intéressante pour les patients atteints de MA récente et légère car ils s'inquiètent de leurs pertes cognitives et se rendent compte de la nature de leurs problèmes.
 - La psychothérapie de groupe permet de mettre à profit le contact avec d'autres personnes qui vivent la même situation et qui traversent des épreuves affectives similaires face à la détérioration de leurs capacités cognitives.
 - La psychothérapie familiale permet de travailler sur les crises, les tensions et conflits en lien avec la maladie.

- **La thérapie par l'empathie** : ou méthode appelée Validation affective® est une approche qui a pour objectif de maintenir la communication avec les malades afin de les accompagner dans une relation respectueuse de leur identité avec des techniques de communications verbales et non verbales. Il s'agit de construire une relation de confiance et permettre un sentiment de sécurité et de permettre de maintenir un lien et ainsi restaurer le sentiment de valeur personnelle, à réduire l'anxiété et améliorer son bien-être subjectif. Cette approche concerne toute les personnes en contact régulier avec les personnes désorientées et qui désire améliorer la qualité de ses relations. (67)

- **La thérapie de réminiscence** : consiste à faire intégrer le passé au présent par le biais des souvenirs et des émotions qui renvoient l'individu dans sa propre réalité (des photos, des vidéos, la musique, un rappel vocal ou objets signifiants). Cela permet de favoriser la communication avec les patients à la mémoire déficiente en se centrant sur une capacité cognitive persistante même à un stade d'évolution avancé de la maladie. (68) (69)

3. Préservation de l'autonomie fonctionnelle

a. L'orthophonie

L'action de l'orthophoniste spécialisé dans la MA, à domicile ou au cabinet se trouve au cœur du parcours de soin, en proposant une prise en charge visant à maintenir et à adapter les fonctions de communication, du langage et les fonctions cognitives du patient qui vont se perdre au fur et à mesure de l'évolution de la maladie d'Alzheimer (manque croissant de mots, des difficultés de compréhension, un ralentissement du débit de la parole).

Cette perte de fonctions amènera à un risque de complications comme le renoncement possible de communication avec l'entourage (un mutisme), à l'isolement du malade, à la perte de statut de communicant, et à l'apparition ou à l'aggravation de troubles psycho-comportementaux, ceux-ci pouvant compliquer la MA.

Pour ce faire, l'orthophoniste va, dès l'annonce du diagnostic, favoriser le repérage des difficultés tout au long de l'évolution des troubles (par des tests et par observation), afin d'ajuster les aides le plus tôt possible. Il va s'appuyer sur l'histoire du malade et des proches pour prodiguer des conseils aux proches. L'objectif sera de maintenir les échanges verbaux et non verbaux en adaptant la communication entre le malade, son entourage et aux soignants (auxiliaire de vie).

L'orthophoniste prodigue également une rééducation face aux difficultés à avaler ou dysphagie qui sont très fréquents dans la MA et qui peuvent finir par induire une dénutrition. (1) (70) (71)

b. La kinésithérapie

L'objectif de cette discipline sera de conserver l'autonomie de la personne, de maintenir et préserver l'activité physique du malade le plus longtemps possible dans de bonnes conditions et éviter les rétractations ou la perte de tonus musculaire et de prévenir les chutes. Le rôle du kinésithérapeute va évoluer en fonction de l'avancée de la maladie d'Alzheimer.

Au début de la maladie, il intervient pour entretenir les fonctions d'équilibre et de marche de la personne, en entraînements courants pour le maintien en état de ses capacités de déplacement.

Par la suite le kinésithérapeute fera faire des mouvements destinés à maintenir la souplesse de ses membres, et pratiquera des massages, des étirements en vue d'assouplir les muscles et les tendons raidis. Il peut également conseiller l'usage et l'utilisation d'orthèses nécessaires à la marche ou aux postures adaptées et donner des techniques aux soignants et à l'aidant de techniques de transfert dans la prévention des complications de décubitus. (1) (72) (73)

c. L'exercice physique

Un éducateur sportif formé à l'activité physique adaptée ou APA peut intervenir en institution ou à domicile en coopération avec les autres intervenants sur l'activité motrice et faire pratiquer aux patients avec des troubles neurocognitifs, des activités physiques « adaptées » avec plusieurs instruments (ballons médicaux, altères, cerceaux.), de la gym douce, du Yoga, des activités extérieures ou aquatiques, des marches qui peuvent avoir un impact positif sur les capacités physiques, sur les risques de chutes, sur certaines mesures cognitives et aptitudes fonctionnelles, et des troubles psycho-comportementaux associés à la démence comme les symptômes dépressifs . (73) (74)



Fig. 23 : Méthode Pilate proposée aux résidents de l'EHPAD (75)

d. La psychomotricité

La MA a de nombreuses répercussions sur les fonctions psychomotrices, neurocognitives ou psychoaffectives et réduit considérablement les capacités de la personne à interagir avec son environnement. Les repères spatiaux sont altérés progressivement, perturbant leur organisation spatiale et gestuelle.

Les soins psychomoteurs visent à maintenir les repères propres permettant d'amoinrir le retentissement sur l'intégration à l'environnement matériel et humain. Le corps est traité dans son ensemble en revalorisant son image et ses fonctions.

Le psychomotricien va intervenir dans 3 champs d'intervention.

Dans un premier temps, dans le champ de **la réadaptation** qui a pour but de solliciter les acquis du malade pour optimiser leur mise en œuvre en situation de vie quotidienne, par des techniques de réadaptation émotionnelle et relationnelle dans la marche et à la prévention des chutes.

Dans un second temps, dans le champ de **la rééducation** par un entraînement visant à maintenir ou développer la conscience corporelle. Il s'agit de remédier à des pertes ou des troubles de fonctions spécifiques, telles que l'équilibre, la coordination motrice, les gestes fins, la stimulation du potentiel des fonctions sensorielles et motrices, de l'attention et de la mémoire dans la vie quotidienne.

Puis le champ de l'**action thérapeutique** des troubles psycho-comportementaux (angoisse, repli sur soi, apathie et agitation), qui a pour objectif de modifier les représentations mentales du malade (affective du corps et de soi), notamment par de nouveaux moyens de communication, de techniques de prise de conscience du corps du malade, en interaction avec son environnement. A un stade plus avancé de la maladie, la thérapie vise à réguler les troubles productifs et non productifs.

A chaque fois que cela est possible, le psychomotricien associe l'aidant à l'intervention de façon à permettre une continuité de l'intervention. (73) (76)

e. L'ergothérapie

L'objectif de l'ergothérapie est de maintenir, restaurer et de permettre les activités quotidiennes de manière sécurisée et autonome, en tenant compte des habitudes de vie et de l'environnement de la personne malade.

L'ergothérapeute va aider à explorer les ressources personnelles et développe les fonctions préservées. Il favorise leur utilisation dans les activités dont la personne a besoin et qui ont du sens pour elle (hygiène, entretien ménager, déplacements, loisirs et vie sociale).

Il va proposer des aménagements du lieu de vie en adaptant les obstacles et les dangers de l'environnement pour sécuriser les espaces et permettre la meilleur autonomie possible.

Le thérapeute accompagne et conseille sur le choix et l'utilisation d'aides techniques et d'assistances technologiques personnalisées, selon les besoins du malade, pour faciliter la vie quotidienne.

Par exemple en termes de sécurisation à l'exposition aux risques :

- Limiter les accès à certains produits ou pièces à risque en utilisant des bloque-portes, en plaçant des verrous.
- Limiter l'utilisation d'appareils électroménagers à risques (plaques chauffantes)
- Prévenir les fugues grâce à des systèmes GPS et installer un dispositif d'alerte tel qu'une télé-alarme.

L'ergothérapeute aide aussi l'entourage à la compréhension des conséquences fonctionnelles et psychologiques de la maladie au quotidien.

Des exemples de conseils de manière à appréhender le quotidien :

- ritualiser les activités du quotidien
- Disposer les objets systématiquement au même endroit
- Utiliser des codes couleurs dans la maison (sur les portes, dans la salle de bain)
- Constituer un emploi du temps simplifié (en précisant les heures et les activités de la journée) ...

Des exemples d'aides techniques pour pallier les difficultés des malades au quotidien selon les symptômes :

Pour la mémoire, l'usage d'un agenda, d'un pilulier, d'un mémo sonore ou encore d'un téléphone à mémoire de touche. Pour l'orientation spatio-temporelle : l'usage d'une horloge, d'un réveil parlant, d'un dictaphone, d'une balise GPS, d'une bande phosphorescente ou de repères colorés sur les portes.

Il est possible de faire appel à un ergothérapeute dans le cadre de l'Equipe Spécialisée Alzheimer (ESA), dans le cadre de service de soins à domicile ou en cabinet libéral. (73) (77) (78)

4. Les thérapies basées sur le comportement

a. Les approches sensorielles

Ce sont des interventions non médicamenteuses faisant appel au sens de la personne et regroupent la musicothérapie, l'aromathérapie, la luminothérapie et le Snoezelen.

a.1. La musicothérapie

L'intervention est menée par un musicothérapeute et se pratique de façon individuelle ou en groupe. Le musicothérapeute adopte et adapte une méthode en fonction des troubles et du profil du patient : apathie, agitation, troubles de la communication, troubles du sommeil, etc... L'adaptation des techniques en fonctions du stade de la pathologie et des aptitudes connus du patient sont nécessaires au suivi. Une attention du thérapeute est portée sur l'analyse des relations qui s'établissent entre soignant et patient.

Deux techniques sont utilisées en pratique et sont associées :

- la **musicothérapie active** qui consiste en l'utilisation d'objets sonores, d'instruments de musique variés (rythmiques, mélodique), de la voix et les percussions corporelles afin d'entrer en relation sonore, musicale avec le patient. Elle est indiquée particulièrement en cas d'absences ou de déficience de langage et des problèmes de communication.

Les exercices sont variés tels que des consignes d'imitation, de mémorisation mélodique ou rythmique et sont adaptés aux goûts musicaux du patient.

L'objectif des séances est de permettre l'activité du corps (favoriser la psychomotricité, la coordination et la latéralisation des mouvements), la créativité, la revalorisation de l'image de soi, la socialisation.

Une recherche actuelle montre l'usage de nouvelles technologies, telle que la Wii comme nouvel instrument, personnalisable, en musicothérapie active pour les personnes atteintes de troubles du comportement.

- la **musicothérapie réceptive** est basée sur l'écoute musicale. Elle peut être de 3 types :

1° Analytique : En fonction d'un entretien par un questionnaire réalisé lors des premières rencontres, le musicothérapeute choisit des contenus musicaux. Lors des séances suivantes après l'audition musicale, le musicothérapeute reçoit ce qui émerge en termes d'émotions et de verbalisations du patient. L'objectif est d'établir une relation patient-thérapeute-musique et de favoriser l'expression et le développement de la pensée pour permettre une prise de conscience du patient.

2° La détente psychomusicale : sous forme de séquences musicales jusqu'à 30 minutes, décomposées en plusieurs phases qui amènent progressivement la personne à la détente.

Cette technique est surtout utilisée dans le traitement des troubles psycho-comportementaux (apathie, anxiété, dépression).

3° Rémémoration : Technique qui fait appel au répertoire musical en référence à l'histoire et à la culture de la personne. Ceci a pour objectif de travailler sur les fonctions mnésiques à court et à long terme, l'amorçage de souvenirs lointains, l'échange, la proximité et la valorisation de la personne.

De nombreuses études ont montré un impact positif sur les effets de la musicothérapie sur le comportement des personnes atteintes de la MA même s'il existe des limites méthodologiques de ces travaux. Cependant l'utilisation de ces techniques sont de plus en plus utilisées et ont montré des résultats encourageants sur le mieux-être des patients. (65) (79) (80)



Fig. 24 : **Musicothérapie en EHPAD** (81)

a.2. L'aromathérapie

Il s'agit de l'utilisation de plantes aromatiques et d'extraits de plantes sous forme d'huiles essentielles, pour la santé ou le bien-être.

Les huiles essentielles peuvent être diffusées dans l'air (inhalation) ou appliquées sur la peau (application par touche, dans le cadre de massage ou dans l'eau du bain). L'aromathérapie est utilisée pour faciliter la relaxation, améliorer l'humeur, le sommeil, réduire le stress et l'anxiété, la douleur et soulager les symptômes dépressifs (huile essentielle de lavande par exemple).

Des études interventionnelles ont évalué les effets de l'aromathérapie sur la qualité de vie et les fonctions cognitives des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et il résulte une amélioration significative sur les fonctions cognitives (comme l'huile essentielle de romarin) et le bien-être des patients, notamment en associant les techniques de diffusion et de massages. (65) (82)



Fig. 25 : Aromathérapie (83)

a.3. La luminothérapie

L'objectif principal de la luminothérapie est d'améliorer le sommeil des personnes âgées atteintes de la MA. La luminothérapie vise à compenser artificiellement le déficit d'ensoleillement. Le traitement consiste à s'exposer à la lumière de lampes de haute intensité, dont le spectre est proche de la lumière du jour (de 300 à 400 lux) induite sur 24h.

Les travaux d'une étude américaine ont cherché à évaluer l'intérêt de la méthode en suivant 20 femmes âgées de plus de 65 ans et atteintes de la MA. Les résultats ont montré un gain de facilité et de clarté d'expression orale, de vivacité d'esprit, une amélioration de leur coordination motrice et de leur humeur.

D'autres études ont conclu qu'une exposition à la lumière réduit les déficits cognitifs et fonctionnels des patients atteints de démence. (65) (84)

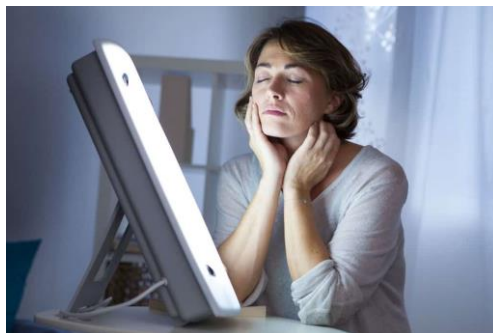


Fig. 26 : Luminothérapie (85)

a.4. Le Snoezelen®

Il s'agit d'une approche développée en Hollande dans les années 1970, dont le terme « Snoezelen » correspond à la contraction de Snueffelen (renifler, sentir) et de Doezelen (sommoler). Le terme peut se traduire par la notion d'exploration sensorielle, de détente et de plaisir.

Cette approche se développe de plus en plus dans les secteurs gériatrique et psychiatrique. En pratique, cela prend la forme d'une stimulation multi-sensorielle (visuelle, tactile, auditive et olfactive) dans un espace adapté, qui peut changer (salon, chambre). Grâce aux différents accessoires, la pièce change d'atmosphère.

En institution, le Snoezelen permet de développer la communication verbale ou non verbale et facilite la communication soignant-soigné sans enjeux de performance ou d'efforts de mémorisation. Il s'agit d'éprouver des sensations corporelles et émotionnelles et de stimuler la mémoire affective.

Les objectifs de cette méthode sont :

- d'induire un état de détente, de bien être, de relaxation
- De diminuer les troubles du comportement
- Favoriser l'initiation motrice et la communication
- Stimuler la mémoire sensorielle et émotionnelle

Les preuves scientifiques de cette approche sont faibles mais des résultats cités dans une étude a montré une diminution de l'apathie.

Un essai randomisé a comparé la thérapie Snoezelen à une thérapie d'évocation par le passé et n'a pas mis en évidence de différence entre les techniques comparées. (65) (86) (87)



Fig. 27 : **Snoezelen®** (88)

b. Les approches psycho-sociales

Plusieurs types d'interventions visent à stimuler les relations sociales, la communication et l'estime de soi, en voici deux exemples effectués en pratique : L'Art-thérapie, l'utilisation des jeux ou ateliers de loisirs.

b.1. L'Art-thérapie

Il s'agit d'une pratique de soin fondée sur l'utilisation de la thérapeutique à partir de techniques artistiques comme les arts plastiques, la musique, le théâtre, la danse ou encore la photographie. Les intervenants sont des art-thérapeutes. Ils ont suivi une formation spécifique.

L'objectif concernant les personnes atteintes de MA est de permettre l'expression de ses pensées, ses désirs et des émotions du moment. Les séances peuvent être effectuées en groupe ou individuellement en fonction de la volonté du patient. (65)



Fig. 28 : **Art-Thérapie** (89)

b.2. L'utilisation des jeux ou ateliers de loisirs

Des expérimentations à l'usage de la dimension ludique des jeux ou des ateliers de loisirs a démontré son intérêt. Cette pratique est de plus en plus déployée dans les EHPAD.

L'objectif des interventions est d'améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de la MA en se délassant, se divertissant, en libérant les tensions, en renforçant l'estime de soi. Les techniques utilisées sont variées.

Un exemple d'intervention, l'étude LUDIM « Jeu et maladie d'Alzheimer » : Quatre types de jeu sont présents :

Le jeu de règles (qui appelle l'intelligence opératoire), le jeu symbolique (qui s'appuie sur l'intelligence représentative), le jeu d'exercice (qui se base sur l'intelligence sensori-motrice), le jeu d'assemblage (qui fait fonctionner l'intelligence transversale).

Les résultats de l'intervention ont démontré que : le bien être du résident évolue positivement à la suite d'une séance de jeu, les troubles du comportements des résidents ont diminué significativement du fait du cadre ludique.

Les ateliers de loisirs peuvent être proposés pour permettre de valoriser les capacités des résidents atteints de MA, tels que le bricolage, de fabrication d'objets (maisons à oiseaux, tirelires, porte-photos...).

Ces ateliers favorisent le lien social entre les résidents et les professionnels soignants afin de créer des instants collectifs. Ils semblent avoir des effets relaxants, la consommation d'anxiolytiques diminue également. Certaines personnes retrouvent des gestes plus précis. (65) (90) (91)



Fig. 29 : **Jeu d'assemblage** (92)

c. Interventions sur l'environnement

c.1. Les jardins thérapeutiques ou l'hortithérapie

Le plan Alzheimer de 2008-2012 a permis la mise en place de jardin « thérapeutique » dans les unités de soins. En effet, l'hortithérapie semble très bénéfique chez les patients atteints de MA.

Une étude menée d'une durée de 2 ans au Canada a prouvé une baisse significative des incidents violents des malades en contact avec les jardins.

Les principaux points positifs de l'hortithérapie sont :

- de maintenir un échange avec l'extérieur, de permettre un lieu de rencontre plus facile avec l'entourage.
- De réveiller les sens par la mémoire, via les odeurs, les couleurs, les textures rappelant de moments de vie.
- De permettre des repères temporels en fonction des saisons et des différentes étapes de croissance des végétaux.
- Le jardin donne un but à la déambulation, amenant à la concentration et limite la notion d'errance.
- L'exposition prolongée et quotidienne à la lumière du jour permet la régulation des rythmes circadiens, de faire le plein d'énergie, de chasser le stress et avoir un bon sommeil.

Plusieurs projets de jardins ont vu le jour et ont montré des résultats encourageants. (65) (93)



Fig. 30 : **Hortithérapie** (94)

c.2. Les interventions assistées par l'animal ou la zoothérapie

Il s'agit d'un terme générique qui fait référence aux interventions destinées à l'homme et faite avec l'aide d'un animal et qui a pour but d'améliorer la qualité de vie, la santé mentale ou physique d'une personne.

L'intervention est auxiliaire aux thérapies conventionnelles où l'animal joue le rôle d'intermédiaire entre le thérapeute et la personne ciblée. Les intervenants professionnels sont des zoothérapeutes, dont l'accès à ce titre est permis par une formation particulière. L'animal est considéré comme un adjoint thérapeutique.

Cette approche est particulièrement adaptée aux personnes atteintes de la MA, notamment en institution. Les principaux animaux que l'on retrouve dans la zoothérapie sont le chien, le poney, l'âne, la chèvre, le lapin nain, le cochon d'inde, le chat.

Les rôles et fonctions de l'animal sont diverses : Pour exemple le chien en maison de retraite :

- aura un rôle social : il stimule, éveille l'intérêt, donne des repères spatio-temporels, réveille les souvenirs, participe à la rééducation, favorise l'expression et les échanges, donne de l'affection, facilite les contacts.
- est une source ou objet d'affection.
- est un partenaire d'une relation sans aléas.
- est une source de contacts physiques : il contribue à combler le vide.
- est une source d'apaisement, de distraction, de valorisation, de contrôle
- est un facteur d'activité.... (65) (95)



Fig. 31 : **Zoothérapie** (96)

d. La gérontechnologie

La gérontechnologie associe les nouvelles technologies à la prise en charge de la population âgée en apportant des bénéfices et en complétant des services dans le cadre des interventions non médicamenteuses notamment dans l'accompagnement des personnes atteintes de la MA. Ces technologies se présentent sous forme de robots et de jeux vidéo.

d.1. Les robots

Différentes catégories de robots à destination des personnes âgées se développent :

Les robots de réhabilitation : fauteuils roulants, exosquelettes.

Les robots dits « sociaux » et « compagnons » susceptibles d'entrer en communication avec l'utilisateur pouvant fournir des services de la vie quotidienne notamment dans les déplacements, à la sécurité et/ou avoir un rôle de compagnon dans l'objectif de préserver l'autonomie, l'amélioration de la qualité de vie et le bien être des personnes.

Ils sont conçus pour interagir avec les humains et sont capables de réagir à des stimuli (tactile, kinesthésique, sensoriel, émotionnel, cognitif et socio-comportemental). Certains sont d'ailleurs appelés robots émotionnels car peuvent susciter des émotions positives (curiosité, tendresse, joie).

Exemple du robot Paro sous l'apparence d'un bébé phoque disponible en France.

Paro sous l'apparence d'un bébé phoque disponible en France.



Fig. 32 : **Robot Paro** (97)

Une étude pilote en institution utilisant le Paro a permis d'observer une augmentation des contacts visuels, verbaux et tactiles de personnes atteintes de troubles cognitivo-comportementaux avec le Paro et favoriserait plus les interactions entre les personnes entre elles et avec les thérapeutes que d'autres activités. Des effets positifs sur les troubles du comportement chez des personnes atteintes de démence à un stade sévère dont on a fait intervenir individuellement le Paro ont été mis en évidence qui se traduit par une augmentation des interactions verbales.

L'utilisation de ces robots est encadrée par la présence d'un facilitateur de prise en charge formé dans l'animation de groupes de discussion et des troubles de la MA, dans les fonctions du robots et des aspects pédagogiques et éthiques lié à la prise en charge. (65) (98) (99)

d.2. Les jeux vidéo

Les jeux vidéo peuvent être utilisés comme support d'intervention thérapeutique dans l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes des MAMA notamment dans l'approche non médicamenteuse en centres Alzheimer ou en institution.

Plusieurs études confirment les vertus des jeux vidéo pour les patients. En effet, il a été mis en lumière dans une étude canadienne, une amélioration de la mémoire et de l'attention chez les malades d'Alzheimer qui pratiquent un jeu-vidéo de manière régulière et encadrée.

Les imageries cérébrales ont révélé une évolution positive de certaines parties liées à l'attention visuelle et la mémoire comme le champ oculaire frontal droit et l'hippocampe.

Une autre étude a constaté que la pratique des jeux vidéo (jeux de pêche, boxe, course poursuite...) favoriserait l'interaction sociale et la confiance en l'autre.

En France, voici un exemple de jeu vidéo à visée thérapeutique qui a été développé pour les personnes atteintes de la MA à un stade léger : X-TORP. Il s'agit d'un jeu dans un sous-marin disponible en ligne, gratuitement, appartenant à une plateforme en ligne de jeux vidéo validés cliniquement, qui sont des Dispositifs Médicaux de type 1, disposant d'un marquage CE.

Ces outils numériques visent à stimuler la mémoire, l'attention, la concentration et la motricité, favoriser la motivation des malades à stades légers et ainsi que de prolonger les services de santé depuis l'hôpital, le cabinet médical jusqu'au domicile. (65) (100) (101)



Fig. 33 : **Jeux vidéo : X-TORP** (102)

B. Interventions médicamenteuses

1. Traitement des troubles psycho-comportementaux

Dans l'évolution des MAMA, le déficit progressif des capacités cognitives et sociales s'accompagne d'une perte d'autonomie ainsi que de troubles affectifs psychologiques et comportementaux qui concerne 80% des patients atteints de la MA. Ils se manifestent par des comportements, attitudes ou d'expressions dérangeants, perturbateurs ou dangereux pour la personne ou pour autrui et jugés par l'entourage. (aidants, proches, professionnels intervenant auprès du patient, autres patients, etc...).

Les différents types de symptômes sont :

les idées délirantes, les hallucinations, l'agitation/agressivité, la dépression/dysphonie, l'anxiété, l'exaltation de l'humeur/euphorie, la désinhibition, l'irritabilité/l'instabilité de l'humeur, le comportement moteur aberrant, les troubles du sommeil, l'apathie/indifférence, l'appétit/troubles de l'appétit.

Les professionnels concernés par la prise en charge de ces troubles sont tous les professionnels de santé ou médico-sociaux, ainsi que les aidants intervenant auprès des patients dans le lieu de vie. En cas de troubles sévères, des unités cognitivo-comportementales dans des établissements de soins de suite et de réadaptation peuvent être utilisées, ainsi que les unités d'hébergements renforcées.

a. Diagnostic de ces troubles

a.1. Evaluation structurée et personnalisée (1)

Cette démarche hiérarchisée consiste à apprécier le degré d'urgence, de dangerosité pour le patient ou autrui, d'interroger le patient et son entourage, et de l'examiner, de rechercher une cause somatique (rétention d'urine, infection, douleur aiguë, etc...) ou psychiatrique (crise d'anxiété sévère) à traiter en priorité, rechercher les facteurs iatrogènes à corriger. L'évaluation clinique est répétée à différents moments de la prise en charge.

Plusieurs outils permettent d'objectiver les troubles chroniques :

- Le **NPI ou INP** : est l'inventaire neuropsychiatrique qui répertorie les 12 symptômes les plus fréquents lors de la MA. Il va évaluer leur fréquence, leur sévérité et l'impact sur l'entourage. Il existe plusieurs dérivés de cet outil, le NPI-réduit (version plus courte de passation plus rapide), le NPI-ES (version destinée à l'équipe soignante en établissement). L'usage de cet outil peut être fait en ville ou en institution. (cf. Fig. 20 : **NeuroPsychiatric Inventory (NPI)**) (57)

- Le **CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)**, l'échelle d'agitation de Cohen-Mansfield qui évalue plus particulièrement les comportements tels que l'agressivité physique, les déambulations et les cris. (40) (50) (103)

ECHELLE DE COHEN-MANSFIELD (Etats d'Agitation)

Date :

Nom et prénom du résident :

Evaluateur:

		0	1	2	3	4	5	6	7
Agitation physique non agressive	01-Cherche à saisir								
	02-Déchire les affaires								
	03-Mange des produits non comestibles								
	04-Fait des avances sexuelles physiques								
	05-Déambule								
	06-Se déshabille, se rhabille								
	07-Attitudes répétitives								
	08-Essaie d'aller ailleurs								
	09-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								
TOTAL									

<p>Évaluation de chaque item sur les 7 jours précédents :</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 	<p>RESULTATS:</p> <p>Cette échelle (score maximal : 203) permet d'évaluer l'état d'agitation d'un patient âgé.</p> <p>L'intérêt est d'évaluer le patient sur une durée déterminée pour apprécier la mise en place d'un traitement ou des mesures adaptées à ses troubles du comportement.</p> <p>(Version française(Micas M, Ousset PJ, Vellas B.)</p>
---	---

Fig. 34 : Le **CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory)** ou **Echelle d'agitation de Cohen-Mansfield** (104)

a.2. Enquête étiologique

L'origine des troubles du comportement est multifactorielle, pouvant être liée à l'environnement et à l'entourage (facteur écologique), propre à la personne (somatiques, personnalité), propre à la maladie (neurobiologiques, cognitifs). Les facteurs peuvent interagir entre eux.

L'enquête va donc avoir pour objectif de rechercher les causes de ces troubles comportementaux :

Les causes somatiques : une douleur mal contrôlée, un fécalome, un globe vésical, une infection, identifiés à un examen somatique ou paraclinique et pouvant être à l'origine de confusion mentale, de conséquences psychologiques, cognitives et comportementales nombreuses.

Les causes psychiatriques : un épisode dépressif, anxieux actuel, une décompensation d'une maladie psychiatrique préexistante se manifestant par de l'agitation, une opposition, des troubles du sommeil, des cris, des déambulations etc...

La cause iatrogène : les PA sont souvent polymédicamentées. Il peut y avoir des interactions entre les médicaments pouvant être à l'origine de troubles psycho-comportementaux.

Le soignant interrogera le patient et son entourage sur l'existence :

- de facteurs déclenchants : de stress, de décompensation de l'état de vulnérabilité, notamment, des changements environnementaux, des situations de conflits.
- De facteurs prédisposants : les facteurs cognitifs (troubles de la mémoire, orientation, jugement...), les comorbidités somatiques (pathologies chroniques, douleur), les facteurs d'autonomie fonctionnelle (déficits sensoriels, handicaps physiques), les facteurs de personnalité (histoire de la vie du malade), les facteurs relationnels (soignants, et aidants, communication et empathie), les facteurs environnementaux (notamment en institution où les lieux sont imposés, à l'organisation de la journée).

a.3. Transmission des informations

L'ensemble des professionnels médicaux, paramédicaux et médico-sociaux doivent dans la mesure du possible recueillir et rassembler toutes les informations à l'écrit, concernant le patient pour faciliter la traçabilité et la transmission des informations anamnestiques et actuelles du patient dans la démarche diagnostique et le bilan pré-thérapeutique. On évite ainsi l'isolement des aidants et des professionnels face au troubles. Seules les informations utiles à la prise en charge ou à la continuité des soins dans l'intérêt du malade doivent être transmises.

A domicile, le cahier de liaison correspond à ce recueil d'informations écrites sur le comportement du patient, ses plaintes et sur les événements passés. Il reste à la disposition des aidants et des professionnels habilités à y apporter les éléments utiles à sa prise en charge.

En EHPAD, le dossier du résident comporte les antécédents somatiques et psychiatriques du patients, son parcours de soins depuis le diagnostic de la MA. Il comporte également les troubles psycho-comportementaux rencontrés dans le cadre de la MA.

Le médecin traitant à domicile, le médecin ou le soignant référant de l'EHPAD reste le coordonnateur de la prise en charge du malade. (103) (105)

b. Intervention thérapeutique

En première intention, ce sont les **techniques de soins (attitudes de communication, ou de soins)** appropriées aux troubles du comportement qui sont mis en place pour prévenir le déclenchement ou la majoration des troubles et d'éviter le recours aux traitements médicamenteux.

Les attitudes de communications données telles que : le fait de ne pas hausser la voix, d'éviter de transmettre plusieurs messages à la fois.

Les attitudes de soins données telles que : Installer une routine adaptée aux habitudes du malade, ou simplifier le quotidien au fur et à mesure de l'évolution de la maladie.

Les **interventions non pharmacologiques** font partis de la prise en charge des troubles cognitifs dans le cadre d'une prise en charge globale de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. (Partie du chapitre développée dans les interventions non médicamenteuse de la MA). Dans les troubles de comportements perturbateurs, au vu des difficultés méthodologiques de mise en place, ces interventions sont rares. Ce sont les **interventions médicamenteuses** qui vont être mis en place.

Seulement, ils ne doivent être instauré que si les symptômes sont d'origine iatrogène ou somatique. L'usage des psychotropes est recommandé le plus souvent hors AMM, en synergie avec les techniques de soins. Il faudra cependant que le spécialiste (psychiatre, neurologue, gériatre, psychologue) respecte un certain nombre de règles de prescriptions.

L'administration des médicaments psychotropes doit rester prudente, car le patient Alzheimer est un patient qui déambule très souvent, et sous hypnotique ou anxiolytique sédatif, le risque de chute est élevé. De plus, les personnes âgées polymédiquées ont un risque d'iatrogénie médicamenteuse élevé avec, par exemple, une augmentation de sédation, de confusion mentale.

b.1. Les antidépresseurs

Il est recommandé d'utiliser un antidépresseur sans effets anticholinergiques dans les épisodes dépressifs se traduisant par : une instabilité émotionnelle, une anxiété, une impulsivité, une agitation ou des idées délirantes, signes qui correspondent à un syndrome dépressif modéré à sévère.

Les ISRS (Inhibiteurs sélectifs de la recapture en sérotonine) tels que la Fluoxétine (PROZAC®), Paroxétine (DEROXAT®), Sertraline (ZOLOFT®), Citalopram (SEROPRAM®), Escitalopram (SEROPLEX®) ou encore le Moclobémide (MOCLOMIDE®), les inhibiteur sélectif des monoamines oxydases de type A, peuvent être prescrits. Ces antidépresseurs sont utilisés en monothérapie, il est recommandé d'éviter ou de limiter les coprescriptions.

Les autres classes d'antidépresseurs notamment les antidépresseurs tricycliques sont à éviter du fait de leur activité anticholinergique qui pourrait aggraver les troubles cognitifs.

b.2. Les anxiolytiques

La prescription des anxiolytiques est limitée aux situations de crise pour une courte durée après avoir éliminé les autres causes (iatrogène, somatique, psychiatrique). Ce sont les Benzodiazépines à demi-vie courte qui sont à privilégier comme le Lorazépam (TEMESTA®), Oxazépam (SERESTA®) et Alprazolam (XANAX®), même s'ils présentent des risques à prendre en compte : sédation, agitation paradoxale, accentuation des troubles mnésiques, chute, de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal. L'arrêt du traitement doit donc être progressif.

Les anxiolytiques de type antihistaminiques tel que l'Hydroxyzine (ATARAX®) ne sont pas recommandés du fait de leur effet anticholinergique.

En cas d'anxiété chronique, seuls les ISRS sont préconisés.

b.3. Les hypnotiques

Concernant les troubles du sommeil, la prescription d'hypnotique n'est à mettre en place que si les mesures comportementales ou d'hygiène de vie mis en place en première intention ont échoué.

Leur usage sera donc de courte durée et les molécules à durée d'action courte seront utilisées comme le zolpidem (STILNOX®) et le zopiclone (IMOVANE®).

Il y a tout de même des effets indésirables à surveiller tels que des hallucinations diurnes qui peuvent survenir avec ces molécules.

b.4. Les antipsychotiques

L'usage des antipsychotiques est déconseillé chez les personnes atteintes de la MAMA car ils exposent à un risque élevé de décès et d'accidents vasculaires cérébraux. Les effets indésirables sont nombreux tels que le syndrome extrapyramidal, la sédation diurne augmentant le risque de chute, les troubles du rythme, des effets anticholinergiques pour certains.

Cependant, on y aura recours dans certains cas notamment en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable et après échec des autres mesures non médicamenteuses ou en situation d'urgence, de danger pour le patient lui-même ou pour autrui.

Dans ces cas, une évaluation drastique de la balance bénéfices/ risques du traitement et des règles seront mises en place du fait des nombreux effets indésirables.

Les molécules seront prescrites pour une durée très limitée et à faible posologie :

- Risperidone (RISPERDAL®) est la seule molécule à avoir une AMM pour le traitement des troubles graves du comportement dans la MA. La posologie initiale est de 0,25 mg par jour avec une augmentation progressive par palier de 0,25 mg jusqu'à 1mg par jour, pour une durée de 6 semaines maximum. Il faudra un délai de 2 jours minimum entre deux adaptations. Les effets indésirables cités précédemment sont présents mais avec un risque d'apparition moins élevé, un suivi régulier pendant le traitement devra être mis en place.
- Olanzapine (ZYPREXA®) à une posologie de 2,5 à 5 mg par jour sera utilisé hors AMM, mais avec un effet sédatif augmenté.

b.5. Stratégie pharmacologique

La stratégie de traitement psychotrope sera effectuée selon l'appréciation du médecin prescripteur qui sera fait au cas par cas en fonction de l'état du patient et n'y recourir qu'après une démarche diagnostique et un échec des interventions non médicamenteuses. On évalue régulièrement la poursuite de tout traitement psychotrope prescrit.

Si le patient est en crise avec agitation et agressivité :

- De nature anxieuse, on va recourir aux benzodiazépines à demi-vie courte (Lorazépam, Oxazépam, Alprazolam) per os ou en IM selon la compliance du patient.
- De nature psychotique : le choix sera en fonction de l'intensité du trouble par des Antipsychotiques atypiques (Tiapride, Olanzapine, Halopéridol) en gouttes, en IM ou en forme velotab.

Si le patient est agité avec des signes psychotiques : Les antipsychotiques atypiques à demi-vie courte (Rispéridone, Olanzapine hors AMM) et dans les cas de démences parkinsoniennes, la clozapine.

Si le patient est agité avec irritabilité : Les antidépresseurs sans effets anticholinergique : ISRS (Sertraline, Citalopram, Escitalopram) ou IRSNA (Mirtazapine, Miansérine).

Si le patient est agité nocturne : les hypnotiques à durée d'action courte (Zolpidem, Zopiclone) et les antidépresseurs sédatifs (Mirtazapine, Miansérine) seront à utiliser et à réévaluer régulièrement. (1) (106) (107) (108)

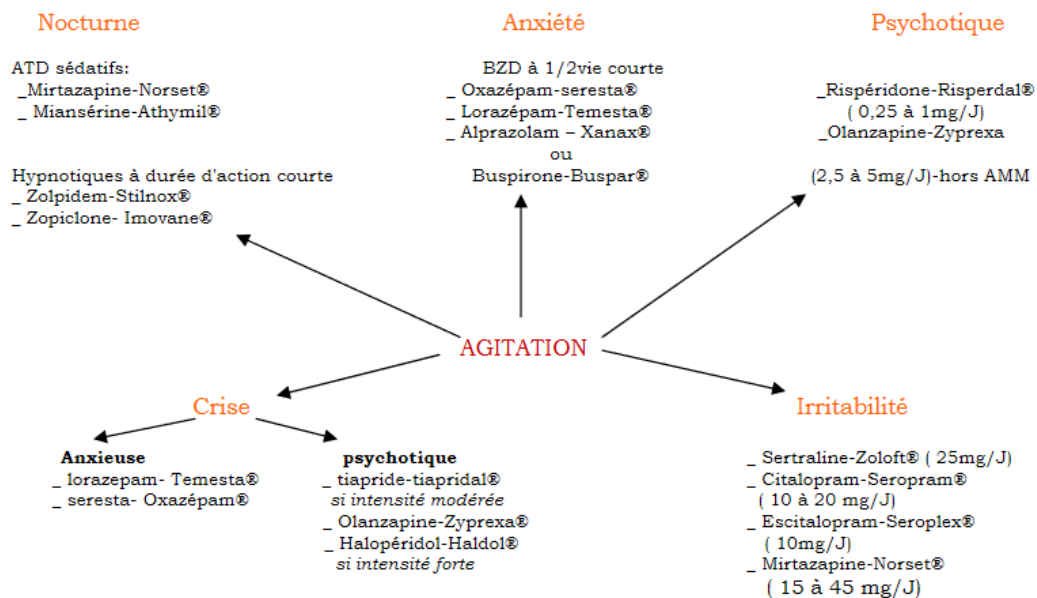


Fig. 35 : Prise en charge des troubles psycho-comportementaux du sujet âgé (107)

c. Les mesures de derniers recours

En cas d'échec des mesures environnementales, relationnelles et pharmacologiques et lorsqu'un danger élevé existe à très court terme, des mesures de contention physique peuvent être prescrites exceptionnellement et uniquement réalisée par des équipes maîtrisant les conditions de mise en œuvre et plutôt en hospitalisation ou en institution.

Il est recommandé d'hospitaliser le patient quand les troubles constatés ne peuvent pas être pris en charge de manière sécurisante rapidement dans le milieu où se trouve le malade notamment si son état clinico-comportemental menace son pronostic vital ou fonctionnel, s'il devient dangereux pour lui-même et/ou son entourage proche, si les modifications de traitement nécessitent une surveillance médicalisée rapprochée ou si la prise en charge à domicile n'est pas possible.

La décision d'institutionnaliser le malade est souvent prise quand l'aidant principal ne peut plus faire face à l'accompagnement à domicile du malade en raison de la lourdeur des soins, de la surveillance ou des troubles du comportement, malgré l'accompagnement des professionnels ou la mise en place d'un accueil de jour.

Le transfert en institution est recommandé et préparé à l'avance avec le patient et son entourage sans attendre une situation d'urgence ou un épuisement de l'aidant, dans l'optique de procurer un environnement de vie et de soins adapté à sa perte d'autonomie, rassurant et sécurisant pour lui et son entourage. Un séjour de répit de quelques semaines peut faire la transition entre le domicile et la structure de long séjour. (103) (105)

2. Thérapeutique spécifique, un intérêt médical insuffisant

Après une nouvelle réévaluation en 2016, la HAS estime que l'intérêt des médicaments de la MA est extrêmement limité et qu'ils ne modifient pas clairement l'évolution de la maladie. Pour la HAS, ces médicaments n'ont plus la place dans la stratégie thérapeutique : de ce fait, ils ne sont plus remboursés depuis le 1^{er} Aout 2018.

L'intérêt de prescrire ces médicaments fait toujours l'objet de controverses dans la communauté médicale. Certains spécialistes et des associations critiquent la décision prise par la HAS, s'appuyant sur des effets visibles non négligeables des traitements. Par opposition, d'autres prescripteurs pointent les effets indésirables et le risque d'interactions médicamenteuses chez les PA, souvent polymédiqués.

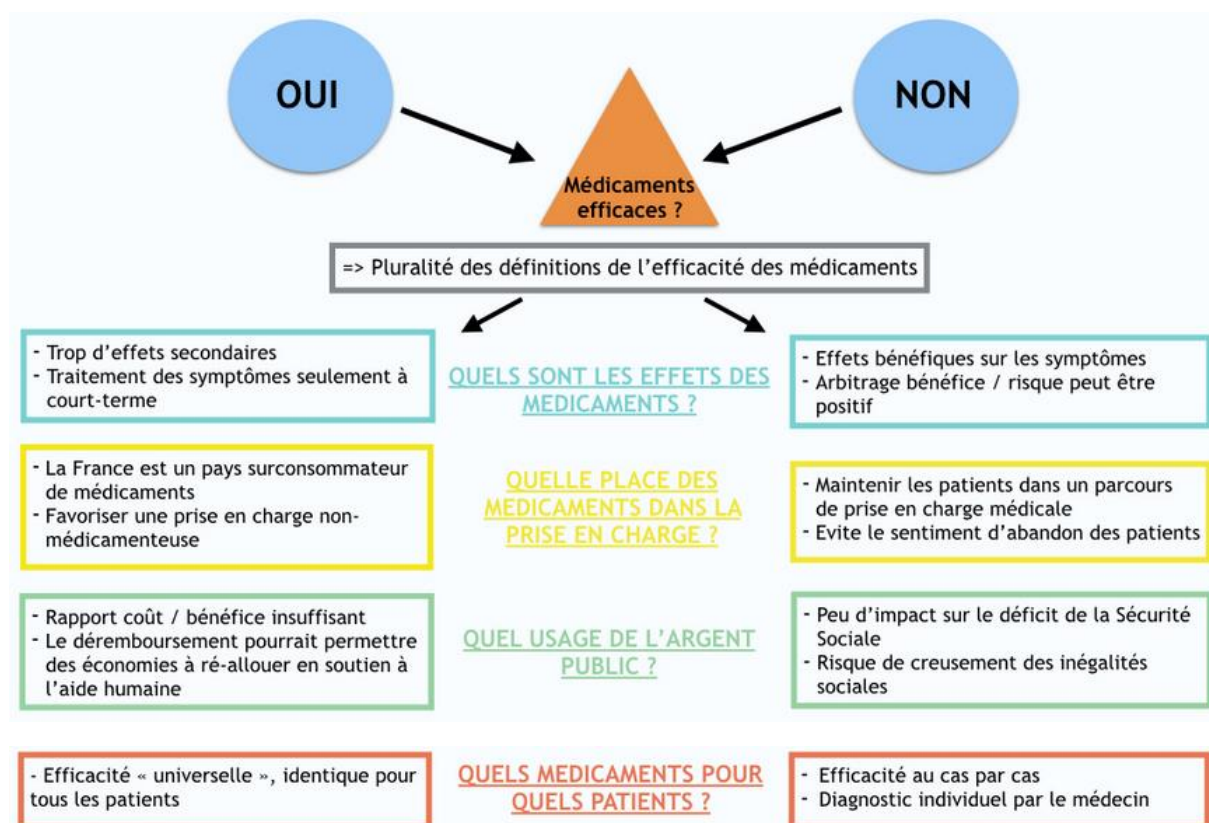


Fig. 36 : Controverses des médicaments symptomatiques spécifiques de la MA (109)

Il existe deux familles de médicaments spécifiques de la MA, qui n'agissent pas sur les mécanismes physiopathologiques tels que le blocage de production du peptide beta amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau. Les recherches se sont portées vers le mécanisme de l'atteinte du système cholinergique, les autres n'ayant pas eu de résultats significatifs.

Ces médicaments anticholinergiques ont montré une efficacité relative sur certains symptômes cognitifs et non cognitifs, pendant une durée assez courte (six mois dans la majorité des études cliniques) et sur environ un tiers des patients. (110) (111) (112)

Les deux familles de médicaments mises sur le marché sont :

- les inhibiteurs de cholinestérase qui comptent trois molécules
- Un antagoniste des récepteurs NMDA ou ant glutamate

a. Les inhibiteurs de la cholinestérase

Les molécules Donépézil, Galantamine, et Rivastigmine inhibent le fonctionnement d'une enzyme, l'acétylcholinestérase, la cholinestérase prédominante dans le cerveau responsable de la dégradation de l'acétylcholine (en choline et en acide acétique) dont le déficit est présent dans la MA.

Les 3 molécules sont indiquées pour le traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. En effet, pour que le traitement fonctionne correctement, il est nécessaire d'avoir des neurones pré-synaptiques encore fonctionnels pour synthétiser de l'acétylcholine. L'efficacité des 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.

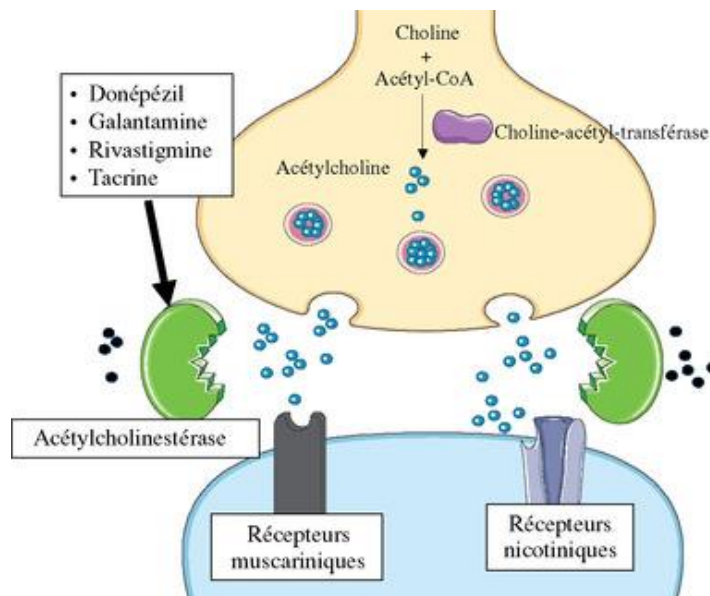


Fig. 37 : Synapse cholinergique et Mécanisme d'action des inhibiteurs de cholinestérases (113)

a.1. ARICEPT® : Donépézil

**Mécanisme d'action et posologie :*

Donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase. Il est présenté sous forme de comprimé orodispersible ou de comprimé pelliculé et dosé à 5 et 10 mg. Le traitement est instauré à 5 mg par jour en prise unique à prendre de préférence le soir avant le coucher et sera maintenue pendant au moins un mois au moment où l'état d'équilibre est atteint. En fonction des résultats de l'évaluation des réponses cliniques, une augmentation à 10 mg/jour en une prise pourra être faite.

Le traitement est poursuivi tant que le bénéfice existe pour le patient selon l'avis et la surveillance du spécialiste prescripteur.

En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique, une adaptation posologique doit être instauré en fonction de la tolérance au produit.

**Les effets indésirables :*

Les effets indésirables rencontrés les plus fréquents : la diarrhée, des nausées, des céphalées et de la fatigue (>1/10). Des troubles de type : hallucinations, agressivité ou de vertige, des prurits, des troubles digestifs, de l'incontinence urinaire et de l'anorexie ont été rapportés.

Des effets plus rares : bradycardie, convulsions, ulcères gastroduodénaux (chez les patients avec des antécédents d'ulcère ou sous AINS), une augmentation légère du taux de créatine kinase musculaire, symptômes extrapyramidaux, bloc auriculo-ventriculaire ou sino-auriculaire, ou encore atteinte hépatique.

Les signes d'un surdosage observés : des crises cholinergiques avec des nausées importantes, vomissements, salivation, transpiration, bradycardie, hypotension, dépression respiratoire, convulsions et faiblesse musculaire. Le décès peut survenir par atteinte des muscles respiratoires.

La prise en charge du patient se fait par un traitement symptomatique, voire par un antidote anticholinergique tel que l'atropine.

**Les contre-indications :* La seule contre-indication est l'hypersensibilité au Donépézil ou à l'un des excipients.

a.2. REMINYL® : Galantamine

**Mécanisme d'action et posologie :*

Galantamine est un alcaloïde tertiaire, inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase et potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiques, en se liant à un site allostérique du récepteur. Ceci entraîne une augmentation de l'activité du système cholinergique. Il se présente sous forme gélules à libération prolongée, dosée à 8, 16, 24 mg. Il n'existe qu'une forme de la spécialité référente : REMINYL® actuellement sur le marché en solution buvable dosée à 4mg/ml.

La posologie initiale est de 8mg/jour pendant au moins 4 semaines. La forme gélule LP est prise en entier, le matin avec de la nourriture de préférence. La forme en solution buvable doit être administrer par voie orale, deux fois par jour, de préférence avec le petit déjeuner et le diner.

La tolérance et la posologie doivent être réévaluées à intervalles réguliers, dans les 3 mois suivant le début du traitement de préférence en fonction du bénéfice clinique. Le traitement est poursuivi tant que le bénéfice est favorable, et que la tolérance au traitement est conservée.

La posologie d'entretien initiale est de 16 mg/jour pendant au moins 4 semaines. Une augmentation jusqu'à la posologie d'entretien de 24 mg/jour sera envisagée en fonction du bénéfice clinique et de la tolérance. Il n'y a pas d'effet rebond à l'arrêt brusque du traitement.

Pour le passage d'une forme en solution buvable 1 prise par jour, la dernière prise se fait le soir à la forme LP, 1 prise par jour le lendemain matin.

**Les effets indésirables :*

Les effets indésirables de la Galantamine sont : les nausées, les vomissements, les douleurs abdominales, les dyspepsies, diarrhée, diminution de l'appétit, anorexie, céphalées, vertiges, somnolence, le risque élevé de chutes, hallucinations, bradycardie, spasmes musculaires et hypertension. Chez certains patients, une dysgueusie, des troubles de la vision et des acouphènes.

Des précautions sont à prendre en cas de troubles cardiaques à cause des effets vagotoniques, en cas d'ulcères gastroduodénaux ou sous AINS, chez les asthmatiques sévères ou présentant une BPCO et lors d'une anesthésie avec des analogues de la succinylcholine.

Les signes de surdosage sont les suivants : des nausées sévères, vomissements, crampes gastro-intestinales, salivation, larmoiement, pertes urinaires, défécation, sudation, bradycardie, hypotension, collapsus, convulsions, faiblesse musculaire, fasciculations.

Une faiblesse musculaire croissante avec une hypersécrétion trachéale et un bronchospasme peuvent conduire à une atteinte des voies aériennes et jouer sur le pronostic vital.

**Les contre-indications :*

On évite l'association de Galantamine en cas d'hypersensibilités à l'un des composants, insuffisance hépatique et/ou rénale sévère. Chez l'insuffisant rénal ou hépatique léger, une adaptation posologique n'est pas nécessaire, mais chez l'insuffisant hépatique modéré la posologie initiale sera de 4 mg/jour et la posologie d'entretien n'excédera pas 16 mg/jour.

a.3. EXELON® : Rivastigmine

**Mécanisme d'action et posologie :*

Rivastigmine est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate, et facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel. Il existe sous forme de gélules à 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg, 6 mg, sous forme de flacons de solution buvable à 2 mg/ml et de dispositif transdermique à 4,6 mg/24h et à 9,5 mg/24h.

La dose initiale est de 1,5 mg, deux fois par jour. Une augmentation progressive par paliers toutes les deux semaines à 3 mg puis dans les mêmes conditions à 4,5 mg jusqu'à 6 mg, deux fois par jour, sous réserve d'une tolérance satisfaisante.

La dose d'entretien efficace est de 3 à 6 mg, deux fois par jour. Le bénéfice clinique est réévalué régulièrement.

L'arrêt du traitement est envisagé s'il n'y a pas de bénéfice thérapeutique. Si le traitement est interrompu pendant plus de trois jours, il devra être repris à 1,5 mg deux fois par jour.

L'ajustement des posologies en fonction de la tolérance individuelle doit être étroitement suivi en cas d'insuffisance rénale et hépatique quel qu'en soit le stade ainsi que les patients pesant moins de 50 kg qui peuvent présenter d'avantage d'effets indésirables.

**Les effets indésirables :*

Concernant la Rivastigmine, les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées, des vomissements et diarrhées à l'instauration du traitement et la perte de poids retrouvés plus souvent chez la femme que chez l'homme.

Les autres effets secondaires sont les vertiges, la fatigue, la somnolence, des dyspepsies et les douleurs abdominales, une hypersudation. Plus rarement, des convulsions, les ulcères gastroduodénaux, des hallucinations, une arythmie ou de l'hypertension.

Ces effets sont moins observés chez les patients sous dispositifs transdermiques, on peut cependant observer des irritations cutanées.

Les signes de surdosage observés sont : les nausées, les vomissements, hypertension ou hallucinations, une bradycardie ou une syncope mais la plupart des cas de surdosage sont asymptomatiques. Dans les cas asymptomatiques, on suspend l'administration pendant les 24h suivantes. S'ils sont symptomatiques, un traitement antiémétique et symptomatique est utilisé. Le recours à l'atropine peut être envisagé en cas de surdosage massif.

**Les contre-indications :*

On contre indique son utilisation en cas d'hypersensibilité à la substance active ou en cas de dermatite allergique de contact avec le dispositif transdermique.

b. Les antagonistes des récepteurs NMDA :

EBIXA® : Mémantine

Cette molécule est indiquée dans le traitement des patients adultes atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

**Mécanisme d'action et posologie :*

La Mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets des taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

En effet, il est démontré que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique au niveau des récepteurs NMDA contribue au développement de symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

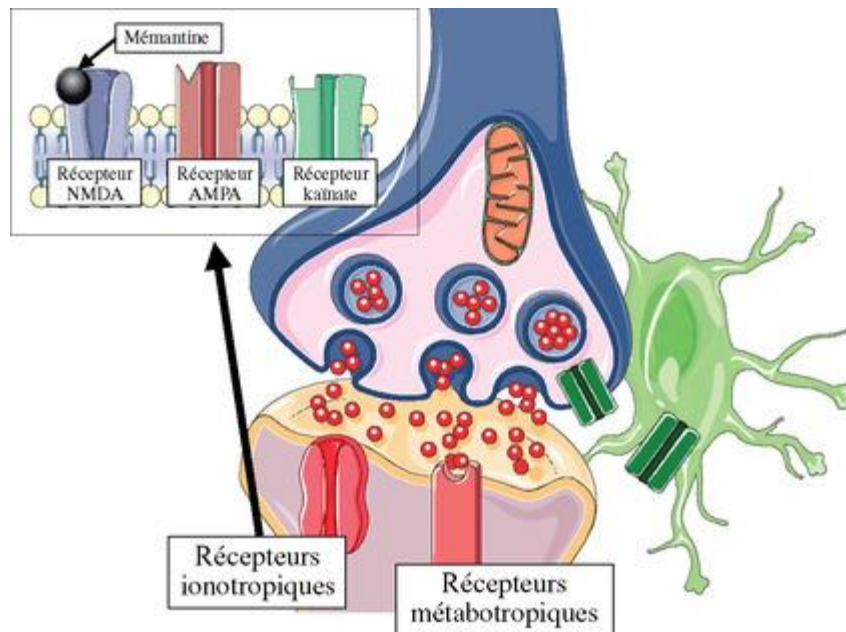


Fig. 38 : Une synapse glutamatergique et mode d'action de la Mémantine (114)

Il se présente sous forme de comprimés dosés à 10 ou 20 mg, et en solution buvable à 5mg/pression correspondant à 0,5 ml.

La mise en place du traitement est faite progressivement et commence à 5 mg soit un demi comprimé de 10 mg ou 1 pression de solution buvable par jour pendant une semaine. Ensuite on augmentera de 5 mg par jour par palier d'une semaine jusqu'à atteindre la dose d'entretien de 20 mg par jour. Chaque dose est à prendre en une seule prise à la même heure chaque jour, pendant ou en dehors des repas.

En cas d'insuffisance rénale modérée à sévère, la dose d'entretien ne devra pas excéder 10 mg. En revanche l'adaptation posologique n'est pas nécessaire en cas d'insuffisance rénale ou hépatique légère à modérée.

**Les effets indésirables :*

Sous Mémantine, les effets d'intensité légère à modérée observés sont : des vertiges, des céphalées, de la constipation, somnolence, hypertension et dyspnée.

Des signes de surdosage dit symptomatiques n'ont été observés qu'à de très fortes doses accidentelles tels que : de la fatigue, diarrhée, des signes de confusion, vertiges, hallucinations, troubles de la marche. Le traitement de ces accidents est symptomatique car il n'existe pas d'antidote.

**Les contre-indications :*

La seule contre-indication existante est l'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients composant l'EBIXA®. (115)(116)

c. Stratégie thérapeutique

Pour la HAS, les médicaments dits spécifiques de la maladie d'Alzheimer commercialisés depuis plus de 15 ans, n'ont plus de place dans la stratégie thérapeutique : de fait, ils ne sont plus remboursés depuis le 1^{er} Aout 2018. Cependant, ils restent sur le marché et sont parfois encore prescrits par des spécialistes, neurologues et gériatre.

L'instauration du traitement par ces médicaments est donc optionnelle et est laissée à l'appréciation du médecin prescripteur. (117)

Il sera proposé en fonction du stade de la maladie qui est évalué par le **MMSE** :

Au stade léger (MMSE > 20) : un inhibiteur de la cholinestérase

Au stade modéré (10 < MMSE < 20) : un inhibiteur de la cholinestérase ou un antiglutamate

Au stade sévère (MMSE < 10) : un antiglutamate

Il est recommandé avant la prescription d'un inhibiteur de la cholinestérase de faire un ECG chez les patients ayant des antécédents cardiaques, bradycardes ou sous traitement bradycardisant.

Une évaluation de la tolérance et un ajustement posologique sont à effectuer à 1 mois de traitement. Une substitution est possible d'un inhibiteur de la cholinestérase par un autre dans les formes légères à modérément sévères ou par un antiglutamate dans les formes modérées à sévères par le médecin prescripteur ou le médecin traitant qui assure le suivi du patient.

Le rapport bénéfice/risque du traitement est réévalué régulièrement pour définir la poursuite ou non du traitement.

L'arrêt du traitement tient compte de l'ensemble du contexte, lorsque l'interaction avec le patient n'est plus évidente. (106) (108) (118)

C. Le rôle de l'aidant dans la prise en charge

L'aidant est « une personne qui vient en aide de manière régulière, à titre non professionnel pour accomplir une partie ou la totalité des actes de la vie quotidienne d'une personne âgée en perte d'autonomie » selon la définition de la loi reconnaissant l'action du proche aidant. Lui-même peut être le conjoint, le partenaire ou concubin, un parent, un allié ou une personne résidant avec la personne dans le besoin et entretenant des liens étroits et stables. (119) (120)

Pour une personne atteinte de la MA, la qualité de son évolution, de son suivi médical et de sa qualité de vie va dépendre de l'entourage et plus particulièrement de l'aidant principal.

L'aidant permet en effet à la personne malade de rester à son domicile, il devra remplacer progressivement le patient dans les activités qu'il ne peut plus assurer (budget, jardin, repas), prendre en charge les soins, apporter son aide à la vie quotidienne de son proche (toilette, habillage, hygiène, adapter l'alimentation), veiller à sa sécurité (aménagement du domicile, déplacements, contrôle des issues), respecter les rythmes (veille-sommeil, entretien des repères temporels), maintenir la communication (établir le contact physique, lui parler de manière apaisée), améliorer la relation (observer les comportements et les demandes non verbales)...

L'implication de l'aidant est, dans la progression de la maladie d'Alzheimer, de plus en plus importante. Il consacre en moyenne plus de 60 heures par semaine à cette tâche puisque la dépendance demande une aide et une surveillance constante, jour et nuit 7 jours sur 7. Il doit également s'adapter à l'évolution de la maladie d'Alzheimer de plus en plus complexe, aux changements incessants des malades et s'accompagnant de troubles psycho-comportementaux.

C'est pourquoi les aidants sont exposés à des problèmes de santé physiques ou psychologiques se traduisant par un très fort stress, qui peut se prolonger et contribuer à l'apparition d'une dépression, des troubles du sommeil, des maladies cardio-vasculaires ou à l'affaiblissement du système immunitaire.

En connaissance de ces risques, ils doivent bénéficier d'un soutien particulier et d'une prise en charge adaptée. Les mesures d'aides qui sont mises en place dans toutes les étapes du suivi du malade pour soutenir les aidants sont : (121) (122)

Au sein de milieux associatifs telle que l'Association France Alzheimer et Maladies apparentées

- La formation gratuite des aidants non professionnels préconisée en début de parcours juste après le diagnostic posé de la MA, qui se déroule jusqu'à 6 séances afin d'apporter les informations sur les spécificités de la maladie, les aides disponibles localement, les attitudes à adopter, la communication. Cette formation est proposée et animée par des bénévoles et des psychologues.
- La mise à disposition au sein de cette même association, de **cafés mémoires** pour permettre d'échanger sur la maladie dans un espace banalisé, proposé aux couples aidants-aidés, en amont d'un accompagnement régulier.
- Des groupe de paroles destinés aux aidants qui peuvent être complémentaires aux formations des aidants.
- La mise en place de la **HALTE RELAIS®** destinée aux familles et à leurs proches malades, vivant à leur domicile, conçue en particulier pour les familles qui éprouvent des difficultés à se séparer de leur proche malade et qui recherchent à partager avec lui des activités adaptées.
- Les **Séjours Vacances-Répît Alzheimer®**, les structures de répît, les accueils de jours de proximité permettent également de soulager les aidants quand ils sont adaptés à leurs besoins.

De nombreuses réunions d'informations et d'aide aux aidants sont organisées dans des structures médico-sociales et les associations de patients.

Il est également proposé et recommandé une consultation annuelle dédiée à l'état de santé de l'aidant dans l'objectif de prévenir, repérer et prendre en charge les effets délétères sur sa santé, effectuée par le médecin généraliste de l'aidant et qui complète l'évaluation médicale dans le suivi biannuelle du patient atteints des MAMA.

Le suivi médical des aidants accompagne les différentes étapes de la maladie : l'annonce, la prise en charge au domicile, l'entrée en institution, la fin de vie, la période de deuil si nécessaire.

D'autres interventions peuvent être proposées comme le soutien d'une psychothérapie individuelle ou familiale en accueil de jour, par les réseaux.

Une prise en charge diversifiée, prolongée est à privilégier. (119)

D. La place du pharmacien d'officine dans le parcours de soin

Du fait de l'approche majoritaire non médicamenteuse de la stratégie de traitement des MAMA, le rôle du pharmacien d'officine semble obsolète du fait de son exercice de spécialiste du médicament. Bien au contraire, le pharmacien a un rôle majeur dans le parcours de soin du malade et de son entourage.

Le pharmacien d'officine est le professionnel de santé de proximité en première ligne, qui a la connaissance de ses patients, notamment les personnes âgées et qui a la capacité de repérer les signes précoces des MAMA. En effet, il peut déterminer, à force de rencontres avec le patient, les changements de comportement, de vocabulaire du patient, les éventuelles problèmes de cognition tout en connaissant les possibles risques d'isolement du sujet âgé. Le pharmacien va de ce fait, prendre les mesures afin d'aider le patient.

1. Conseiller, soutenir, accompagner le patient et l'aidant

Les mesures générales que peut effectuer le pharmacien afin d'aider le patient et l'aidant :

- Alerter l'entourage sur la pathologie et, éventuellement alerter le médecin de famille s'il n'est pas informé des premiers symptômes détectés chez le patient.
- Rediriger le patient vers des ressources appropriées pour obtenir un diagnostic, des services sociaux adaptés.
- Être disponible et à l'écoute des craintes émanant des personnes atteintes de la MA.
- Encourager le patient à exprimer ses inquiétudes, doutes et difficultés en lien avec la maladie, son traitement.
- Donner des conseils d'éducation thérapeutique en aidant à la compréhension de la pathologie, à reconnaître les symptômes et des traitements au malade et le plus souvent aux aidants familiaux.
- Ecouter les plaintes somatiques et psychiques des aidants familiaux et prendre des nouvelles régulières les concernant, valoriser les efforts réalisés par l'aidant.
- De conseiller, suggérer de la mise en place des aides à domicile, de se rapprocher des services sociaux (CLIC, CCAS ...) et d'orienter vers des associations de famille ou de personnes atteintes des MAMA.

Les conseils délivrés par le pharmacien seront personnalisés pour préserver le plus longtemps l'autonomie du patient et d'orienter l'aidant à tous les stades de la maladie.

a. Les conseils à apporter

- **Concernant les symptômes de la MA :**

Les troubles cognitifs de la MA même au stade précoce peuvent être à l'origine de difficultés de communication avec l'entourage. Le pharmacien conseillera le malade et son aidant à s'orienter vers un praticien spécialiste de la communication : l'orthophoniste.

Les conseils que le pharmacien pourra éventuellement apporter pour simplifier le dialogue seront : (123)

- **de capter l'attention du malade** en se plaçant face à lui en n'hésitant pas à le regarder dans les yeux et lui touchant le bras pour le mettre en confiance.
- **de guider la conversation** en trouvant le bon sujet pour permettre au malade d'entamer le dialogue.
- **d'utiliser un langage simple en s'adaptant au niveau de compréhension.**

- **de bien formuler les questions en favorisant l'utilisation de questions fermées.**
- **d'être patient**, en lui laissant le temps de s'exprimer, ne pas insister en cas d'incompréhension mais plutôt compléter ses fins de phrases.
- **de joindre le geste à la parole** par des mimes, des intonations de voix, par une répétition plus lente.
- **d'être attentive à l'ambiance affective**, en le mettant en confiance avec un proche calme et bienveillant.
- **de s'adapter à son humeur.**
- **d'écouter son proche**, lui parler de la maladie, du ressenti, des difficultés éprouvées.

Des « stratégies de compensation » peuvent être conseillés pour les troubles mnésiques et faciliter la vie du malade et des aidants comme :

- Demander à son proche aidant la préparation de traitement à l'aide d'un pilulier
- Utiliser un agenda à garder sur soi pour y noter : les numéros importants de services d'urgence et le sien, le nom, adresse et numéro des proches, une liste de tâches à faire, ses rendez-vous, toute idée ou pensée à se rappeler...
- Noter ses idées avant de téléphoner
- Utiliser un calendrier pour se rappeler des dates d'événements importants
- Etiqueter si nécessaire les armoires à l'aide de mots, d'images : linge de lit, slips, autres vêtements
- Utiliser un aide-mémoire pour se rappeler d'éteindre les appareils électriques, préférer des appareils munis d'un dispositif d'arrêt automatique, installer un détecteur de fumée.

- **Concernant les troubles psycho-comportementaux :**
Notamment l'anognosie, l'apathie, l'agressivité, la désinhibition retrouvés dans la MA.

En plus d'orienter le malade et l'aidant vers son médecin traitant, un spécialiste (psychiatre, psychologue) si ça n'est pas encore fait, le pharmacien va conseiller l'aidant pour le suivi au quotidien.

En cas d'**anosognosie**, un symptôme se manifestant chez le malade, l'aidant devra veiller à rester calme, patient et très attentif à son proche, sans rentrer dans son jeu, en restant ferme et en refusant tout ce qui peut être dangereux pour lui.

En cas d'**apathie**, le pharmacien rappellera à l'aidant que c'est la maladie qui est responsable du signe du désintérêt du malade. L'aidant pourra proposer l'aide au malade pour une tâche simple dans la mesure de ses capacités, évitera toutes sources de frustration en ne lui faisant pas remarquer ses échecs, l'incitera à faire ce qui l'aime sans le forcer, l'encouragera dans ses choix. Il fera la distinction entre l'apathie et la dépression, il demandera l'appui d'un spécialiste. (124)

En cas d'**agressivité**, un symptôme variable d'un individu à l'autre ; l'aidant pourra identifier les phases de déroulement en le notant dans un carnet ainsi que les causes. Il gardera à l'esprit que l'agressivité n'est pas dirigée contre lui-même et l'entourage. Il lui montrera qu'il a compris son état émotionnel pour l'apaiser, l'isolera pour se calmer seul, lui fera changer d'environnement si l'agressivité vient de l'extérieur. Il ne faudra pas essayer de le raisonner, l'effet sera inverse à ce qui est attendu. Pour éviter une transformation en violence corporelle, l'aidant devra éviter les contacts physiques.

Il faudra également que l'aidant garde son calme et sourire pour permettre l'apaisement. (125) (126)

En cas de **désinhibition**, les conseils pour y faire face seront de faire diversion par une activité de substitution (écouter de la musique), identifier la cause du comportement, donner des repères, expliquer son attitude à l'entourage (l'incompréhension de la maladie pourrait provoquer l'isolement du malade). (127) (128)

- **Concernant le problème d'incontinence urinaire :**

Les conseils pratiques du pharmacien seront de

- dédramatiser la situation si un accident arrive, éviter toute culpabilité.
- Il faudra respecter son intimité corporelle autant que possible dans un lieu approprié.
- Essayer de réduire le liquide ingéré juste avant le coucher et habituer la personne à aller aux toilettes à heure fixe.
- Assurer un accès facilité aux toilettes et identifier clairement par une couleur ou une indication.

b. Les dispositifs d'aides

Le pharmacien pourra orienter l'aidant et la patient malade dans leur recherche et informer des différents dispositifs existants qui sont nombreux et qui peuvent prendre le relais tels que :

b.1. Les points d'informations locaux

Il existe deux structures en mesure de fournir des informations utiles dans cadre de la vie quotidienne des personnes âgées au sujet des aides financières, de l'organisation du maintien à domicile, de la vie sociale, relationnelle et des mesures de protection. (129) (130)

- **Les Centres Locaux d'Information et de Coordination (CLICS)** sont des espaces d'accueil, d'écoute et d'information destinés aux personnes âgées, à leurs familles et aux professionnels de la gérontologie et du maintien à domicile. Ils assurent un accueil personnalisé gratuit et confidentiel. Certains assurent le suivi des plans d'aide, en lien avec les différents intervenants. Ils mettent également en place des actions de prévention et de soutien pour les personnes en perte d'autonomie et organisent des conférences et des forums.
- **Les Centres Communaux d'Action Sociale (CCAS)** qui ont la charge de l'action sociale dans les communes ou les mairies en cas d'absence de CCAS.

Le **conseil départemental** a pour rôle de donner de l'aide à l'autonomie pour les personnes âgées habitant dans son département en fournissant la liste des services d'aide à domicile autorisés, des EHPAD du département ou de la commune, des accueillants familiaux et de permettre certains versements d'aides financières comme l'**APA**, décrits ci -après. (129) (130)

b.2. Les dispositifs financiers

✓ **Les étapes préalables**

Les étapes préalables après que le diagnostic est posé, est de demander la reconnaissance **100% ALD 15** (Affection de Longue Durée cotées 15), même si la personne est déjà concernée par une ALD pour une autre maladie chronique. Il ne faudra pas oublier de mettre à jour la carte vitale une fois l'ALD notifiée. C'est le médecin traitant qui en fait la demande.

Les prestations prises en charge à 100% sont : les prises en charge orthophonique, par une équipe spécialisée Alzheimer (ESA), par un service de soins infirmiers à domicile (SSIAD), kinésithérapeutique, en hôpital de jour, les consultations médicales et les traitements médicamenteux en lien avec l'affection, les examens nécessaires (prise de sang, scanner, IRM), la prise en charge des transports à l'hôpital.

Il est possible de faire la demande de la **carte de mobilité inclusion (CMI)** qui remplace progressivement les cartes d'invalidité de priorité et de stationnement, qui permet de reconnaître à son détenteur un handicap lié à la maladie et donne droit à des avantages fiscaux et concernant le transport. (129) (130)

✓ **L'APA : Allocation personnalisée d'autonomie**

(sous 2 versions à domicile et en établissement) peut être attribuée aux personnes de plus de 60 ans qui ont besoin d'une aide pour accomplir les actes de la vie quotidienne. Cette allocation est versée par le conseil départemental après une évaluation effectuée à l'aide de la grille AGGIR calculant le degré d'autonomie de la personne âgée correspondant au GIR.

Pour le proche accompagnant le bénéficiaire de l'APA considéré comme l'aidant indispensable au domicile du malade, une aide financière peut être faite pour faire appel à des **dispositifs de répit** (accueil de jour, hébergement temporaire ou aide à domicile) si le plafond de plan d'aide est atteint. Cela permettrait en même temps à l'aidant de se reposer et de prendre un peu de recul, tout en sachant que son proche est pris en charge par un tiers. (131)

✓ **L'ASPA : Allocation de solidarité spécifique aux personnes âgées**

est l'ensemble de prestations destinées à garantir un revenu minimum à l'âge de la retraite aux personnes ayant peu ou pas cotisé pour bénéficier d'une pension vieillesse. Elle est versée par la CARSAT ou la MSA selon le régime sous condition d'âge, de résidence et de ressources. (132)

✓ **L'ASH : Aide sociale à l'hébergement**

qui prend en charge une partie ou la totalité des frais d'hébergement du résident dont les ressources ne sont pas suffisantes pour y faire face. Elle peut être demandée auprès du conseil départemental par les personnes âgées hébergées en établissement ou en accueil familial. (133)

✓ **Les aides au logement à domicile comme l'APL (Aide Personnalisée au logement), l'ALF (Allocation de Logement Familiale) ou l'ALS (Allocation de Logement Social)**

qui sont proposées par la **CAF (Caisse d'Allocations Familiales)** et qui ne sont pas cumulables, peuvent participer aux frais liés au logement dans le cadre d'une location ou d'un prêt de la résidence et en conditions de ressources modestes selon les revenus en cours.

✓ **Les aides fiscales à domicile comme :**

le crédit d'impôt pour l'emploi d'une aide à domicile pour les titulaires de la CMI, **l'exonération de la taxe foncière** pour certains cas dont les bénéficiaires de l'AAH, **l'exonération de la taxe d'habitation** dans certaines conditions, la **réduction d'impôt** pour les résidents en EHPAD. Les informations sont fournies auprès du centre des impôts pour différentes situations.

✓ **Les aides des mutuelles et des caisses de retraite**
(CNAV, CARSAT, CGSS, CSS, MSA, RSI)

développent des aides financières sous différentes formes : pour les factures de chauffage, un complément financier par rapport à la prise en charge d'une aide à domicile ou pour payer un appareillage (fauteuil roulant, élévateur...), voir mettre à disposition des conseillers pour une expertise pour l'aménagement du logement ou sur les problématiques sociales.

✓ **Les frais de transport**

sont pris en charge sur prescription médicale et dans certains cas pour les transports liés à une hospitalisation, en rapport avec une ALD, par ambulance, en série, à longue distance, pour répondre à une convocation. Ils sont pris en charge par le conseil départemental ou les services sociaux de la mairie (ou CCAS) au titre du handicap. Les services proposés sont la possibilité d'avoir une carte de transport en commun à tarif réduit voir gratuite pour les personnes âgées en situation de handicap ou en perte d'autonomie. (129) (130)

b.3. Les dispositifs juridiques

Il existe tout un arsenal juridique permettant de protéger la personne malade : les règles de représentation de droit commun comme **la procuration générale** devant le notaire, le **mandat ordinaire ou de protection future** ou **l'habilitation judiciaire** données par le juge des tutelles à agir au nom du conjoint.

La protection juridique est un dispositif pour protéger les personnes vulnérables qui ne peuvent plus pourvoir seuls à leurs intérêts et dont l'altération est constatée par un médecin expert inscrit sur la liste du Procureur de la République. (134)

La personne désignée mandataire est toute personne désignée par le majeur à protéger lui-même, à défaut, le conjoint (ou partenaire pacsé, ou concubin), un parent, un allié ou une personne entretenant des liens étroits et stables avec le majeur ou encore à défaut, un professionnel mandataire judiciaire à la protection des majeurs, installé à son compte, ou salarié d'une association tutélaire.

Les mesures de protection sont : **La sauvegarde de justice, la curatelle, la tutelle.**

Les nouveaux droits de la personne :

La personne de confiance est une personne habilitée à être informée et consultée lorsque le patient, qui le désigne, se trouve hors d'état d'exprimer sa volonté et à l'accompagner durant son séjour hospitalier ou son séjour en établissement d'hébergement. La personne de confiance est unique (parent, proche ou médecin traitant) et la désignation n'est pas une obligation mais un droit pour le patient.

Les **directives anticipées** garantissent au patient dans le cas où il serait hors d'état d'exprimer sa volonté, que ses souhaits relatifs à sa fin de vie soient pris en compte par le médecin qui le suit. Pour exemples, dans le cadre d'une limitation ou d'arrêt de traitement, du choix d'un refus de transfert en réanimation ou d'une opération chirurgicale, ou au contraire de tenter tout traitement jusqu'au dernier moment. Le médecin prendra donc la décision d'investiguer, d'intervenir ou de traiter selon les directives anticipées sauf en cas d'urgence vitale pour permettre une évaluation complète de la situation, ou si les directives anticipées sont inappropriées ou non conformes à la situation médicale. Une décision de procédure collégiale sera mise en place. Les décisions sont inscrites dans le dossier médical du malade.

Les directives sont valables sans limite de temps, révisables et révocables à tout moment et par tout moyen.

En plus du **droit au répit de l'aidant**, le **congé de proche aidant** permet à tout salarié d'interrompre provisoirement son activité professionnelle pour s'occuper d'une personne en situation de handicap ou en perte d'autonomie et concerne toute personne résidant avec le malade et entretient des liens étroits et stables avec elle. La demande de congé à l'employeur se fait un mois avant la date de départ envisagée. (134)

b.4. Les dispositifs d'accompagnements et de soins

✓ à domicile :

La MAIA qui se définit comme une **Méthode d'Action pour l'intégration des services d'aide et de soins dans le champ de l'autonomie** regroupe l'activité de plusieurs gestionnaires des cas issus de formations différentes selon les structures (Assistant de service social, infirmier, psychologues etc..). L'objectif est de mettre en lien et de favoriser la communication entre tous les professionnels qui vont intervenir auprès de la personne malade et d'avoir un référent unique comme interlocuteur qui sera le gestionnaire de cas. Cela permet d'ajuster l'accompagnement de la personne âgée en perte d'autonomie et de le consolider pour une meilleure prise en soin. (135)

Une unification prendra effet d'ici à juillet 2022 dans chaque département sous la forme d'un dispositif unique, **le DAC, Dispositif d'appui à la coordination** des parcours complexes qui regroupera les **CLIC, MAIA, PTA (Plateformes territorial d'appui), CTA (coordination territorial d'appui)** et **des réseaux de santé**. La mission de ce dispositif sera de soutenir les professionnels de santé, sociaux et médico-sociaux pour apporter des réponses adaptées et coordonnées entre les professionnels et les personnes cumulant diverses difficultés.

Les DAC peuvent répondre aux demandes des personnes et de leurs aidants et faciliter leur parcours en apportant une réponse coordonnée à l'ensemble de leurs besoins.

- Les **services de soins infirmiers à domicile les SSIAD** assurent sur prescription médicale aux personnes âgées de 60 ans et plus, malades ou dépendantes, les soins infirmiers et d'hygiène générale et l'aide à l'accomplissement des actes essentiels de la vie. Il s'agit de prestations inscrites sur la durée et qui permet un maintien à domicile des personnes accompagnées.
Tout cela permet une prévention à l'hospitalisation et le recul d'entrée en établissement pour les personnes dépendantes. Ces SSIAD peuvent intervenir 7 jours sur 7 si cela est nécessaire.
- Les **SPASAD (Services polyvalents d'aide et de soins à domicile)** assurent les mêmes prestations que les SSIAD mais proposent à la fois des aides à domicile. Ce qui a l'avantage d'avoir un interlocuteur unique pour la mise en place de l'intervention et son suivi avec la même équipe.
- Des **infirmières libérales** peuvent également intervenir à domicile dans le cadre de soins infirmiers (aide à la prise de médicaments à la bonne dose et au moment adapté) et corporels (toilette, habillage...). Tous les soins sont pris en charge à 100% par la sécurité sociale dans le cadre de l'ALD.

- Au sein des SSIAD, des « **Equipes Spécialisées Alzheimer** », appelées ESA qui comprennent des assistants de soins en gérontologie, des psychomotriciens et des ergothérapeutes. Elles peuvent également être présentes dans des structures privées et rattachées à des EHPAD.

Ces équipes réalisent à domicile et sur prescription médicale des séances de réhabilitation et d'accompagnement pour les personnes atteintes des MAMA diagnostiquées aux stades légers à modérés et qui sont à domicile. Cet accompagnement se réalise sur 3 mois consécutifs, selon le nombre de séances (15 séances maximum par personne et par an) et sont prises en charge à 100% par la sécurité sociale. (136)

- Les services d'aides à domicile effectués par des auxiliaires de vie sociale ou des aides ménagères pouvant être gérés par une association, une fondation, un centre communal d'action sociale, assurent au domicile des personnes : les prestations de services ménagers, d'aide à la personne pour les activités ordinaires de la vie (repas, courses...), les actes essentiels de la toilette en dehors des actes de soins infirmiers.

✓ **A l'extérieur du domicile**

- **L'accueil de jour** permet d'accueillir pour une période d'une demi-journée à plusieurs jours par semaine, des personnes en perte d'autonomie et notamment les MAMA vivant à domicile.

Une équipe pluridisciplinaire de professionnels anime et permet de rompre l'isolement des malades en retissant les liens sociaux, en sollicitant les capacités cognitivo-motrices préservées et en prolongeant la vie à domicile et en famille grâce au répit accordé à l'aidant pendant cet accueil de jour.

C'est le lieu d'échanges et de partage, où il est possible de participer à des ateliers dans une ambiance conviviale et ludique : ateliers mémoires, mobilisant le langage ou l'activité physique, à médiation artistique, jardinage, cuisine, bricolage.... Le prix de la journée est fixé annuellement par le conseil départemental, celui-ci pouvant aider les familles par le biais de l'APA ou par des aides de caisses de retraite ou de l'aide sociale.

- **L'hébergement temporaire** est proposé par certains **EHPAD (Etablissements d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes)** ou par des accueillants familiaux afin d'héberger la personne malade sur une durée limitée. Cela permet à la personne malade de s'adapter à la collectivité et permet à l'aidant principal de prendre un répit. L'offre est restreinte et à la charge de la personne.

- **L'entrée en Unité cognitivo-comportementale (UCC)** se fait sur décision médicale. Cet unité est située en soins de suite et réadaptation (SSR) dans un secteur sécurisé avec des personnels dédiés et spécifiques de soins propose un programme de réhabilitation cognitive et comportementale afin de stabiliser les troubles du comportement et d'assurer les soins à l'origine de la situation de crise de la personne atteinte de MAMA. L'objectif est de permettre à la personne un retour dans son lieu de vie et de réduire l'usage des psychotropes au profit d'activités de socialisation et de stimulation cognitive. La durée de séjour reste limitée même si elle est variable selon l'état du patient.

- **Les unités de court séjour gériatrique** assurent la prise en charge des patients âgés de plus de 65 ans en admission directe non programmée, de préférence sans passage par les urgences. Elles procèdent à une évaluation globale du patient, établissent les diagnostics, pratiquent les soins et contribuent à l'organisation de sa sortie en collaboration avec les partenaires sociaux, et médicaux sociaux du secteur.
- Les **Séjours Vacances-Répît Alzheimer®** sont organisés par des associations tel que l'Association France Alzheimer et maladies apparentées, chaque année d'avril à octobre d'une durée de 11 jours en moyenne. Ces séjours accueillent 14 couples aidants-aidés encadrés par un responsable et animés par une équipe de bénévoles formés et des personnels de santé. Ils permettent de favoriser les échanges entre les personnes malades et entre aidants et de proposer des activités de loisirs et de détente à partager en groupe. Des temps sont réservés à l'information sur la maladie, ainsi qu'à des actions de soutien, individuelles ou collectives. Les tarifs sont évolutifs et adaptés aux ressources de chaque famille, des aides des services sociaux et des conseils départementaux existent pour faciliter le départ en vacances.
- Les **accueillants familiaux** agréés par les Conseils départementaux ont avec l'expérience, l'habitude d'accueillir des personnes atteintes de la MA notamment dans les régions rurales. Ils sont en mesure d'offrir un environnement convivial et une disponibilité aux accueillis. Par ailleurs, l'accueil familial permet une prise en charge personnalisée : l'accueillant connaît bien la personne accueillie et lui propose de continuer à participer aux différentes activités du quotidien (préparer les repas, étendre le linge puis le plier...). En principe, cela permet aussi à la personne malade de maintenir des liens avec les proches de la personne accueillie permettant une approche à dimension humaine.
Il faudra s'assurer néanmoins de la formation et de l'agrémentation de la famille d'accueil dans l'accompagnement des personnes atteints de troubles cognitifs. C'est un dispositif qui peut être temporaire ou de façon permanente. L'accueillant familial peut être rémunéré par la personne qu'il accueille via un contrat ou en tant que salarié d'un organisme.

✓ **En hébergement**

- Le recours à la **résidence autonomie** peut être une bonne indication en début de maladie. C'est un groupe de logements qui permet aux personnes de plus de 60 ans autonome seules ou en couples de vivre en toute sécurité dans un logement indépendant avec leur propre mobilier. Cette structure peut habituer la personne malade à un changement de vie en la préparant à l'entrée à l'établissement. Des services collectifs (restauration, blanchisserie, animations comme des jeux, des sorties, des salons de coiffure...) sont proposés. Ces structures ne sont pas médicalisées et il est possible d'avoir recours à des services extérieurs de soins infirmiers ou d'aides à domicile. Des aides comme l'APA ou l'ASH peuvent permettre de réduire le coût des loyers.

- Les **EHPAD Etablissements d'Hébergement pour les Personnes Agées Dépendantes** sont des lieux d'hébergement collectif qui assurent chez les personnes de plus de 60 ans qui ont besoin d'aide et de soins, une prise en charge globale incluant l'hébergement en chambre, les repas, l'animation, l'accompagnement de la perte d'autonomie et les soins quotidiens. C'est le conseil départemental qui fixe le tarif des EHPAD. Différentes aides permettent de financer ces tarifs notamment l'APA, les aides au logement. (129) (130)

Dans le cadre du Plan Alzheimer 2008-2012, des nouveaux dispositifs ont été créés **pour améliorer l'accompagnement des personnes atteintes des MAMA dans les EHPAD** :

Les **PASA : pôle d'activités et de soins adaptés** qui permettent d'accueillir des résidents ayant des troubles du comportement modérés et de leur proposer des activités sociales et thérapeutiques et qui s'appuient sur un personnel qualifié pluridisciplinaire formé, soutenu et ayant une volonté d'exercer auprès de ces malades. Un psychologue intervenant est également présent.

L'**UHR : unité d'hébergement renforcée** est un lieu de vie et de soins au sein de l'EHPAD ou dans des Unités de soins de Longue durée USLD, pour les personnes présentant des troubles du comportement sévères, permettant un accueil en cas de crise pendant une période de 6 à 18 mois et qui fonctionne nuit et jour.

L'objectif de la prise en charge va être de diminuer, de faire disparaître les troubles du comportement pour améliorer la qualité de vie des personnes accueillies et permettre un retour en structure d'origine.

Le choix des EHPAD avec ce genre de structures est essentiel tout en s'assurant que le personnel puisse être formé à l'accompagnement des personnes atteintes des MAMA. Il faut informer la personne de son entrée en établissement et l'y préparer pour notamment avoir son consentement. Lorsque cela n'est pas possible un consentement recherché s'impose par ses proches ou par le médecin responsable de son suivi.

- Les **Unités de soins de longue durée : USLD** sont des services au sein d'établissements de santé (Hôpitaux, Cliniques) réservées aux PA ayant des pathologies lourdes et qui ont besoin de soins infirmiers et médicaux importants. Les structures ont des moyens médicaux plus importants que dans les EHPAD. C'est le médecin qui aura un rôle déterminant dans l'évaluation des critères d'entrée qui a lieu généralement à la suite d'une hospitalisation ou d'un passage en service de soins de suite et de réadaptation. Les personnes âgées sont très dépendantes et demandent une surveillance constante. La prise en charge de soin est hospitalière et la facturation est identique à celle des EHPAD.

Pour les malades jeunes, l'entrée en EHPAD est plus compliquée, cependant il s'avère aussi important dans le cas où la personne est à un stade avancé de la maladie et ne peut plus être maintenu à domicile dans de bonnes conditions. Il peut entrer dans un EHPAD sous couvert d'une dérogation d'âge, délivrée par le conseil départemental du domicile de la personne.

Le plan Alzheimer 2008-2012 a reconnu la nécessité d'aider spécifiquement les sujets « jeunes » atteint des MAMA.

Pour cela un **centre national de référence pour les malades Alzheimer jeunes**, le **CNR-MAJ** a été créé et regroupe trois centres mémoires en France, Lille-Bailleul, Rouen, Paris-Salpetrière dans le but d'améliorer le repérage rapide des personnes atteintes et l'accès le plus rapide aux thérapeutiques innovantes, la mise en place de structures spécifiques de réhabilitation cognitivo-comportementale et d'unités de répit.

Il existe également des EHPAD référencés par département qui accueillent des personnes âgées de moins de 60 ans. Des Maisons d'Accueil Spécialisé (MAS) ou des Foyer d'Accueil Médicalisé (FAM) sont des structures pour les personnes handicapées où la personne malade jeune peut être admise.

C'est la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) qui délivre ensuite une orientation en établissement selon le degré d'autonomie.

Des associations, telles que France Alzheimer, proposent également des suivis personnalisés du malade jeune et permettent en présence d'un psychologue ou un bénévole évoquer les besoins de la personnes et les limites de l'accompagnement à domicile. (129) (130)

2. Rôle de « promoteur » de bon usage de médicament

La personne malade d'Alzheimer est une personne âgée qui a le plus souvent plusieurs pathologies chroniques, et qui sera donc sujette à une polymédication comprenant également une automédication par son biais ou via l'aidant. De plus, même si les médicaments anti-Alzheimer ne font plus partie de la stratégie thérapeutique, ils restent sur le marché et leur usage peut être possible.

Le pharmacien aura un rôle incontournable notamment auprès de l'aidant, s'il le peut, de proposer des entretiens pharmaceutiques ou au comptoir :

- D'expliquer la maladie d'Alzheimer le but du traitement qui ne sera pas de guérir mais de limiter le déclin cognitif avec une approche majoritaire non médicamenteuse.
- De donner les conseils en prévention des risques d'épuisement, de l'importance de prendre du temps pour soi, d'aller consulter son médecin traitant régulièrement, d'être vigilant sur son état physique, psychique et nutritionnel.
- D'expliquer les effets attendus de la médication sur les troubles cognitifs et psycho-comportementaux et leurs possibles effets secondaires.
- D'assurer un suivi adéquat de la médication pour optimiser les résultats du traitement.
- D'informer sur le risque iatrogénique du sujet âgé.
- De sensibiliser l'aidant sur l'automédication et repérer les médicaments et compléments alimentaires à risque d'interactions thérapeutiques et d'aggravation des troubles cognitifs et de la maladie.
- De donner les conseils de formes galéniques adaptées au patient des médicaments pris.
- D'expliquer les modalités de prise des médicaments et de vérifier la bonne compréhension du schéma de prise.
- D'informer, d'éduquer l'aidant à la gestion des effets indésirables du traitement, de donner les moyens et les conduite à tenir pour en limiter la survenue.
- De faciliter l'organisation pratique de la prise des médicaments et de la mise en place de matériels médicaux en fonction des habitudes du malade. (137) (138)

a. Exemples de médicaments à éviter

a.1. Les anticholinergiques

Il s'agit de la classe de médicaments qui regroupe des antiépileptiques, des antihypertenseurs, des anxiolytiques, des antidépresseurs, des diurétiques ou encore des antihistaminiques. Leur mécanisme d'action va reposer sur l'inhibition de l'activité de l'acétylcholine, le neurotransmetteur qui jouera un rôle important au niveau de la mémoire, l'apprentissage et l'activité musculaire et neurodégénérative. Des études ont également démontré que plus l'exposition aux anticholinergiques est importante, ce qui est souvent le cas chez les sujets âgés, plus le risque de troubles cognitifs augmentait. L'augmentation du risque est estimée à 1,4 fois plus.

Les scientifiques ont suggéré aux médecins et aux pharmaciens de considérer des alternatives aux traitements dès que cela est possible, sinon la dose efficace la plus faible et un traitement discontinu est à privilégier.

La liste est non exhaustive, elle regroupe des médicaments anticholinergiques entraînant des troubles cognitifs et aggravant les symptômes ainsi que les solutions possibles de traitements alternatifs adaptés aux patients atteints des MAMA : (139) (140)

- **ATROPINE®**

- **Antiparkinsoniens anticholinergiques :**

Bipéridène (AKINETON®), Trihexyphénidyle (ARTANE®, PARKINANE®), Tropaténine (LEPTICUR®)

⇒ Il sera conseillé de privilégier dans le cadre des symptômes parkinsoniens dans la maladie d'Alzheimer, chez le sujet âgé en général après 65 ans, des thérapeutiques dopaminergiques type agonistes dopaminergiques directs ou la lévodopa.

- **Antispasmodiques anticholinergiques à visée digestive :**

Clindinium/Chlordiazépoxyde (LIBRAX®), Scopolamine (SCOPODERM®/SCOPOLAMINE®), Dihexyvérine (SPASMODEX®)

⇒ En cas de spasmes digestifs, il sera privilégié d'utiliser des musculotropes dépourvues d'activité anticholinergique tel que : la trimébutine (DEBRIDAT®) et le phloroglucinol (SPASFON®)

- **Antispasmodiques anticholinergiques dans l'instabilité vésicale :**

Oxybutynine (DITROPAN®), Trospium (CERIS®), Solifénacine (VESICARE®), Toltérodine (DETRULISOL®)

⇒ Il faudra conseiller en cas d'incontinence urinaire, d'orienter le patient vers un urologue et de privilégier les anticholinergiques passant le moins la barrière hématoencéphalique de type : La Solifénacine (VESICARE®) et la Fésotérodine (TOVIAZ®)

Dans l'absolu, il vaudrait mieux éviter tout traitement anticholinergique, chez un patient Alzheimer pour incontinence urinaire. On lui proposera des protections de jour et de nuit. Les protections anatomiques conviennent en cas de fuites légères.

A un stade plus avancé de la MA, le patient n'est plus capable de contrôler ses sphincters et d'identifier à temps ses envies d'aller aux toilettes. Le port permanent d'une protection pour incontinence tel qu'un change complet ou un slip absorbant devient alors indispensable.



Protections anatomiques

Slip absorbant

Fig. 39 : **Protections en cas d'incontinence urinaire** (141)

- **Antihistaminiques H1 utilisés dans l'allergie :**

Hydroxyzine (ATARAX®), Dexchlorphéniramine (POLARAMINE®) Alimémazine (THERALENE®), Méquitazine (PRIMALAN®)

⇒ En cas d'allergies, on conseillera des antihistaminiques de 2^{ème} génération, les moins anticholinergiques et moins sédatifs tels que : la desloratadine (AERIUS®), la lévocétirizine (XYZALL®) et la Loratadine (CLARITYNE®)

- **Antihistaminiques H1 utilisés à visée antitussive :**

Oxoméramazine (TOPLEXIL®), Prométhazine (FLUISEDAL®)

⇒ On privilégiera en fonction du type de toux, des sirops contenant des fluidifiants bronchiques en cas de toux grasses : carbocistéine, acétylcystéine ou des antitussifs non antihistaminiques non opiacés : Oxéladine (PAXELADINE), Pentoxivérine (CLARIX), sirop à base de médicaments de phytothérapie tel que (PROSPAN) à base de lierre grimpant ou encore des antitussifs homéopathique (STODAL).

- **Bronchodilatateurs :**

Ipratropium (ATROVENT®), Tiotropium (SPIRIVA®)

⇒ Les antiasthmatiques à privilégier seront les bronchodilatateurs bêta-2 adrénergiques type Salbutamol (VENTOLINE), Terbutaline (BRICANYL) ou en associations avec des conditions d'administration adaptées à la personne âgée, notamment l'appui d'une chambre d'inhalation, avec le soutien du soignant et/ou l'aidant qui aura un rôle primordial dans l'administration selon l'état de dépendance des MAMA.

- **Neuroleptiques phénothiazines – butyrophénones – benzamides :**

Chlorpromazine (LARGACTIL®), Halopéridol (HALDOL®), Sulpiride (DOGMATIL®)

⇒ Dans les troubles psychiatriques, il faudra privilégier à plus faibles doses possibles par des antipsychotiques atypiques de type : clozapine (LEPONEX®), olanzapine (ZALASTA®, ZYPREXA®), rispéridone (RISPERDAL®), quétiapine (XEROQUEL®)

- **Antidépresseurs tricycliques imipraminique :**

Clomipramine (ANAFRANIL®), Amitriptyline (LAROXYL®), Imipramine (TOFRANIL®), Trimipramine (SURMONTIL®)

- ⇒ Dans les cas de dépression en première intention, on privilégiera les antidépresseurs, avec un effet anticholinergique plus faible, de type sérotoninergiques comme les ISRS tel que la fluoxétine (PROZAC®)

a.2. Les benzodiazépines

Ces médicaments, du fait de leur action sur le récepteur GABA cérébral dont le rôle est d'inhiber le système nerveux central peuvent entraîner des effets délétères sur les fonctions cognitives comme des troubles de vigilance, des troubles mnésiques :

Diazépam (VALIUM®), Nitrazépam (MOGADON) à demi-vie longue (> 20h) utilisés comme anxiolytique pour l'un et en hypnotique pour l'autre sont à limiter.

- ⇒ Il sera plutôt conseillé, d'utiliser de préférence des molécules comme le : Zolpidem (STILNOX®), Zopiclone (IMOVANE®) comme hypnotiques à demi-vie courte, bien que les effets indésirables de sédation, de diminution de l'attention, de déficit de mémoire antérograde existent. En d'autres termes, la prudence incite à éviter autant que possible la prise de benzodiazépines et de substances apparentées.

a.3. Et d'autres...

Les médicaments ci-dessous, du fait de leur mécanismes d'actions sont aussi sujets au développement des troubles mnésiques et de vigilances.

- **Antinauséux et antiémétiques**

Métoclopramide (PRIMPERAN®), Métopimazine (VOGALENE®)

- ⇒ Ces antiémétiques sont à éviter chez le sujet âgé en général, on préférera conseiller au démarrage une bonne hydratation par différents moyens, on préférera délivrer la Dompéridone (MOTILIUM®) avec le moins de risque iatrogène.

- **Opiacées**

Morphine, Codéine et leurs dérivés sont à éviter autant que faire se peut. (139) (140)

b. Interactions médicamenteuses à éviter

Depuis la mise en place du déremboursement des médicaments « anti Alzheimer », leur utilisation se fait de moins en moins. Ils ne sont néanmoins pas exempts de prescription par certains neurologues. Des interactions médicamenteuses seront dans ces cas à surveiller notamment les anticholinestérasiques ARICEPT® et REMINYL® qui sont métabolisés par des cytochromes 3A4 et 2D6, il y a un risque d'effets inducteurs et inhibiteurs enzymatiques :

Inducteurs enzymatiques :	
<p>Alcool, Tabac, Millepertuis</p> <p><u>Antibactériens :</u> Rifampicine (RIFADINE)</p> <p><u>Anticonvulsivants :</u> Carbamazépine (NEUROTIN), Phénytoïne</p>	<p>diminuant les concentrations des anticholinestérasiques Donépézil (ARICEPT), Rivastigmine (EXELON) et Galantamine (REMINYL)</p> <p>⇒ Diminution de leur efficacité</p> <p>Association à utiliser avec précaution</p>

Inhibiteurs enzymatiques CYP3A4 :	
<p><u>Macrolides</u> sauf Spiramycine (ROVAMYCINE) : Erythromycine Clarithromycine (ZECLAR), Télithromycine (KETEK)</p> <p><u>Antirétroviraux :</u> Ritonavir (NORVIR)</p> <p><u>Antifongiques azolés :</u> Kétoconazole (KETODERM), Itraconazole (SPORANOX), Fluconazole (TRIFLUCAN)</p>	<p>augmentant les concentrations des anticholinestérasiques Donépézil (ARICEPT), Rivastigmine (EXELON) et Galantamine (REMINYL)</p> <p>⇒ Augmentation du risque d'effets indésirables</p> <p>Association à utiliser avec précaution</p>
Inhibiteurs enzymatiques CYP2D6 :	
<p><u>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :</u> Fluoxétine (PROZAC), Paroxétine (ZOLOFT)</p> <p>Quinidine</p>	

(115) (116)

<p>Médicaments cholinomimétiques : Association d'anticholinestérasiques Médicaments anticholinergiques avec arrêt brutal : Atropine</p>	<p>⇒ Augmentation du risque d'effets indésirables</p> <p>Association à utiliser avec précaution</p>
<p>Analogues de la succinylcholine</p>	<p>⇒ Augmentation des effets de myorelaxation</p> <p>Association à utiliser avec précaution</p>
<p>Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque : Digoxine, <u>βbloquants</u> (aténolol) <u>Inhibiteurs calciques</u>, Amiodarone, Antiarythmiques de classe III, glucosides digitaliques, pilocarpine.</p>	<p>⇒ Augmentation de la Bradycardie avec les anticholinestérasiques Galantamine (REMINYL) et Rivastigmine (EXELON)</p>
<p>Médicaments favorisant les torsades de pointes : Antipsychotiques atypiques : Phénothiazines (Chlorpromazine, lévopromazine), Benzamides, l'halopéridol, le dropéridol, le cisapride, le citalopram, l'érythromycine, l'halofantrine, mizolastine, méthadone, pentamidine, moxifloxaxine.</p>	<p>Nécessité d'effectuer un ECG</p> <p>Association à utiliser avec précaution</p>

(115)(116)

Les interactions médicamenteuses sont possibles avec la Mémantine (EBIXA) dû à son mécanisme d'action :

<p>Associations <i>déconseillées</i> : Les autres antagonistes NMDA, Amantadine, Kétamine, Phénytoïne ⇒ Risque de psychose pharmacotoxique</p>
<p>Associations à utiliser <i>avec précaution</i> : Cimétidine, Ranitidine, Procainamide, Quinidine, Quinine, Nicotine (utilisant le même système de transport cationique rénal) ⇒ Augmentation des taux plasmatiques</p> <p>Hydrochlorothiazide ⇒ Diminution de sa concentration plasmatique</p> <p>L-Dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques => Effets augmentés</p> <p>Barbituriques et Neuroleptiques => Effets diminués</p> <p>Agents antispastiques, Dantrolène, Baclofène => Modification de leurs effets, nécessite un ajustement posologique.</p>

c. Observance

L'observance des prescriptions risque d'être mauvaise surtout si la personne vit seule, le pharmacien va donc alerter sur ces problèmes qui permettra alors de déclencher la mise en place du passage infirmier et/ou de l'aidant.

Le pharmacien ou l'infirmier pourra préparer les piluliers. Un plan de prise peut également être conseillé par le pharmacien.

L'infirmier et/ ou l'aidant s'assurera de la bonne prise de ses médicaments au bon moment. (108) (137)

Exemple d'une ordonnance concernant une personne diagnostiquée, il y a un an de la MA, dont l'état s'est aggravé : l'altération de sa mémoire commence à toucher des faits anciens, elle est désorientée dans le temps, s'alimente avec difficultés et a perdu 2kg en un mois.

	8 h 00	10 h 00	16 h 00	20 h 00	Au coucher
Ebixa 10 mg				1 ^{re} sem, 2 ^e sem, 3 ^e sem	
Miansérine 30 mg					
Lorazépam 1 mg					
Fortimel crème					
Cotareg 80/12,5 mg					

- Ebixa peut être pris pendant ou en dehors du repas.
- Lorazépam et miansérine sont à avaler avec un verre d'eau, sans les croquer, avant le coucher.
- Pour améliorer leur tolérance digestive, les pots de Fortimel peuvent être consommés frais.

Fig. 40 : Ordonnance type de MA et plan de prise (108)

d. La dénutrition

La prévention de la dénutrition, une des complications somatiques des troubles cognitifs liés à la maladie d'Alzheimer fait partie du rôle du pharmacien. (137)

Le pharmacien veillera à :

- sensibiliser le patient et ses proches à la surveillance régulière du poids corporel du malade, par une pesée mensuelle.
- Ce que l'aidant soit présent pour s'assurer que le patient s'alimente correctement par une alimentation variée et équilibrée, à privilégier des aliments riches en énergie et/ou en protéines.
- La fraction des repas
- Adapter les menus aux goûts du patient et adapter la texture en fonction de ses capacités de mastication et de déglutition.
- Enrichir si besoin l'alimentation avec des produits de base (poudre de lait, lait concentré entier, fromage râpé, œufs, crème fraîche, beurre fondu...)

- Vérifier que le patient ne souffre pas de troubles qu'il ne saurait exprimer (douleurs dentaires ou problème de déglutition par exemple).

En cas de signes évocateurs de dénutrition, le pharmacien pourra orienter le patient vers son médecin traitant. Il pourra également proposer des compléments nutritionnels oraux (CNO) en rappelant que la supplémentation orale est à consommer entre les repas. D'ailleurs la première délivrance des CNO est limitée à 10 jours. Le pharmacien sera tenu d'évaluer l'observance du patient et d'adapter, dans la limite des apports prévus par l'ordonnance, le complément prescrit pour la suite de la délivrance (arômes, textures). Les renouvellements de prescription sont effectués par le médecin pour trois mois au maximum après réévaluation de l'état du patient. (142) (143)

e. Le matériel médical

Lorsque le malade d'Alzheimer peut être maintenu à domicile, certains aménagements sont indispensables. Cela n'est évidemment possible que si la perte d'autonomie est relative ou que la prise en charge globale du patient peut être assurée par les aidants pour le garder le plus longtemps au domicile. Le pharmacien pourra conseiller un matériel adapté au patient et à l'aidant en complément de la prescription du médecin traitant ou de l'appui d'un ergothérapeute. Les produits peuvent faire l'objet d'un contrat de location ou disponible à l'achat.

Des exemples de matériels peuvent être mis en place tels que :

- Un lit médicalisé spécialisé pour les personnes atteintes des MAMA ou lit médicalisé pour patient désorienté qui aura la particularité d'être à hauteur variable à la différence d'un lit médicalisé standard. Il peut se baisser jusqu'au ras du sol, à hauteur minimale plus faible (19 et 28 cm du sol) pour prévenir les chutes de la nuit. De plus, doté de barrières, et de fonctions de verrouillage des fonctions électriques, ce lit aura pour avantage de garantir la sécurité de son utilisateur.



Fig. 41 : Lit médicalisé Alzheimer (144)

- Les accessoires de lit : des arceaux de lit, alèse lavable...

- Les aides techniques pour compenser la limitation d'activité qui ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale telles que les aides à l'hygiène : comme le réhausse WC ou toilettes, le siège de douche ; les aides au repas : l'assiette ventouse, le rebord d'assiette, le verre à base antidérapante ; les aides de prévention de chute à la marche : les chaussons sans lacets avec une semelle antidérapante, éviter les tapis, favoriser l'éclairage ou encore les marchepied, les barres d'appui mural. (145)

E. Perspectives thérapeutiques et pistes de recherches

Depuis le début des années 2000 et dans l'avenir, l'objectif de la recherche thérapeutique est de mettre au point un ou des traitements capables de modifier l'évolution de la maladie d'Alzheimer en la ralentissant significativement, ou en stoppant son évolution. Cet objectif est crucial étant donné l'absence de traitement curatif et l'absence de modification du cours évolutif de la maladie par les traitements symptomatiques actuellement sur le marché.

Les pistes de recherches sur les traitements ont d'abord porté sur les anomalies dues à la production des peptides amyloïdes et de protéines Tau anormalement phosphorylées conduisant à des dépôts cérébraux, à une perte neuronale et synaptique et à un déficit en neurotransmetteur, notamment l'acétylcholine. Ces dites lésions surviennent 10 à 15 ans avant les premiers symptômes de la maladie. (146) (147)

1. Les essais thérapeutiques anti-A β

Deux approches ont été explorées pour diminuer la quantité d'A β :

- La diminution de la production en inhibant les sécrétases à l'origine de la production du peptide A β .
- L'augmentation de l'élimination du peptide par immunothérapie (148) (149)

a. Les inhibiteurs de sécrétases

Les α sécrétases et les β sécrétases conduisent à la production du peptide A β en clivant la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). L'APP, protéine transmembranaire agit entre autres dans la plasticité synaptique et le transport de fer. La libération, par clivage de l'APP, du peptide A β et son agrégation en oligomères seraient neurotoxiques et à l'origine de l'évolution de la MA.

Des essais se sont portés sur l'inhibition de ces sécrétases pour permettre hypothétiquement de diminuer la production de la peptide A β et ainsi ralentir l'évolution de la MA. Des résultats ont démontré la diminution significative de la production de la peptide A β dans les modèles animaux et dans le liquide cébrospinal de sujets sains et des patients souffrant de MA.

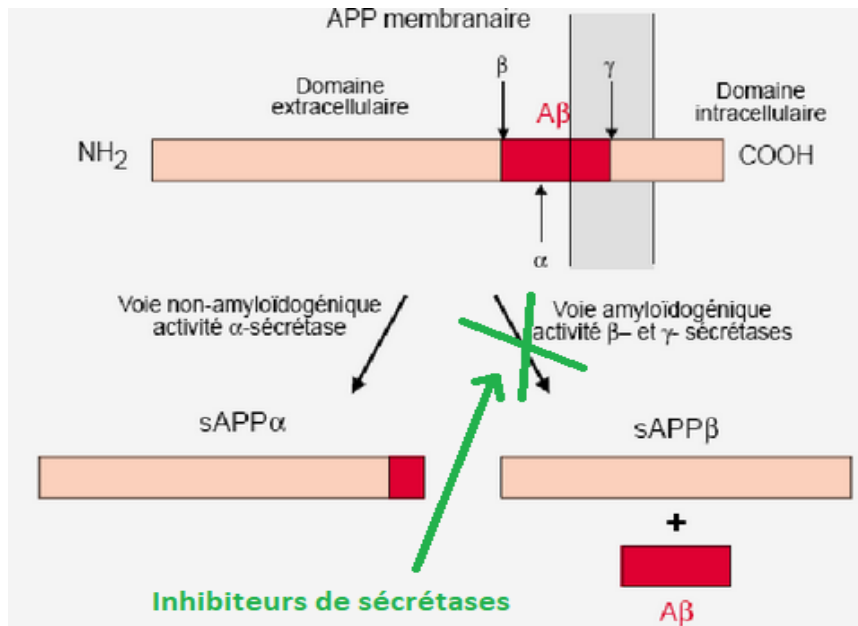


Fig. 42 : Illustration du mécanisme d'action des inhibiteurs des β et γ sécrétases (150)

Cependant, plusieurs essais réalisés cités ci-dessous n'ont pas aboutis à une efficacité pour différentes causes :

Essais	Résultats
Phase III : Sémagacestat inhibant le complexe γ sécrétase	Augmentation d'effets indésirables : cancers de la peau et infections ⇒ Arrêt prématuré de l'essai
Inhibiteurs de β sécrétase (BACE1) :	Diminution du peptide A β dans le liquide cébrospinal
<ul style="list-style-type: none"> - LY2886721 (Lilly) - JNJ54861911 - MK-833 - Lanabécestat - Umibécestat (de phase II ou III) 	Effets indésirables : Hépatotoxicité Retentissement négatif sur la cognition des patients. ⇒ Arrêt prématuré de l'essai

Du fait de ces résultats, l'utilisation des sécrétases comme cible thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer n'est plus d'actualité. (151)

b. Les immunothérapies anti-A β

En 1999, une équipe démontrait qu'une vaccination anti-A β pouvait induire l'élimination de l'A β , prévenir la dégénérescence synaptique et améliorer la mémoire dans un modèle animal en phase précoce et tardive de la maladie; ce qui montrait que les lésions caractéristiques de la MA n'étaient pas irréversibles.

Une étude de vaccination chez l'homme a donc été mise en place utilisant l'AN1792. Cette vaccination a démontré sur le cerveau :

- une élimination variable de l'accumulation du peptide A β .
- une diminution de l'accumulation de la protéine Tau phosphorylée.

- une diminution du nombre de neurones contrastant avec une amélioration de leur morphologie et une disparition des voies activées dans la mort neuronale.
- une augmentation transitoire de l'angiopathie amyloïde.
- une diminution de la neuroinflammation.

Cependant, cet essai a été interrompu à cause d'effets indésirables graves tels que des œdèmes cérébraux et des microhémorragies liés à des réactions immunitaires incontrôlées. Des immunothérapies passives avec une administration d'une dose constante d'anticorps anti-A β pour remédier aux effets indésirables ont été mises au point et sont en cours de développement actuellement. ((149) (152) (153)

c. L'Aducanumab

L'autorisation d'une nouvelle thérapeutique contre la MA a été annoncée par la FDA le 07 juin 2021 : l'ADULHEM®, Aducanumab, produit par le laboratoire pharmaceutique BIOGEN®. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti amyloïde luttant contre les formes solubles et insolubles des peptides amyloïdes pour freiner ou réduire les signes cliniques de démence. Il est indiqué dans un stade précoce et/ou prodromal de la MA. Cependant, sa mise sur le marché est sujette à des controverses et jugée précoce du fait des résultats bénéfiques contradictoires entre 2 essais cliniques mis en place (EMERGE et ENGAGE). L'un apporte un effet bénéfique clinique contrairement à l'autre. Des résultats bénéfiques ont pourtant été observés en imagerie. De plus, des effets indésirables sont observés comme des microhémorragies cérébrales, des œdèmes cérébraux pour les plus graves. L'autorisation en France et en UE n'est pas encore adoptée. Un avis sera prononcé avant la fin de l'année 2021. (154) (155)

2. Les thérapeutiques anti-Tau

Les essais cliniques sur la réduction de la phosphorylation ou l'agrégation de la protéine Tau sont plus récents. Il a été démontré que le bleu de méthylène interfère avec l'agrégation de tau.

Une étude en phase II réalisée chez 321 patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une amélioration a été démontrée chez les patients traités.

Une étude Américaine de phase III est en cours chez les patients atteints de MA légère à modérée. Chez les patients ayant des troubles cognitifs légers (MCI), le lithium a réduit les niveaux de protéine Tau dans le liquide cérébro-spinal et induit une meilleure performance sur les tâches du score ADAS-Cog et d'attention. (148) (149)

Les immunothérapies anti-Tau sont pour la plupart en cours de développement, en voici un exemple : (156)

Un vaccin actif ADDvacc1 (Axon Neuroscience) présenterait des résultats positifs lors de l'essai de phase II chez les patients atteints de MAMA tels que :

- Un effet modificateur de la maladie en réduisant le processus neurodégénératif de 58% comparé au groupe placebo indiqué par la mesure de neurofilaments à chaîne légère (« NF-L ») dans le sang et dans le LCR.
- Les effets les plus prononcés du vaccin sont observés sur les résultats cliniques chez les patients plus jeunes (malades versus placebo). ADDvac1 réduirait de 42% le déclin clinique mesuré à l'échelle CDR-SB, réduirait de 31% à l'échelle MMSE et de 26% à l'échelle ADCS-MCI-ADL.
- L'atrophie cérébrale par IRM a été nettement réduite dans toutes les zones cérébrales individuelles associées à la MA. La réduction la plus importante de volume cérébrale a été observée dans le cortex cérébrale, soit de 47% comparé au groupe placebo.

- Une réduction de la dégénérescence de la substance blanche du cerveau mesurée par l'imagerie en tenseur de diffusion (DTI) marquant l'effet inhibiteur des anticorps induits par le vaccin ADDvac1 sur la propagation de la pathologie Tau. De plus l'innocuité et la bonne tolérance de ce vaccin ont été confirmées.

Ces résultats pourraient être une piste thérapeutique et de prévention de la Maladie d'Alzheimer au stade précoce mais pas dans le cas d'une maladie trop avancée. Les résultats en phase III sont attendus.

3. D'autres cibles thérapeutiques

a. L'inflammation cérébrale

La destruction des neurones s'accompagne également d'une inflammation qui pourrait aggraver les lésions cérébrales et majorer les symptômes de dégénérescence.

Des chercheurs français ont voulu s'attaquer à cette inflammation délétère en utilisant des molécules issues du système immunitaire comme l'interleukine 2 (IL2), afin de moduler son activité car des précédentes recherches avaient montré que des souris déficientes en IL2 présentaient des facultés de mémorisation amoindries.

Après administration d'IL2 chez des souris atteintes de MA, les résultats ont montré que les lésions caractéristiques de la MA ont été réduites et que les fonctions cognitives des animaux traités étaient améliorées. L'évaluation chez l'homme est en cours. (157) (158)

b. La thérapie génique

Il s'agit d'une approche innovante qui consiste à apporter dans les cellules des patients, un gène ayant une action « thérapeutique ».

Une étude française a donné des résultats encourageants chez les souris mimant la MA : en faisant produire dans le cerveau une enzyme qui détruit le cholestérol cérébral en excès, impliqué dans la pathologie, le nombre de plaques amyloïdes diminue, les animaux retrouvent la mémoire, ainsi que la diminution des agrégats de protéine Tau. Les explorations continuent.

De nombreuses molécules sont toujours à l'étude qui agissent sur d'autres mécanismes de la MA comme la fonction synaptique, ou la production énergétique neuronale indispensable pour fonctionner. (159) (160)

4. D'autres pistes de recherches

En dehors des approches thérapeutiques, les approches diagnostiques et préventives permettent une meilleure compréhension de la maladie d'Alzheimer et de permettre d'en favoriser le dépistage pour ensuite mieux la combattre.

Des recherches dans l'amélioration des techniques d'imagerie cérébrale a pour objectif de comprendre les causes et la chronologie des lésions dans un but de diagnostic précoce. Des travaux sont menés sur les outils de diagnostics notamment les fluides (sang, LCR, salive) pour améliorer les techniques d'analyses.

Les recherches portent aussi sur la découverte de nouveaux biomarqueurs plus sensibles et plus précis afin de dépister plus précocement, évaluer le stade de la maladie et personnaliser le diagnostic. (146) (161)

Des équipes françaises travaillent à l'amélioration des tests diagnostiques basés sur des analyses informatisées (Test d'évaluation de la qualité d'écriture manuscrite par exemple).

En l'absence de médicaments efficaces contre la maladie d'Alzheimer aujourd'hui, l'approche préventive est aussi une piste majeure de lutte contre la maladie. Les scientifiques s'orientent en ce sens vers la recherche scientifique avant l'apparition des symptômes de la maladie.

Nous allons en partie II, appréhender cette approche en définissant les facteurs de risques des MAMA et détailler les moyens mis en place pour y contrer.

PARTIE II :

PLAN DE PREVENTION DE LA MAMA CONTRE LES FACTEURS DE RISQUES MODIFIABLES

Un facteur de risque est défini par l'OMS comme « tout attribut, caractéristique ou exposition d'un sujet qui augmente la probabilité de développer une maladie ou de souffrir d'un traumatisme. »

De nombreuses études analytiques, effectuées par des chercheurs, ont permis d'identifier sur une quarantaine d'années, les **facteurs de risques ou protecteurs** de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, appelés aussi **déterminants de MAMA**. (162) (163)

Il y a des déterminants dits **non modifiables** d'un côté comme : l'âge, les antécédents familiaux, la génétique. Et les principaux déterminants **modifiables** comme : l'éducation, le traumatisme crânien, le risque vasculaire par exemple. (164) (165)

I. Les facteurs de risques non modifiables

On s'intéresse aux facteurs de risque non modifiables car ce sont ceux qui déterminent l'impact d'une maladie dans la population. (12) (166)

A. L'âge et le sexe

Le premier facteur impliqué dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer est l'âge. Plus l'âge augmente, plus la prévalence de la maladie a tendance à augmenter. Cette tendance est significativement identique selon différents pays.

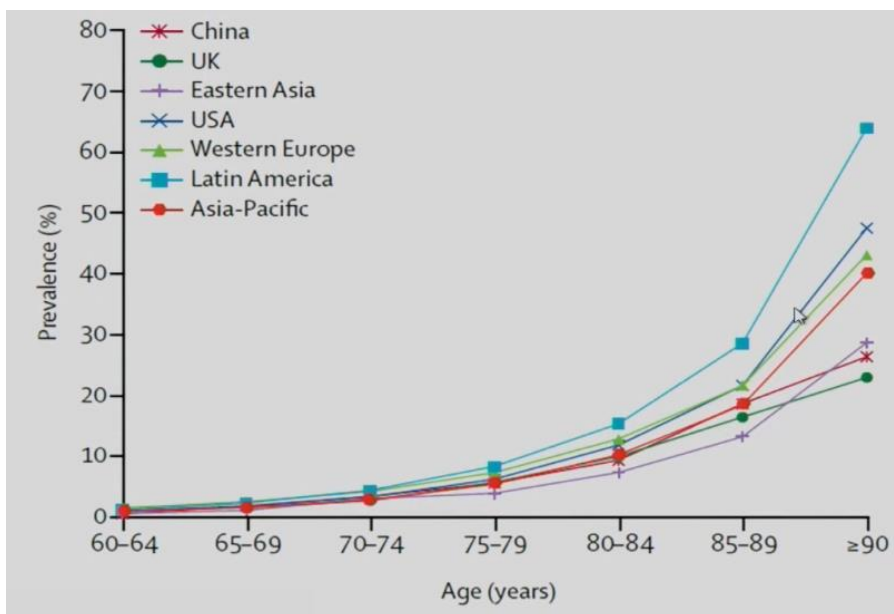


Fig. 43 : Prévalence (%) en fonction de l'âge (années) : Effet de l'âge selon les pays (12)

La maladie d'Alzheimer est en effet, une maladie du sujet âgé qui touche dans la plupart des cas de personnes âgées de plus de 65 ans. La fréquence de la maladie s'élève à 2 % de la population générale et 15% de la population de plus de 80 ans est concernée.

Parmi les cas âgés de moins de 65 ans, 10% sont porteurs de formes familiales héréditaires rares de la maladie. En proportion, la population féminine paraît la plus exposée. On compte en effet, sur 100 malades, 40 hommes atteints et 60 femmes atteintes, du fait de l'augmentation de l'espérance de vie chez la femme. (167) (168)

B. Les facteurs génétiques

La susceptibilité individuelle à la MA possède une composante génétique puisque le risque de développer la maladie est en moyenne multiplié par 1,5 si un parent du 1^{er} degré est touché et par 2 si au moins 2 le sont.

La MA est subdivisée en 2 catégories : les formes précoces (entre 30 et 60 ans) et les formes tardives (après 60 ans). (167) (169)

1. Les formes héréditaires

Quelques formes précoces sont transmises de façon autosomique dominante (qui entraîne systématiquement la maladie), elles présentent une mutation d'un des 3 gènes impliqués dans la voie *amyloïdogène* responsable de la formation des A β . Il existe plus de 200 mutations connues sur le gène du précurseur de la protéine amyloïde (APP) et des présénilines PS1 et PS2.

Il s'agit des formes héréditaires ou dites familiales qui ne représentent que 1,5 à 2% des cas et considérées comme rares.

2. Les formes sporadiques : APOE

L'allèle 4 du gène APOE ou APOE4 codant pour l'apolipoprotéine E représente la principale cause génétique de la plupart des cas de MAMA entre autres causes multifactorielles.

On compte 10% des porteurs hétérozygotes de l'allèle APOE4 ayant atteint l'âge de 75 ans auront développé une maladie d'Alzheimer et 33% des porteurs homozygotes APOE4/E4 ayant atteint l'âge des 75 ans auront développé une MA.

Dans la population caucasienne de plus de 54 ans, la proportion des porteurs de l'allèle APOE4 est de 24%, et la proportion d'homozygotes APOE4/E4 de 2%, selon le calcul de la moyenne de plusieurs méta-analyses. (170)

3. Le polymorphisme génétique

Des études menées par l'équipe INSERM UMR 744 menées par l'équipe du Dr Jean-Charles Lambert et du Pr Philippe Amouyel à travers des collaborations internationales (International genomics of Alzheimer's Project IGAP) ont identifié 25 régions polymorphiques de l'ADN associé à la maladie d'Alzheimer. La grande majorité des variations génétiques sont très fréquents et ont un effet très modeste sur le risque de développer la maladie.

Parmi ces variations génétiques découvertes depuis 2012, il existe des variations dites rares des 3 gènes majeurs TREM2, SORL1, ABCA7, qui sont considérées comme des facteurs de risque majeurs de la maladie d'Alzheimer notamment la MA jeune.

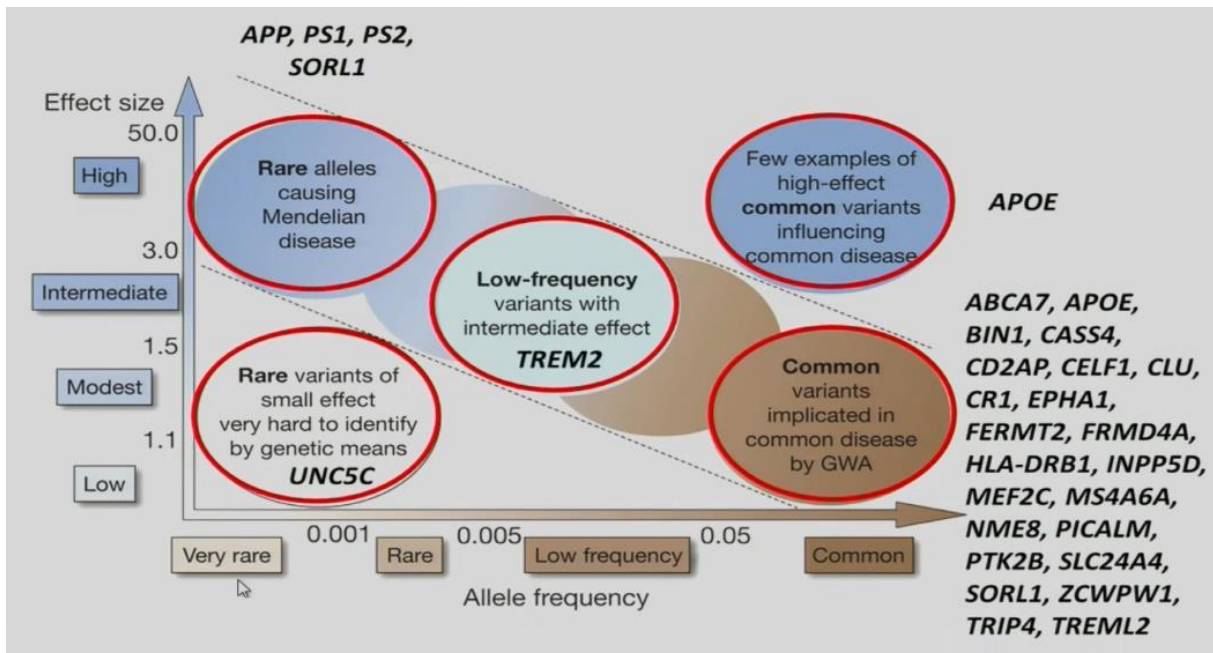


Fig. 44 : Génétique de la maladie d'Alzheimer (12)

Au total, la grande majorité des patients avec la maladie d'Alzheimer n'ont pas de formes monogéniques autosomique dominante, où une variation causale dans un seul gène est suffisante pour développer la maladie.

La majorité des patients a une forme dite complexe ou multifactorielle dans laquelle plusieurs facteurs de risque génétiques et même des facteurs non génétiques ont participé au développement de la maladie. (12) (170) (171)

C. Etude des risques non modifiables

Certaines études prospectives en particulier l'étude de FRAMINGHAM (la plus ancienne étude épidémiologique dans le monde à l'origine des découvertes sur les facteurs de risque cardiovasculaires), a effectué une simulation en établissant des courbes ROC pour les facteurs de risques non modifiables. La courbe ROC identifie le diagnostic à 10 ans avec les éléments : âge et sexe. Après ajout des 3 premiers gènes les plus fréquents : APOE4, CLU, PICALM, la différence reste infime. Une comparaison a été faite avec les risques cardiovasculaires, la tendance est identique.

Ces études montrent que l'âge reste le facteur de risque à l'impact le plus significatif de développement de la MA par rapport à l'ensemble des autres facteurs de risque.

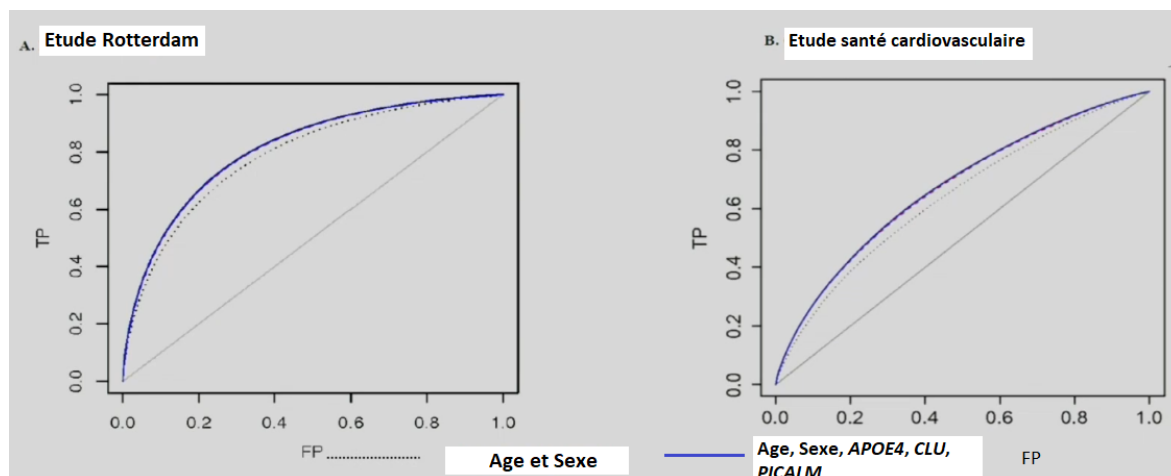


Fig. 45 : Des courbes ROC pour les facteurs de risques non modifiables (12)

II. Les facteurs de risques modifiables

A. L'association des facteurs à la réserve cognitive

Il existe une variabilité du vieillissement cérébral entre les individus. Ceci est expliqué par 2 modèles hypothétiques.

La réserve cérébrale correspondrait à la réserve structurale du cerveau : la quantité de neurones, de la taille du cerveau disponible permettant de faire face aux lésions cérébrales : Il s'agit **du modèle passif**.

Le modèle actif correspondrait à la qualité de fonctionnement cérébrale, capable d'optimiser ses ressources et compenser des lésions en créant d'autres réseaux dans les régions cérébrales.

Les lésions cérébrales peuvent alors être supportées par certains individus avant la manifestation clinique d'un déficit cognitif.

Des études ont montré que pour les sujets ayant un haut niveau de réserve cognitive, la prévalence et l'incidence des démences sont diminuées, cette diminution pouvant correspondre à un décalage dans l'apparition des signes cliniques. (172) (173)

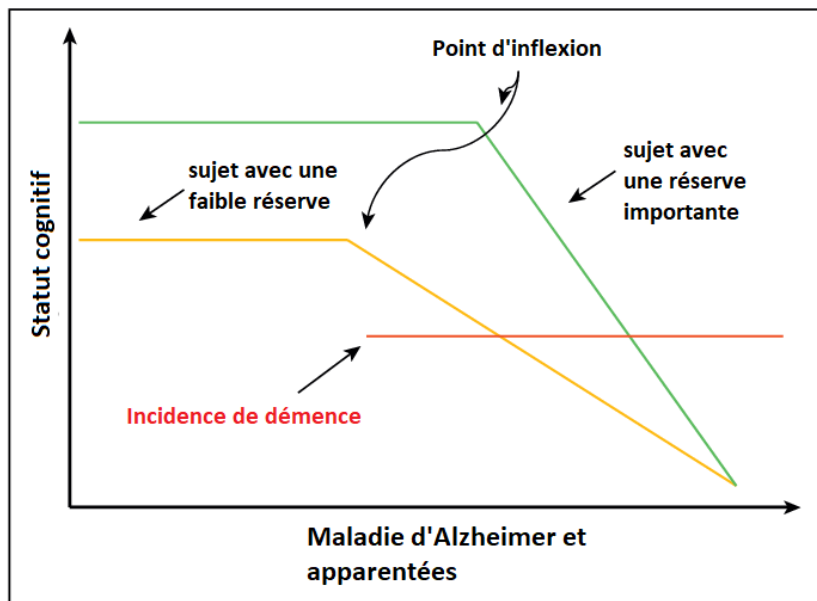


Fig. 46 : **Hypothèse de la réserve cognitive** (174)

Différents facteurs ont pu être identifiés par la suite comme participant au développement de la réserve cognitive selon un modèle hypothétique d'un neuropathologiste Yaakov Stern qui considère que la réserve cognitive prend deux formes :

1° la **réserve neuronale** où les réseaux existants ont sont plus efficaces, moins sensibles aux perturbations, comme l'apparition des plaques amyloïdes. (172)

2° la **compensation neuronale** d'altérations de réseaux existants par d'autres réseaux, comme l'intelligence innée, les expériences de la vie comme l'éducation, les activités socioprofessionnelles, ou de loisirs en protection du déclin des fonctions cognitives. (174) (175)

1. Les facteurs individuels

a. Le niveau d'éducation

Une méta-analyse basée sur une sélection de 69 articles montre que le risque de démence est augmenté chez les sujets ayant un bas niveau d'étude. Quelle que soit la définition adoptée pour définir le bas ou haut niveau d'étude, les résultats sont relativement stables d'une étude à une autre. (174) (176)

En revanche, l'effet de l'éducation est retrouvé essentiellement dans les pays industrialisés.

En France dans l'étude PAQUID, la notion de non-obtention du certificat d'étude primaire qui est associé à une augmentation du risque de démence.(177)

A l'inverse, selon le rapport *World Alzheimer Report 2014*, le niveau d'éducation est un facteur protecteur de la Maladie d'Alzheimer et a un lien très direct avec la réserve cognitive. (178)

Le contrôle des facteurs de risque de démence, en particulier vasculaire et l'accès aux traitements et à des soins est favorisé chez les personnes qui ont un niveau d'étude plutôt élevé.

b. Le quotient intellectuel

Des études de cohortes principalement anglo-saxonnes ont décrits une association entre un QI bas dans l'enfance et le risque de démence. (174) (179)

Le bilinguisme dans l'enfance permettrait de contribuer à la réserve cognitive. Ainsi, le diagnostic de la MA est différé en moyenne de 4,3 années chez des patients bilingues comparés à des patients monolingues. (180) (181)

c. L'activité professionnelle

Les résultats d'études concernant le lien entre le niveau faible socio-professionnel et une augmentation du risque de perte de fonctions cognitives ou de démence sont variables.

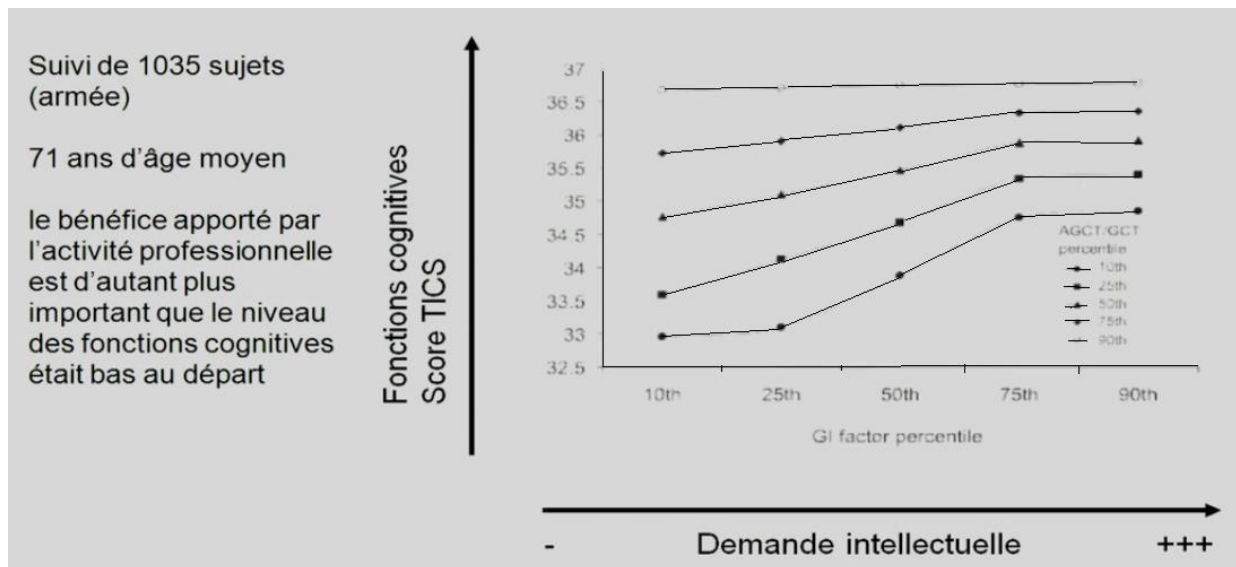


Fig. 47 : Effet de l'activité professionnelle sur la cognition (12)

Selon une étude américaine parue en 2008, l'évaluation des fonctions cognitives a permis de mettre en évidence que quel que soit le niveau de départ d'éducation, l'activité professionnelle a permis de compenser bénéfiquement la réserve cognitive des sujets. (174)

Les critères d'influence sur la cognition sont : le niveau d'éducation, le niveau socio-économique déterminant l'accès aux soins et à la prévention, les comportements de santé, les conditions de travail, notamment la pénibilité physique (expositions physique et chimique sur le fonctionnement cérébral) et psychique pouvant avoir un impact négatif de l'activité professionnelle sur la cognition. Le développement de travaux est à élaborer pour mieux comprendre les relations entre les conditions de travail et le déclin des fonctions cognitives.

Concernant le départ à la retraite et la fin de l'exercice professionnel, une étude française a montré une diminution du risque de démence pour chaque année de travail après 60 ans.

Une revue montre, en revanche, avec un niveau de preuve faible que la retraite pourrait accélérer la vitesse de déclin cognitif mais il y a une différence selon l'activité professionnelle. (182) (183)

d. Les activités de loisirs

Un effet protecteur des activités de loisirs, sur le risque de démence, de l'ordre de 50% sur toutes les analyses multivariées d'études récentes a été mis en évidence . (174)

Le risque de démence et de MA diminue après 4 ans de suivi chez les sujets ayant des activités de stimulation cognitive, comme la pratique de mots croisés, les jeux de cartes, d'activités artistiques, par exemples.

Un chercheur américain a comparé les images d'IRM de 2 groupes de sujets volontaires de 55 à 76 ans sans troubles des fonctions cognitives. Le 1^{er} groupe avait une expérience de la recherche sur internet, l'autre en avait une pratique limitée. Après analyse, il a été observé que tous les participants ont montré une activité cérébrale significative au cours de la lecture de livres. Cependant, l'utilisation de recherches sur le web mobilisait des zones cérébrales supplémentaires contrôlant la prise de décision et le raisonnement complexe.

Ces travaux montrent qu'une tâche simple comme celle-ci permet de mobiliser un plus grand nombre de neurones et participe à une stimulation cognitive et au maintien des fonctions le plus longtemps possible. (184) (185)

e. Le lien social

Par des travaux anciens, il a été démontré que l'isolement social a un rôle sur le risque de démence. Ce sont des analyses portées sur la situation civile : le risque augmenterait chez les célibataires contrairement aux personnes en couple. (174)

Une méta-analyse de 2015 portant sur 19 études longitudinales chez les sujets âgés a mis en évidence le lien entre les différents indicateurs de relations sociales et le risque de démence. Une participation sociale faible, des contacts sociaux peu fréquents et la solitude sont significativement associés à un risque plus élevé de démence.

Il existe une difficulté dans l'interprétation des résultats sur l'association qui peut être surestimée en faisant référence au déclin cognitif précédant jusqu'à 10 ans le diagnostic qui pourrait amener les personnes à réduire leurs activités. (184)

f. La place des biomarqueurs dans la réserve cognitive

En suivant au cours du temps les modifications des biomarqueurs chez des sujets âgés de 70 à 80 ans par modélisation mathématique, des chercheurs ont permis de conclure suite a des travaux publiés en 2020, que les déficits de mémoire apparaissent très précocement dans le développement de la MA. Ces déficits sont accompagnés peu après de modifications du niveau de la protéine amyloïde dans le LCR et par une atrophie de l'hippocampe.

Dans la progression de la maladie, il a été observé un ralentissement du fonctionnement cérébral et une augmentation pathologique du niveau de la protéine Tau. (174) (186)

Autrement dit, la perte de mémoire serait précurseur d'une modification de biomarqueurs au stade précoce de démence. Une stimulation intellectuelle riche tout au long de la vie compenserait des lésions cérébrales et favoriserait un ralentissement du déclin via le maintien de la réserve cognitive. (187) (188)

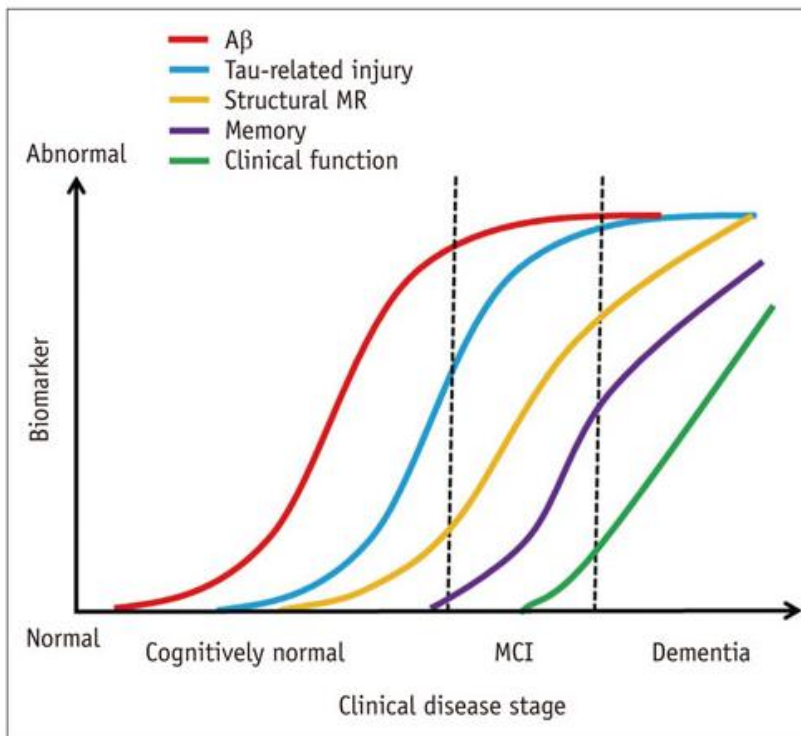


Fig. 48 : **Modèle de la pathogenèse des MAMA** (189)
 (Aβ : β -amyloïde, MCI : Déficience cognitive légère, MR : résonance magnétique)

2. Les autres facteurs socio-économiques : le contexte de vie

Des méthodes épidémiologiques socio-environnementales se sont développées pour modéliser les caractéristiques individuelles et environnementales des individus : ce sont des méthodes « contextuelles ». (174)

Les caractéristiques de l'environnement sont envisagées comme des facteurs d'exposition collectifs susceptibles d'agir sur la santé des habitants.

Ce sont des facteurs physiques (le bruit, la pollution etc...), de facteurs liés à l'environnement de vie (la densité de services, le type d'urbanisation etc...), des facteurs psychosociaux (exemple le niveau de pauvreté d'un quartier).

Les publications sur des données transversales montrent que des conditions défavorables dans l'environnement communautaire sont associées à de moins bonnes fonctions cognitives, après ajustement des données individuelles.

Les indicateurs utilisés évaluent la défavorisation, les activités bénéfiques pour la santé mises en place dans les communautés, comme l'activité physique.

Les premiers résultats significatifs sur la démence issus de l'étude des 3 Cités, montrent que vivre dans un quartier défavorisé est associé à un risque plus élevé de démence chez les femmes, indépendamment des caractéristiques socio-économiques et des facteurs de risques connus.

Des études ont montré l'impact du niveau socio-économique des personnes sur la survenue des MAMA et sur la mortalité dans le contexte. (190)

Un bas niveau socio-économique est en effet associé à une augmentation de la morbi-mortalité de manière générale. Les voies par lesquelles ces caractéristiques affectent le pronostic sont multifactorielles : Par exemple les personnes de bas niveau socio-économique ont un moindre accès et recours aux soins, sont plus concernées par les comportements à risque (tabagisme, moins d'activité physique, un déséquilibre alimentaire...) Ce qui a pour conséquences, un plus haut niveau de risque et la survenue de pathologies plus fréquentes. (191) (192)

Il a été démontré que la prévalence et l'incidence dans les MAMA sont plus élevées chez les personnes qui appartiennent aux catégories socio-économiques les plus faibles.

On utilise fréquemment comme critères : le niveau d'éducation, le statut face l'emploi, le lien social, le niveau de revenus.

B. Les facteurs de risques cardiovasculaires

Depuis quelques années, le retentissement négatif des facteurs de risques cardiovasculaires sur l'apparition des MAMA est signalé.

Une étude a conclu effectivement que les maladies cérébrovasculaires comme l'athérosclérose et l'artériosclérose sont associées à la démence de type MA et que le risque de développer la démence et la MA augmente avec la sévérité de la maladie vasculaire.

Une étude a mesuré également, grâce à l'imagerie radiologique, la quantité de substance amyloïde accumulée dans le cerveau d'hommes et de femmes âgés de 76 ans en moyenne, sans MA ou pathologies apparentées.

Ces personnes avaient eu une mesure de leurs facteurs de risque cardiovasculaire plus de vingt ans avant. Il a été observé que plus le nombre de facteurs de risque cardiovasculaire présents augmente, plus l'accumulation de substance amyloïde s'accroît, traduisant une élévation du risque de développer une MA.

Il paraît donc crucial de contrôler ces facteurs de risque : L'hypertension artérielle, le diabète, les troubles lipidiques, le surpoids, l'obésité, le tabagisme, la consommation excessive en alcool. (193) (194)

1. L'hypertension artérielle

L'hypertension artérielle chronique se définit par des valeurs de pression > à 140 mmHg pour la PAS et de pression < à 90 mmHg pour la PAD au cabinet médical et persistant dans le temps. Il s'agit du facteur de risque vasculaire le plus étudié dans la survenue des MAMA. (174) (195)

En effet, l'hypertension artérielle chronique peut-être associée à des AVC silencieux, être à l'origine de lésions de la substance blanche caractéristique de la démence vasculaire sous corticale appelée leucoaraïose, d'une atrophie des hippocampes et des amygdales qui sont des zones précocement touchées dans la MA. (196)

Depuis les dix dernières années, de nombreuses études observationnelles ont rapporté une augmentation du risque de déclin cognitif et de démence chez les patients hypertendus de longue date comparés aux normotendus. Pour exemple : Une étude a mis en évidence l'association entre l'hypertension artérielle mesurée à 70 ans et l'incidence de démence, vasculaire et dégénérative, neuf à quinze ans plus tard.

L'autopsie de cerveaux de patients hypertendus traités a montré moins de plaques séniles et de dégénérescences neurofibrillaires typiques de la MA, comparés à des patients non traités. (197)

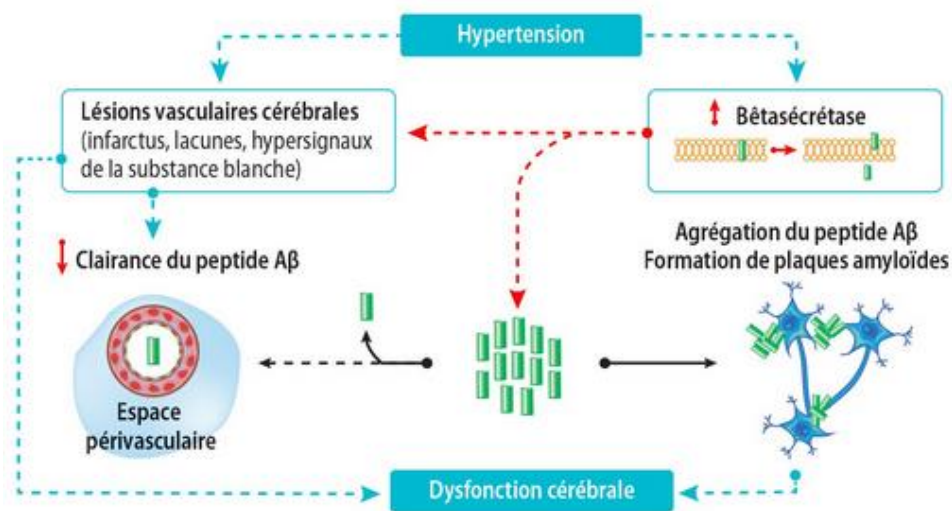


Fig. 49 : Hypertension artérielle et troubles cognitifs (198)

Le bénéfice éventuel des traitements antihypertenseurs sur le déclin cognitif et la démence a donné des résultats prometteurs. Les essais randomisés contre placebo restent peu nombreux mais certains d'entre eux mettent en évidence des résultats positifs. Les résultats ont été combinés dans une méta-analyse qui montre globalement une réduction du risque de démence de 13% dans le groupe recevant un traitement antihypertenseur. (199) (200)

ERC : étude randomisée contrôlée; TAS : tension artérielle systolique; TAD : tension artérielle diastolique; AVC : accident vasculaire cérébral.			
ERC	Participants	Intention, interventions	Effets sur les fonctions cognitives
Syst-Eur³	n=2902, ~ 68 ans, suivi 2 ans	<ul style="list-style-type: none"> • ↓ TAS 20 mmHg ou TAS < 150 mmHg • Nitrendipine ± énalapril ± hydrochlorothiazide 	Réduction de 55% du risque de démence
PROGRESS⁴	n=3054, ~ 64 ans, suivi 2 ans	Périndopril ± indapamide en prévention secondaire après AVC	<ul style="list-style-type: none"> • Réduction de 19% du risque de déclin cognitif et de 12% de démence après un AVC • Réduction de 45% du risque de déclin cognitif et de 34% de démence après AVC récidivants
SHEP⁵	n=4736, ~ 72 ans, suivi 4,5 ans	<ul style="list-style-type: none"> • TA < 160/90 mmHg • Chlorthalidone ± aténolol 	Réduction non significative du risque de démence
HYVET-cog⁶	n=3336, ~ 84 ans, suivi 2,2 ans	<ul style="list-style-type: none"> • TA < 150/80 mmHg • Indapamide ± périndopril 	Réduction non significative du risque de déclin cognitif

Tableau 2 : **Etudes interventionnelles évaluant le bénéfice cognitif de traitements antihypertenseurs** (199)

Plus récemment, une équipe de l'Inserm en collaboration avec le Department of Epidemiology and Public Health du University College of London, a effectué une étude, suivant, de 1985 à 2017, l'évolution de la tension artérielle et la survenue de démences chez plus de 10000 volontaires.

Ces travaux suggèrent que les quinquagénaires qui ont une hypertension artérielle maintenue tout au long de l'étude avaient 45% de risque supplémentaire de développer une démence par rapport à ceux ayant une pression systolique plus basse au même âge. En revanche, aucune majoration de ce risque n'a été observé chez les personnes ayant une hypertension artérielle à 60 ou 70 ans. Ce sur-risque d'hypertension artérielle est constatée chez les personnes n'ayant développé aucun problème cardiovasculaire durant le suivi. Il a été conclu que le l'impact de la PA sur la santé du cerveau est dépendant du temps d'exposition. Autrement dit, « la normalisation » de la PA à mi-vie peut être un moyen de prévenir les démences et notamment la MA. Or, en France, seulement 50% environ de la population fait l'objet d'un contrôle suffisant de la PA. (200)

Selon le rapport de la HAS de 2016, les causes de cette insuffisance de contrôle tensionnel s'explique par une mauvaise observance du patient, par une interruption de traitement ou d'un manque de suivi ; l'absence d'action thérapeutique correctrice du praticien face à une PA non contrôlée, secondaire à différents facteurs (doutes du risque lié à l'HTA, la peur d'une baisse tensionnelle, effets secondaires des traitements) ou encore un manque d'implication du système de santé dans la prise en charge des pathologies chroniques. (174) (195)

2. Le diabète

En France, en 2019, près de 3,5 millions de personnes sont diabétiques et 92% sont atteintes de diabète de type 2, la forme la plus fréquente de diabète. Cette forme se caractérise par une résistance à l'insuline et une carence relative à l'insuline par une déficience de sécrétion ou de l'action insulinique provoquant une hyperglycémie chronique et qui survient essentiellement chez les adultes d'âge mûr mais qui peut survenir à un âge plus jeune. De plus, des spécialistes ont évalué à plus de 500000 français ignorant qu'ils sont atteints du diabète. (201)

L'augmentation de la prévalence constatée depuis plusieurs années est liée à l'allongement de l'espérance de vie des personnes diabétiques et au vieillissement de la population.

Ainsi la moitié des diabétiques à plus de 75 ans et les 75-79 ans ont la prévalence la plus élevée. C'est en ce sens que de nouvelles complications apparaissent, notamment des troubles cognitifs touchant des sujets diabétiques âgés vivant plus longtemps. (174)

Le diabète est considéré selon des études comme un des facteurs de risque de déclin cognitif et de MAMA. La plupart des études a mis en évidence une augmentation du risque de la MA et de la démence vasculaire. Il a été évalué par une multiplication du risque de 1,5 à 2. Le diabète et le prédiabète ont été d'ailleurs reconnu en 2016 dans la revue *Lancet Neurology* comme faisant partis des facteurs de risque modifiables de la MAMA. (202) (203)

Une étude plus récente américaine a également montré que la progression de la démence et des complications liées à la MA sont beaucoup plus rapides chez les personnes diabétiques qui ne sont pas traitées. En effet, des signes de dégénérescence dans la MA notamment la « pathologie Tau » a été analysé chez 4 groupes de personnes prédiabétique et diabétique de type 2 traités ou non et des euglycémiques, suivi pendant 10 ans. La progression des signes de la MA allait 1,6 fois plus vite chez les diabétiques de type 2 qui n'étaient pas traités. (203) (204)

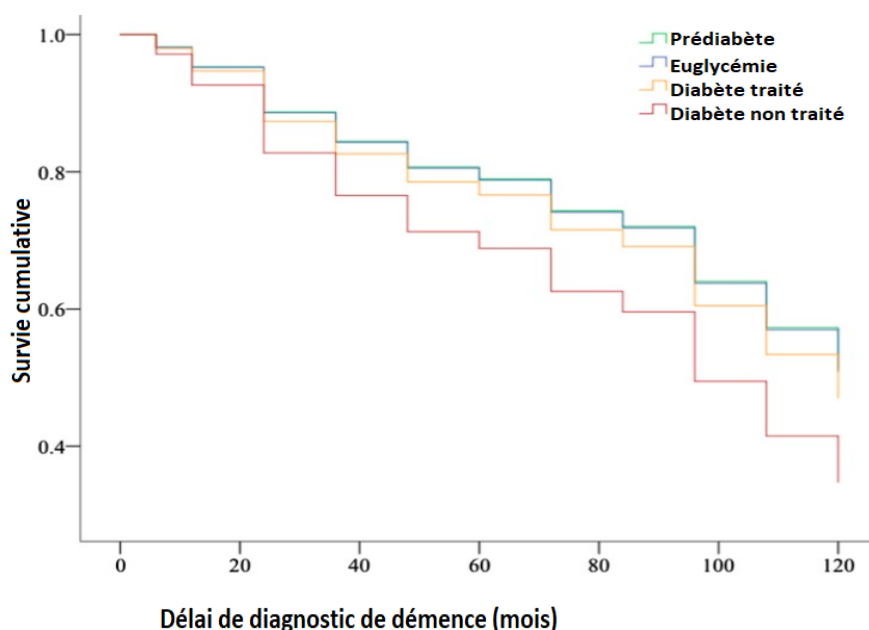


Fig. 50 : Différences de groupe dans la progression vers la démence (203)

D'un point de vue physiopathologique, l'augmentation du risque des troubles cognitifs et de MA liés au diabète s'expliquerait de manière non exhaustive par des mécanismes vasculaires, microvasculaires, inflammatoire, oxydatifs agissant sur les plaques amyloïdes liés à l'hyperglycémie et à l'hyperinsulinisme. (205) (206) (207)

Le déséquilibre glycémique, hypoglycémique notamment répété lié à un mésusage de traitement ou à une dysrégulation hypothalamo-hypophysaire peuvent avoir une action sur l'hippocampe, une des structures les plus impliquées dans la MAMA.

On note aussi que les troubles cognitifs sont sous-estimés chez les diabétiques en général, selon les données de la cohorte Gerodiab en France. Cela serait dû au temps restreint de consultation. (208)

Même si d'autres études doivent confirmer l'impact du traitement antidiabétique sur la MAMA, la surveillance du maintien normoglycémique s'avère nécessaire pour un moyen de prévention de démences notamment des MAMA.

3. Le tabagisme

La consommation de tabac, particulièrement de nicotine, sans compter les composés inhalés avec la fumée de cigarette ont déjà montré des preuves d'effets délétères sur les pathologies cancéreuses, pulmonaires et notamment cardiovasculaires. Le tabagisme est de ce fait un facteur de risque de MAMA.

D'autant que des études ont montré que l'exposition chronique de l'organisme à la nicotine finissait, par l'augmentation de la perméabilité de la BHE, par favoriser l'entrée des substances toxiques et des pathogènes induisant et augmentant les infections. (174) (209)

En 2007, un ensemble d'études a permis de conclure que le risque de MA est multiplié par 1,79 et par 1,78 le risque de démence vasculaire, chez les fumeurs actuels en comparaison aux non-fumeurs. (210)

En 2010, des chercheurs américains ont proposé d'étudier le risque de MA et de démence vasculaire en fonction de la consommation de tabac recueillie entre 50 et 60 ans sur un grand échantillon de sujets. L'étude avait été initiée en 1978 durant un suivi de 23 ans, et a permis une mesure de consommation de tabac avant le développement des troubles cognitifs. Cette étude rappelle que le tabagisme est bien un facteur associé à une augmentation du risque de MA et de démence vasculaire, et aucunement protecteur (quelques études cas témoins ont fait croire le contraire). Le risque de démence semble être augmenté également par le tabagisme passif. (211) (212)

4. L'hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie correspond à un taux élevé de cholestérol sanguin lui-même, produit par le foie et également issu de sources alimentaires. Les protéines de transport sanguin du cholestérol en excès sont le HDL, qui permet son élimination dans le foie, et le LDL qui le distribue aux différents organes dont le cerveau et pouvant être à l'origine d'athérosclérose au niveau des vaisseaux lorsqu'il se trouve en excès.

Des altérations dans l'homéostasie du cholestérol du cerveau ont été corrélées à la neurodégénérescence dans de nombreuses études mais les mécanismes restent encore flous et complexes. Il est par exemple bien établi dans des études précliniques chez le rongeur, du rôle délétère du taux anormalement élevé de cholestérol sur les neurones. Des chercheurs ont vérifié la présence simultanée de taux élevés de cholestérol et de dépôts précoces d'amyloïdes chez des patients âgés de 40 à 55 ans.

Des études épidémiologiques rapportent que l'hypercholestérolémie au milieu de la vie est considérée comme le principal facteur de risque non génétique pour le développement de la MA plus tard dans la vie mais que ce lien disparaît à un âge plus avancé. (213) (214)

Dans une autre revue, sur 5 études prospectives étudiées, 3 ont montré une association significative entre la MA et l'hypercholestérolémie.

Concernant les 2 autres, l'association n'est pas significative pour l'une et montre un effet protecteur pour l'autre notamment le rôle bénéfique du cholestérol comme composant des membranes cellulaires avec un rôle potentiel dans la neuroplasticité. (215) (216)

Le rôle thérapeutique des statines visant à réduire le cholestérol chez les patients atteints de la MA n'a pas entraîné d'amélioration nette de la cognition. En effet, plusieurs études montrent des résultats contradictoires, pour certaines une diminution significative du risque de MA chez les patients consommant des statines, et pas pour d'autres.

Selon la revue Cochrane, il n'est pas prouvé que les statines administrés à des sujets âgés à risque cardiovasculaires ont un rôle de prévention dans le déclin cognitif ou dans la démence. D'autre part l'arrêt du traitement par les statines n'entraîne pas chez les patients, d'augmentation du risque de démence ou de déclin cognitif. (217)

Une étude préclinique très récente (Fév. 2021) a mis en évidence chez des souris, la présence d'oxystérols, du cholestérol oxydé d'origine périphérique, pouvant traverser la BHE par diffusion et influencer la synthèse de cholestérol cérébral, et il a été démontré que l'hypercholestérolémie entraîne des niveaux élevés dans le cerveau d'oxystérols qui auraient des effets négatifs sur la physiologie neuronale, notamment en modifiant la microanatomie de certains neurones pyramidaux et jouant sur la plasticité synaptique de l'hippocampe pouvant être à l'origine de neurodégénérescence. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour en comprendre pleinement les mécanismes. (218)

5. Le surpoids et l'obésité

Selon l'étude ESTEBAN établit en 2015, on compte 54% d'hommes et 44% de femmes en surpoids ou obèses avec un IMC \geq 25. Cette prévalence augmente avec l'âge. La prévalence de l'obésité (IMC \geq 30) est estimée à 17% sans distinction entre homme et femme. Chez les enfants de 6 à 17 ans en 2015, la prévalence de surpoids (obésité incluse) est estimée à 17% dont 4% d'obèses. Malgré une stabilisation de la prévalence de l'obésité dans ces populations ces dix dernières années, cette dernière reste élevée. (219)

L'obésité augmente considérablement le risque vasculaire et a été identifié comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer selon un récent article. L'implication potentielle des facteurs vasculaires dans l'étiologie de la MA a fait l'objet d'un examen approfondi. Une méta-analyse récente sur 1,3 millions d'individus a montré qu'un indice de masse corporelle plus élevé est associé à un risque accru de démence lorsqu'il est mesuré plus de 20 ans avant le diagnostic. (220) (221)

Les mécanismes pouvant être à l'origine de ce sur-risque de MA serait dû à la cascade pathologique induits par l'obésité, notamment la neuroinflammation, de rupture de la BHE, de la proportion d'EROs et d'activation microgliale pouvant accélérer les dommages neuronaux. Un autre mécanisme impliquant la leptine, une hormone principalement produite par les adipocytes, qui régule l'apport alimentaire et le métabolisme énergétique, se liant à un récepteur membranaire le LepR, pourrait être à l'origine de la MA. Un dysfonctionnement induit par les peptides A β , qui altéreraient eux-mêmes la liaison et le fonctionnement avec le LepR, est observé chez les patients atteints de la MA selon de récents travaux. (222)

De plus, ces mécanismes variables induits par la graisse corporelle peuvent modifier le risque de la MA à travers différents stades de la maladie. Des preuves méta-analytiques ont montré qu'un IMC plus élevé est associé à un risque de démence plus faible lorsqu'il est mesuré plus de 10 ans avant le diagnostic. Autrement dit, l'obésité mesurée à 50 ans est associée à un sur-risque mais pas à 60 ou 70 ans. (223)

Une étude très récente a cherché à clarifier ces mécanismes en étudiant par neuroimagerie les propriétés neuronales chez les sujets obèses à différents stades de déficience cognitive de MA et ont permis de conclure à une contribution de l'obésité, à la vulnérabilité des tissus neuronaux chez les individus cognitivement sains, à une déficience cognitive légère, et qu'un « poids santé » dans la démence légère de la MA pouvait aider à préserver la structure cérébrale. (224) (225)

Ces résultats corroborent l'importance de la prise en charge de l'obésité de manière précoce dans une évaluation du mode de vie et de remédiation tout au long de la vie pour réduire la démence à la MA et à l'âge.

C. Les autres facteurs de risques modifiables

(la liste des autres facteurs modifiables est non exhaustive)

1. La nutrition

La nutrition qui intègre l'alimentation et l'activité physique est susceptible de jouer un rôle protecteur vis-à-vis du déclin cognitif et des MAMA selon des travaux scientifiques nombreux, bien que le niveau de preuve soit variable selon les différents facteurs nutritionnels. (Nous détaillerons ce point dans un prochain chapitre de ce mémoire concernant les facteurs protecteurs et préventifs de la MA).

On note donc qu'à l'inverse, la mauvaise alimentation, qui regroupe la dénutrition et les facteurs alimentaires favorisant les risques cardiovasculaires et/ou les aliments très sucrés sont susceptibles d'avoir un impact néfaste sur la protection cérébrale. De plus, la sédentarité et l'inactivité physique augmenterait les risques d'apparition de la MA. (174) (226) (227)

2. La consommation excessive en alcool

Il y a une discordance dans les résultats de plusieurs études évaluant l'impact de la consommation en alcool sur le risque de développer la MA. Certains suggèrent une diminution du risque de MA quand d'autres suggèrent un risque voire l'absence d'impact de la consommation en alcool. (174)

Cependant, il n'existe pas de preuves scientifiques sur les bénéfices de la consommation en alcool, seules les connaissances concernant la dangerosité de l'alcool notamment en termes de risque cancérigène existent et n'encouragent pas à envisager une recommandation à la consommation en alcool.

De plus, très récemment, des chercheurs ont étudié, à partir de données exhaustives des hospitalisations en France entre 2008 et 2013, l'association entre l'alcoolisme et les démences. Les résultats ont montré que les troubles liés à la consommation d'alcool étaient un facteur de risque majeur d'apparition de tous types de démences en particulier de démence à début précoce. (228)

Ainsi, dépister la consommation excessive d'alcool devrait faire partie des soins médicaux réguliers, avec une intervention ou un traitement proposé si nécessaire en vue de prévenir tous types de démences et notamment de type Alzheimer. (229)

3. La dépression

En France, la dépression a une prévalence estimée à 4,7% chez les personnes de 55 à 75 ans, ce qui fait l'une des plus fréquentes des pathologies psychiques. (174) (230)

Dans l'étude PAQUID, la symptomatologie de cette pathologie est observée plus de 12 ans avant l'apparition des signes cliniques de la MA, en complément des troubles mnésiques et du début du déclin cognitif. Elle constitue vraisemblablement un signe prodromal des démences. (231)

La dépression constitue un facteur de risque à part entière de démences. Cependant, un traitement antidépresseur n'a pas montré de bénéfices pour retarder ou prévenir le risque de démence ni à limiter le déclin cognitif. Les effets indésirables d'antidépresseurs ou de psychotropes peuvent aussi être à l'origine de troubles cognitifs. (232)

La dépression peut être considéré comme un élément de repère de la démence du sujet âgé et doit être pris en compte pour améliorer le vieillissement cérébrale.

4. Les médicaments

a. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) sont des médicaments psychotropes aux propriétés anxiolytiques, hypnotiques, anti-convulsivantes et myorelaxantes et pouvant être indiqués dans les troubles de l'anxiété, des troubles sévères du sommeil et de l'épilepsie. Les hypnotiques zolpidem et zopiclone sont apparentées aux BZD et possèdent des propriétés semblables. (174)

La consommation de ces molécules reste forte en France la plaçant au 2eme rang européen selon le rapport de l'ANSM en 2017 et augmente avec l'âge, elle est maximale chez les femmes âgées de 80 et plus. (233)

Pourtant, un profil de risque de ces molécules bien connu et démontré comme :

- Le risque d'abus et de dépendance physique et psychique quel que soit l'âge
- Le risque d'effets indésirables graves à type d'affection du système nerveux plus fréquemment chez les sujets âgés (sommolence, comas, convulsions, confusion...), d'affections psychiatriques, de fatigue et des effets psychomoteurs...
- Les troubles mnésiques temporaires (amnésie antérograde)

Ces effets connus ont poussé des scientifiques à la recherche sur l'association entre le traitement aux BZD et le déclin cognitif chez les personnes âgées donnant des résultats controversés sur les durées d'expositions et d'actions des molécules et notamment sur le phénomène effet-dose (argument d'un lien de causalité). (234) (235)

La contradiction repose sur le fait que l'utilisation de BZD serait en fait le reflet d'une anxiété présente dans les symptômes précoces de la MA. Il y aurait par ailleurs une association entre les troubles anxieux et la MA.

Des recommandations ont tout de même été mises en place afin d'impliquer les professionnels et les usagers à la consommation de ces médicaments et permettre un suivi sécurisé. (236)

b. Les anticholinergiques

De nombreux médicaments ont des effets anticholinergiques qui consistent à diminuer les effets de l'acétylcholine, neuromédiateur du système nerveux central et périphérique qui est déficiente dans la MA. Bien que les indications soient variées comme la dépression, l'anxiété, la maladie de Parkinson, les allergies saisonnières, il est bien démontré que ces médicaments peuvent affecter la cognition notamment la mémoire de travail, l'attention, la psychomotricité, peuvent induire de l'hypotension orthostatique et des chutes. (174) (237)

Un déficit plus généralisé de la cognition survient notamment chez les sujets âgés. Ces troubles sont d'autant plus fréquents et importants que l'activité anticholinergique des molécules est grande et prolongée, et sont réversibles à l'arrêt des molécules. Ils restent tout de même souvent prescrits chez les sujets âgés.

Des études ont permis de mettre en évidence l'association des anticholinergiques à un sur-risque de la MA. Une étude en particulier a conclu qu'une utilisation cumulative plus élevée en anticholinergiques est associée à un risque accru de démence.

Une autre étude récente (02/2020) montre des résultats soulignant l'impact néfaste des médicaments anticholinergiques sur la cognition et la nécessité d'éviter leur prescription, en particulier chez les personnes à risque élevé de MA. (238) (239)

Des listes de produits ayant des effets altérant la mémoire, classés en fonction de l'importance de leur effet anticholinergique, ont été publiées en ce sens.

5. Les comorbidités sensorielles

Les personnes âgées sont la catégorie de population la plus sujette aux problèmes de comorbidités notamment les troubles sensoriels dont la prévalence est élevée et augmente avec l'âge.

Les troubles sensoriels comprennent notamment les troubles auditifs et visuels qui sont courants chez les personnes atteintes de démence et ne sont souvent pas détectés ou correctement gérés.

Des relations transversales ont été mises en évidence entre les troubles auditifs et les performances cognitives diminuées, sur la mémoire et les fonctions exécutives. De même une association entre les troubles auditifs et la démence incidente, le déclin cognitif et les volumes cérébraux.

En France, des données de la cohorte PAQUID a montré que les personnes ayant des troubles auditifs avaient un déclin cognitif accéléré (mesure par les score MMSE) au cours des 25 années suivantes et que l'utilisation d'aides auditives atténuait ce déclin cognitif.

Une étude a considéré que les troubles auditifs notamment au middle âge était un facteur de risque modifiable de démence. Mais aucune publication n'a permis de montrer que l'appareillage auditif modifie les effets observés. (174) (213)

Concernant les troubles visuels, ils sont associés à une symptomatologie dépressive, à une dépendance dans les activités de la vie quotidienne, et les activités instrumentales.

Une étude américaine sur la population générale a analysé les liens existant entre la qualité de la vision et les performances cognitives mesurées par un test psychométrique simple. Les personnes avec des troubles de la vision présentent deux ou trois fois plus de risques d'avoir un mauvais score à ce test que celles ayant une vision corrigée. (240) (241)

Selon une autre étude coréenne très récente de cohorte nationale basée à partir de patients de plus de 40 ans, les résultats suggèrent qu'il y a une augmentation significative de l'incidence de la démence chez les sujets malvoyants. La perte visuel initiale et la déficience visuelle étaient positivement associées au risque de démence, de maladie d'Alzheimer et de maladie vasculaire. (242) (243)

Les connaissances sont encore à approfondir mais ces études montrent la nécessité d'interventions, d'une surveillance sur ces troubles. (244) (245)

6. Les traumatismes crâniens

Les données neuropathologiques ont permis de préjuger d'un lien entre un traumatisme crânien et la démence notamment chez les sujets ayant eu des pratiques sportives à fort risque de commotions cérébrales telles que le football américain, le rugby, le hockey, boxe etc... (174) (246)

Des études à grande échelle avec un long suivi ont été rares mais une étude très récente a permis d'évaluer l'association entre les lésions cérébrales traumatiques (LCT), la gravité, le nombre et le risque à long terme subséquent de démence. Il en résulte que les LCT était associés à un risque accru de démence à la fois par rapport aux personnes sans antécédent de LCT et aux personnes ayant un traumatisme non LCT. (247)

Des efforts plus importants pour prévenir les traumatismes crâniens et identifier les stratégies pour atténuer le risque et l'impact de la démence ultérieur sont nécessaires.

7. Le stress chronique

Le stress entraine la sécrétion par notre organisme du cortisol, une hormone produite par les glandes surrénales en réponse à des signaux émis par des neurotransmetteurs.

La sécrétion prolongée du cortisol peut entraîner des lésions de l'hippocampe sur le long terme qui se traduit par une réduction de la taille de l'hippocampe associée à des pertes neuronales et à un ralentissement de la neurogénèse. De plus les neurones contrôlant le cortisol ne peuvent pas stopper la sécrétion accélérant l'atrophie de l'hippocampe.

Ce n'est pas le cas de l'exposition aiguë, mais l'importance de la durée d'exposition prolongée au stress, en particulier à partir de 45 ans, entraînera des répercussions sur le capital cerveau. Plusieurs études ont mesuré l'élévation du risque de la MA avec le stress chronique. (248)

Une étude plus récente allemande a également fait le lien entre le stress et la déficience mentale. D'après ces chercheurs, l'anxiété est un facteur de risque de la MA. Ils notaient que l'anxiété est susceptible d'endommager le cerveau directement par le stress permanent et indirectement par le manque d'activité physique qu'elle engendre.

Ils déduisaient que l'anxiété liée aux traits de personnalité devrait être prise au sérieux dès le plus jeune âge car elle pouvait être un facteur de risque modifiable de démence future. (249)

8. Les troubles du sommeil

En vieillissant, il est bien connu que le sommeil s'altère progressivement en terme de durée et de qualité. Les troubles du sommeil concerneraient jusqu'à 42% des patients de plus de 65 ans dont la moitié de façon chronique avec un retentissement sur la qualité de vie de façon globale. L'insomnie (le plus fréquent), les troubles respiratoires du sommeil (syndrome d'apnée du sommeil), les troubles du rythme circadien et les mouvements anormaux du sommeil constituent ces troubles.

Il a été démontré par différentes études, qu'une privation et une fragmentation du sommeil pouvaient diminuer les performances neuropsychologiques. (250)

Nous savons de nos jours que le sommeil est crucial pour consolider la mémoire et éliminer l'excès de bêta amyloïde et de Tau hyperphosphorylé accumulé dans le cerveau des patients atteints de la MA. Cependant, le lien entre un déclin cognitif chez le sujet âgé et les troubles du sommeil ont longtemps eu des résultats controversés. Des limites se posent sur l'interaction des facteurs cardiovasculaires jouant un rôle intermédiaire entre la somnolence et le déclin cognitif et sur la chronologie de l'apparition des troubles du sommeil en tant que cause du déficit cognitif ou de conséquence.

Plus récemment une méta-analyse sur le lien a conclu à une augmentation du risque de la MA de 49% chez les sujets quels que soient les troubles du sommeil et qu'il existe une augmentation du risque de 19% chez les sujets présentant des troubles du sommeil à l'exception de l'insomnie.

Dans une étude très récente, il a été conclu que les biomarqueurs du sommeil, de la mémoire et de la MA sont étroitement liés dans la progression de la MA à partir des premiers stades asymptomatiques et précliniques de la maladie liés à la MA. (251) (252)

Le sommeil et la fonction de la mémoire sont progressivement altérés au cours de l'évolution de la MA et la dysrégulation du sommeil apparaît plus tôt que la détérioration cognitive, avec une réduction du taux de la protéine 42β amyloïde du LCR.

Une autre étude récente corrobore la précédente en concluant que des preuves soutiennent une relation bidirectionnelle entre les anomalies du sommeil et la charge de $A\beta$ et de Tau, qui signifierait que la perturbation du sommeil serait à la fois une cause et une conséquence de la MA. (253)

Des études doivent cependant permettre d'en apprendre plus sur ce lien MA et sommeil notamment qu'une nouvelle voie : le système glymphatique ait été décrite.

9. L'herpès et autres facteurs infectieux

Un lien entre des agents infectieux et la survenue de la MA est suspecté par plusieurs études. (174) (254)

Plusieurs arguments sont en faveur de l'hypothèse d'une réponse de l'organisme à une infection par des agents pathogènes qui interagiraient avec des facteurs génétiques pour initier l'accumulation et ou la formation de dépôts de protéine bêta amyloïde, de protéines tau hyperphosphorylées et une inflammation dans le cerveau atteint de la MA.

Des études *in vitro* et des modèles animaux ont fait part de cette hypothèse notamment par le virus *Herpes simplex* de type 1, le *Chlamydia pneumoniae*, les spirochètes, les pathogènes parodontaux et *Helicobacter pylori* mais restent à approfondir.

Parmi les virus potentiellement incriminés, le virus de l'herpès (HSV1) focalise l'attention. L'HSV1 est un virus neurotrophe qui infecte une grande majorité de la population et reste à l'état quiescent au niveau des corps cellulaires des neurones sensitifs à la suite de la primo-infection et peut se réactiver à l'occasion de divers stimuli. (255)

Il est probable que la réactivation de l'HSV1 jouerait un rôle dans la pathogénie de la MA selon des éléments clinico-physiopathologiques. Ce lien a été contredit par des études dans le passé mais a repris vigueur depuis 2018 grâce à une série de recherches.

Plus récemment, une technologie innovante a permis de modéliser à partir de cellules de l'épiderme reprogrammées en neurones, un mini cerveau humain à 3 dimensions. Ces neurones ont été infectés par le HSV1 et une grande quantité de protéine β amyloïde a été produits dans ces neurones.

Une autre étude a montré qu'une réactivation du virus HSV1 était associée à un risque 2 à 3 fois supérieur de développer la MA mais seulement chez les personnes ayant un facteur de susceptibilité génétique, l'allèle APOE4. (256)

Des études sont en cours en vue de développer cet argument et permettre possiblement une recommandation de prévention des MAMA notamment en limitant les récurrences herpétiques. (257)

10. Les facteurs environnementaux

Beaucoup de recherches ont été aussi mises en place pour déterminer si des facteurs environnementaux pouvaient jouer un rôle dans la MA notamment des neurotoxiques.

L'aluminium en est un parmi d'autres, utilisé dans le traitement des eaux et comme additif alimentaire, il entre dans la composition de produits pharmaceutiques, cosmétiques, récipients et matériaux d'emballages. L'hypothèse d'un lien entre l'aluminium notamment dans l'eau potable et la MA a été soutenue dans plusieurs résultats biologiques mais des faiblesses sont importantes. Un rôle causal n'est pas encore à considérer actuellement. (174) (258)

Concernant d'autres neurotoxiques comme les pesticides, les métaux lourds ou encore l'exposition aux champs magnétiques, aucune étude n'est en mesure d'établir des preuves solides de lien de causalité avec la maladie d'Alzheimer. (259)

D. Cumul des facteurs de risques et MAMA

En prenant en compte, l'importance de chaque facteur de risque notamment cardiovasculaire, le fait de les cumuler aura un fort impact sur le risque de développer une MAMA. (174) Une étude effectuée en 2005 a été réalisée dans une population de 76,2 ans sans démence au départ, au cours d'un suivi de 5 ans. 4 facteurs de risque cardiovasculaires étaient analysés. Il a été conclu que le risque de MA augmentait avec le nombre de facteurs de risques vasculaires. (260)

Le risque relatif passait de 1,7 pour les participants ayant un facteur de risque, à 2,5 pour ceux ayant 2 facteurs de risque et à 3,4 pour ceux ayant 2 facteurs de risque. (261)

L'effet cumulatif de l'ensemble des divers facteurs associés n'a pas été étudié et pourrait faire l'objet d'études spécialisées.

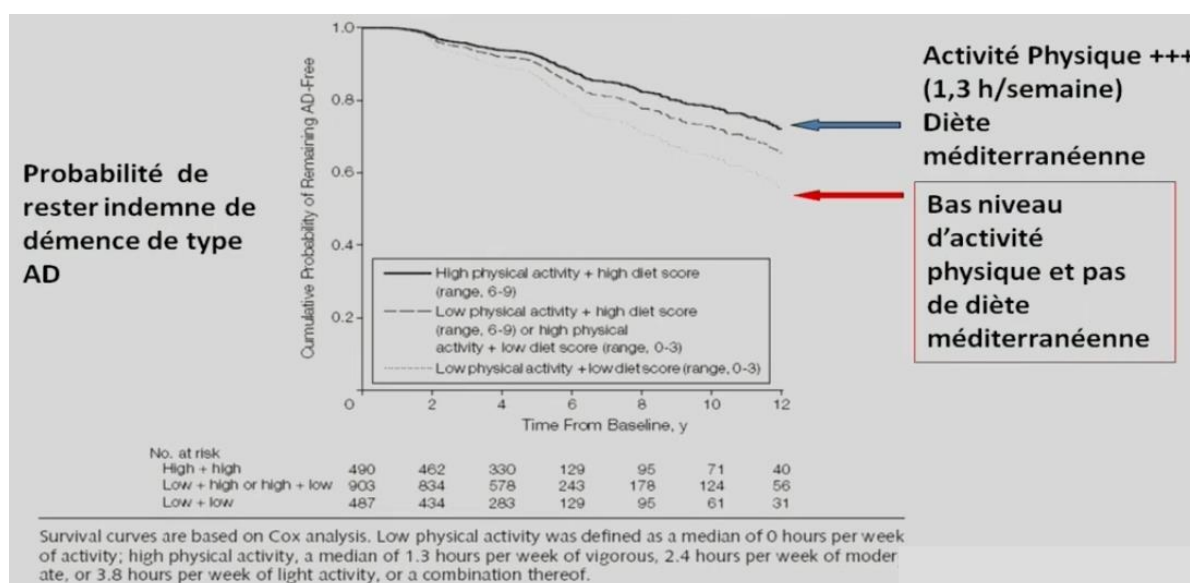


Fig. 51 : Effet synergique des facteurs de risque (261)

III. Programmes nationaux et mondiaux de prévention

A. Définitions générales de la prévention en santé publique

La notion de « Prévention » est complexe dans le domaine de la santé, voici différentes définitions permettant d'en comprendre le concept. (262)

1. Selon le Rapport Flajolet

La prévention est définie selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1948 comme : « L'ensemble des mesures visant à éviter ou réduire le nombre et la gravité des maladies, des accidents et des handicaps. » (263) (264)

La prévention est classée selon le stade de la maladie en trois types :

- Avant l'apparition de la maladie, la **prévention primaire** est un ensemble d'actes visant à diminuer l'incidence d'une maladie dans une population et donc à réduire, autant que faire se peut les risques d'apparition de nouveaux cas. Sont par conséquent pris en compte à ce stade de la prévention, les conduites individuelles à risque, comme les risques en termes environnementaux et sociétaux.
- La **prévention secondaire** est de diminuer la prévalence de la maladie dans une population. Ce stade recouvre les actes destinés à agir au tout début de l'apparition du trouble ou de la pathologie afin de s'opposer à son évolution ou encore pour faire disparaître les facteurs de risque.
- Une fois la maladie installée, la **prévention tertiaire** intervient où il importe de diminuer la prévalence des incapacités chroniques ou des récidives dans une population et de réduire les complications, les invalidités ou les rechutes consécutives à la maladie.

2. Selon RS. Gordon en 1982

La prévention est classée sur la population cible en trois parties :

- La **prévention universelle** est destinée à l'ensemble de la population quel que soit son état de santé. Ce sont les champs dits de l'éducation pour la santé qui insiste notamment sur les grandes règles d'hygiène.
- La **prévention sélective** s'exerce en direction de sous-groupe de population spécifiques (les femmes âgées de plus de 60 ans, les retraités, une population défavorisées etc....). La promotion de l'activité physique constitue un exemple d'actions de prévention sélective.
- La **prévention ciblée** est fonction de sous-groupes de la population et de l'existence de facteurs de risque spécifiques à cette partie bien identifiée de la population (soixantennaires hypercholestérolémiques...)

3. Selon le traité de Santé Publique (2016)

La notion de prévention est décrite comme l'ensemble des actions, des attitudes et des comportements qui tendent à éviter la survenue de maladies ou de traumatismes ou à maintenir et à améliorer la santé.

On distingue :

- La prévention dite de « **protection** » qui est avant tout une prévention « de », ou « contre », laquelle se rapporte à la défense contre des agents ou des risques identifiés.
- La prévention dite « **positive** » voire universelle, du sujet ou de la population, sans référence à un risque précis, qui renvoie à l'idée de « promotion de la santé ».

4. Définition de la « prévention globale » entendue comme la gestion de son capital santé

La personne a une gestion active et responsabilisée de son capital santé dans tous les aspects de la vie. L'action de promotion de santé, de prévention des maladies ou d'éducation thérapeutique est déclenchée par un ou des professionnels. Une participation active de la personne ou du groupe ciblé est systématiquement recherchée.

Les quatre actions retenues pour une « prévention globale » sont :

- **Par les risques**, correspondant à celle mise en œuvre actuellement et concerne le champ sanitaire
- **Par les populations**, dans une logique d'éducation à la santé entendue globalement.
- **Par les milieux de vie**, qu'il s'agit de rendre sains et favorables.
- **Par les territoires**, pour bénéficier de la connaissance et de la proximité du terrain et des populations.

B. Le plan d'action de l'OMS contre la démence

Selon l'OMS, la démence constitue « une priorité de santé publique ». En mai 2017, l'Assemblée mondiale de la Santé a approuvé le plan mondial d'action de santé publique contre la démence, dont la maladie d'Alzheimer constitue la forme la plus commune. (265) (266)

Ce plan a pour objectif d'améliorer la vie des personnes atteintes de démence, leurs aidants et de leurs familles, tout en atténuant l'impact de la démence et les causes de démences, sur eux ainsi que sur leurs communautés et les pays.

La vision de l'OMS est de tendre vers un monde où la prévention de la démence est possible et où les personnes malades atteintes de démence et leurs aidants puissent avoir accès à la prise en charge appropriée.

Les sept domaines d'actions et leurs cibles mis en place, pour la période de 2017 à 2025, sont de :

1° Faire de la démence une priorité de santé publique en objectivant que 75% des pays auront formulé ou mis à jour des politiques, des stratégies, des plans nationaux pour lutter contre la démence soit 146 plans nationaux sur les 194 Etats membres représentés par l'OMS.

2° Mieux informer et sensibiliser à la démence en objectivant que 100% des pays auront mené au moins une campagne de sensibilisation de l'opinion publique sur la démence et que 50% des pays auront pris au moins une initiative pour améliorer la manière dont la démence est perçue.

3° Cibler la réduction des facteurs de risques applicables à la démence définis dans le plan d'action mondial de l'OMS pour la lutte contre les maladies non transmissibles (2013-2020) et réduire les risques de déclin cognitif et de démence par des interventions relatives à l'activité physique, au sevrage tabagique, à la nutrition, à la lutte contre l'alcoolisme, aux interventions cognitives, à l'activité sociale, à la gestion du poids, à la prise en charge de l'hypertension artérielle, à la prise en charge du diabète sucré, de la dyslipidémie, de la dépression, de la perte auditive.

4° Diagnostiquer, traiter et prendre en charge la démence en objectivant qu'au moins 50% du nombre des cas de démence sont diagnostiqués dans au minimum 50% des pays.

5° De soutenir les aidants en objectivant que 75% des pays proposent des programmes de soutien de formation aux aidants et aux familles

6° De mettre en place des systèmes d'information en objectivant que 50% des pays recueillent systématiquement un ensemble d'indicateurs de base sur la démence.

7° De développer la recherche et l'innovation en objectivant de doubler le produit de la recherche mondiale sur la démence.

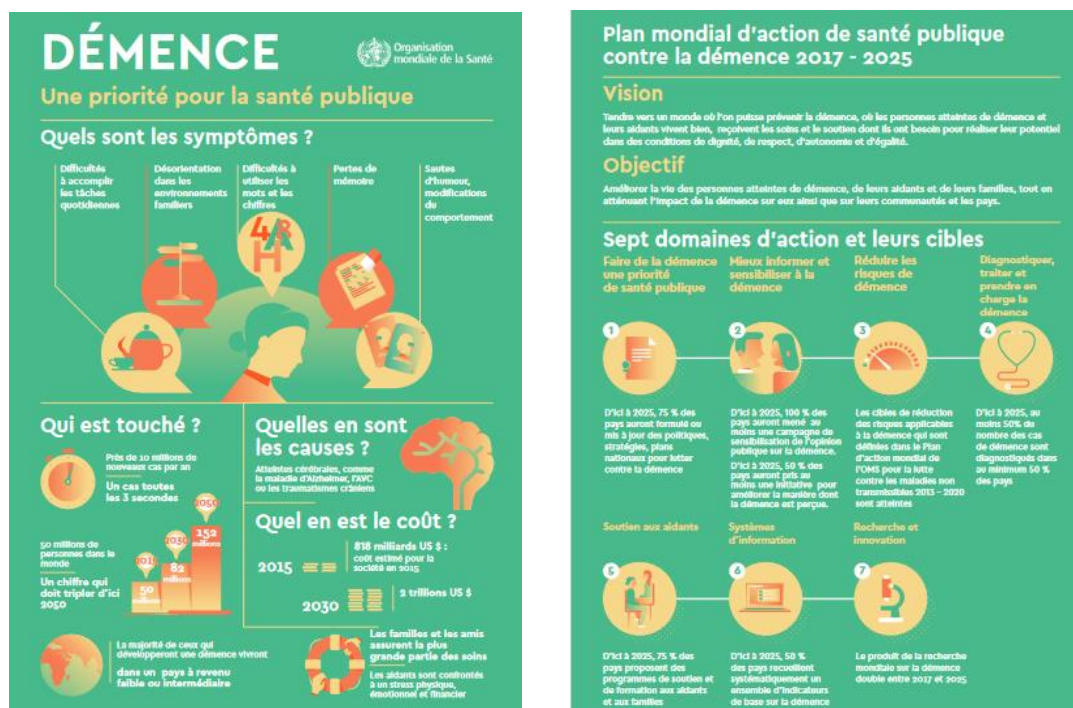


Fig. 52 : Infographie 2017 de plan mondial contre la démence (266)

L'OMS a établi un guide « **Towards a dementia plan : A WHO guide** » [vers un plan contre la démence] qui fournit les conseils aux états membres pour la création et la mise en œuvre d'un plan de lutte contre la démence. Ce guide est lié à l'**observatoire mondial de la démence (GDO)**, une plateforme de surveillance Web d'échange de données et de connaissances contenant des informations clés sur la démence. (267)

De récentes lignes directrices (2019) ont été lancées pour la réduction du risque de déclin cognitif et de la démence. En effet, en l'absence persistante de traitement curatif à l'heure actuelle, les initiatives portent essentiellement sur les facteurs de risques.

Il s'agit d'ailleurs du 3^{ème} domaine d'action du plan d'action mondial. La base de données factuelles pour la réduction des risques continue aussi de s'élargir.

Les lignes directrices fournissent les bases de connaissances aux prestataires de soins de santé, aux gouvernements, aux décideurs politiques et aux autres parties prenantes de réduire le déclin cognitif et la démence au moyen d'une stratégie de santé publique.

C. Les plans nationaux mis en place contre la démence

1. Des exemples dans différents pays

Dans cette partie, nous traiterons quelques exemples de stratégies établies dans différents pays en réaction au plan élaboré par l'OMS luttant contre la démence, qui sert de référence en termes de recommandations.

Dans les 194 Etats membres représentés par l'OMS, l'objectif attendu d'ici 2025 est l'établissement de 146 plans nationaux agissant contre la démence. Seuls 31 plans ont été adoptés depuis 2017, dont 28 Etats membres de l'OMS, selon le rapport 2020 de l'ADI (la fédération internationale des associations Alzheimer et démence du monde entier) en relations officielles avec l'OMS.

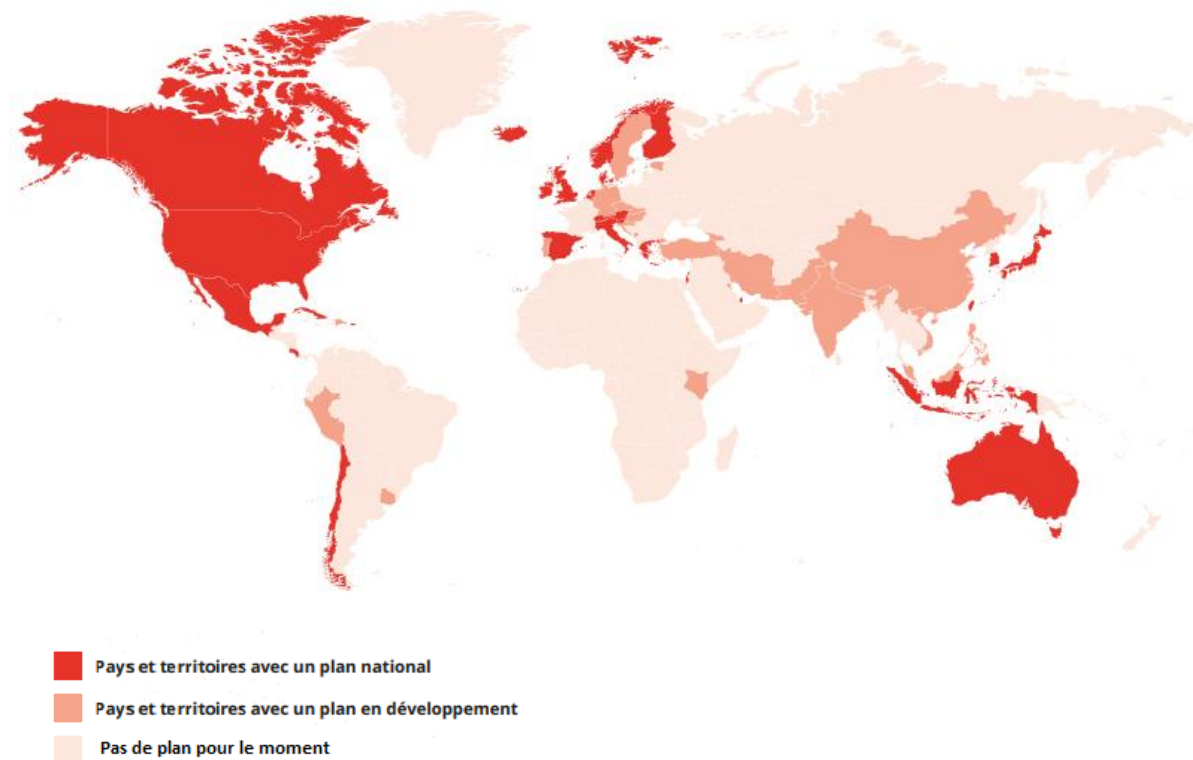


Fig. 53 : **Pays avec des plans sur la démence ou en développement en 2019** (268)

Les composantes d'un plan national regroupent des thèmes communs notamment en réponse au plan décrit par l'OMS : la sensibilisation et l'éducation, la réduction de risque, le diagnostic et accès au traitement en temps opportun, le soutien à domicile et pour les aidants familiaux, la coordination des soins, la formation des professionnels et des services de santé, des droits de l'homme (soutien aux personnes handicapées et facilitateurs), la convivialité à la démence, l'engagement dans la recherche. Mais plusieurs programmes ne comportent pas l'ensemble de ces composantes et sont centrés sur les soins et la prise en charge.

Les plans nationaux sont élaborés le plus généralement par des instances nationales, des gouvernements, le ministère de la santé en collaboration ou non avec des centres de recherches ou des associations nationales Alzheimer.

Des plans ont déjà été instaurés avant le plan de l'OMS, et les 31 plans instaurés en 2017 sont à différents stades de développement, soit déjà mis en place mais expiré, en ébauche, en cours de développement, ou instaurés mais en cours d'évaluation, en attente de financement etc...

Parmi les plans nationaux les plus aboutis et adoptés, on a pour exemples en 2020 :

En Asie :

- **Au Japon** : La stratégie est pionnière dans les domaines entourant la démence, la convivialité, la réduction des risques, la santé et les soins sociaux, la recherche et l'innovation. L'élaboration d'un plan de lutte contre la démence en 2013 appelé plan Orange puis plan New Orange en 2015 ainsi que le cadre national pour la promotion des politiques sur la démence a été annoncé en juin 2019. Il s'agit également d'un pays pilote GDO. (269) (270)

- **En Corée du sud** : 3 plans nationaux de lutte contre la démence ont été mis en place depuis 2008 par le ministère de la Santé et du bien-être social. En 2017, les plans nationaux sont passés du programme ministériel au programme pan-gouvernemental en mettant l'accent sur les stratégies suivantes : la gestion de cas personnalisée et un soutien par l'intermédiaire de centres de démences locaux à travers le pays, l'augmentation du nombre d'hôpitaux de convalescence et d'établissements de soins adaptés aux personnes atteintes de démence, l'élargissement des bénéficiaires d'assurances nationales de soins, l'extension des services publics de soutien des investissements en recherche et développement, l'installation d'un département dédié à la politique de la démence au sein du ministère de la Santé et du bien-être social. (271) (272)

En Amérique :

- **Aux Etats Unis** : Les recommandations sont établies au niveau fédéral (Center for Disease Control and Prevention (CDC) en association avec des associations « Alzheimer ». Une feuille de route de l'initiative Healthy Brain (HBI) [L'initiative pour un cerveau en bonne santé] 2018-2023 pour lutter contre la démence a été mise en place pour préparer toutes les communautés à agir rapidement et stratégiquement en stimulant des changements dans les politiques, les systèmes et les environnements. Chaque état met en place sa politique et son programme. (273)

- **Au Chili** : Le plan est mis en place depuis 2017 mais a besoin d'un coup de pouce, pour aller au-delà du diagnostic et géographiquement au-delà de la capitale.

En 2020, Corporación Alzheimer Chile, l'association chilienne contre Alzheimer, s'est associée à des associations professionnelles, des universitaires et des organisations gouvernementales et non gouvernementales pour galvaniser la pression sociale nécessaire pour faire progresser le plan anti-démence et adopter des politiques publiques. Il s'agit d'un pays pilote GDO. (274)

En Europe :

- **En Angleterre** : Le National Institute for Health Care Excellence (NICE) est l'institution qui fournit des recommandations les plus complètes et servant de références pour l'élaboration de programmes établit depuis 2006 et qui définit les domaines prioritaires pour l'amélioration de la qualité dans la santé et les soins sociaux. (275)

En 2018, une directive sur la démence a été mise à jour couvrant le diagnostic, la prise en charge de la démence, y compris la maladie d'Alzheimer, puis les normes de qualité comme la prévention et l'évaluation de la prise en charge et le soutien des personnes atteintes de démence.

- **En Islande** : Le projet de stratégie nationale sur la démence était prêt à la mi-2019 et en avril 2020, le ministère de la Santé a lancé la stratégie et le plan d'action nationaux sur la démence.

Le plan établit plusieurs initiatives importantes : de sociétés favorables à la démence ; une consultation efficace des personnes atteintes de démence et de leurs aidants, le rôle de l'association islandaise Alzheimer dans la mise en œuvre du plan ; et consacrer le droit à un diagnostic rapide. (276) (277)

Dans tous les plans mis en place, la tendance est davantage portée dans une stratégie de prise en charge des patients et des aidants.

2. Les plans axés sur la prévention de la démence

Parmi les plans programmés qui ont été analysés avant la mise en place du plan de l'OMS en 2017, peu de plans nationaux élaborent des stratégies de prévention. Des conclusions du rapport mondial sur la maladie d'Alzheimer 2019 montrent en effet que 75% des personnes ne savent pas qu'elles peuvent faire quelque chose pour prévenir la démence. Ces conclusions suggèrent également que pour des politiques nationales efficaces, la communication de messages de réduction des risques au public doit se faire davantage. (278)

De plus, dans de nombreux pays à revenu élevé, comme les Etats-Unis, le Royaume-Uni et la France, malgré l'augmentation globale du nombre de personnes atteintes de démence, les taux d'incidence par âge ont baissé ces dernières années, suggérant la possibilité de réduire le risque de démence en ciblant les facteurs éducatifs, économiques et médicaux. Il faut noter que la plupart des recherches concernant la démence ont eu lieu dans les pays à revenu élevé (PRE) et qu'il existe donc peu de données dans les pays à revenu faible et intermédiaire (PRFI), en particulier en Afrique et en Amérique latine. Des données montrent pourtant que le nombre de personnes atteintes de démence dans les PRFI augmentent plus rapidement que dans les PRE en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et des facteurs de risque plus importants. (279)

En ce qui concerne la prévention, les principaux objectifs retrouvés dans les plans sont centrés sur la sensibilisation et l'information au grand public sur les facteurs de risque de la démence.

Les actions de **prévention primaire** passent par : de l'information, la sensibilisation, des connaissances des facteurs de risque et des facteurs protecteurs de la santé du cerveau et de l'impact sur le développement de la maladie.

Les programmes de prévention visent à promouvoir les liens entre un style de vie sain et la réduction des risques de démence. Le mode de vie modifiable et les facteurs de risque de démence sont souvent évoqués comme des facteurs qui retardent l'apparition de la démence.

Il s'agit de développer la promotion de la santé « mentale » avec des campagnes de « bien vieillir en bonne santé », des campagnes pour s'occuper de sa « santé physique » et de « sa santé mentale ».

Les actions de **prévention secondaire** passent par la mise en place de diagnostic précoce et de dépistage par la reconnaissance de signes, des symptômes et des troubles cognitifs. Tout cela pour contribuer à prévenir, ou retarder l'apparition de la démence en réduisant les risques.

Il est proposé des conseils de bilan de santé, de rencontres avec des professionnels de santé dans le cadre de la prévention de la démence.

Généralement, ce sont les associations Alzheimer qui initient des actions de prévention avec la collaboration des gouvernements. Celles-ci exhortent les gouvernements à élaborer et à mettre à jour les plans nationaux de démence pour inclure des stratégies de réduction des risques et reconnaître l'impact potentiel sur les individus et la société.

Voici deux exemples de stratégies récentes de différents pays axés sur la **prévention primaire** :

- **En Ecosse** : Le gouvernement écossais a financé une initiative « Brain Health Scotland » en partenariat avec l'association Alzheimer Scotland pour aider à garantir qu'une santé cérébrale optimale appartient à la politique de santé publique (<https://www.brainhealth.scot/>). (280)

Cette initiative a pour mission d'inspirer et de donner à chacun les moyens de protéger la santé de son cerveau et de réduire son risque de développer des maladies conduisant à la démence. Le programme mis en place comprend des messages et de l'éducation en matière de santé publique, une infrastructure clinique intégrée, Brain Health services, favorisant une santé cérébrale positive pour la prévention de l'apparition et la progression de la maladie.

« Brain Health Scotland » a lancé une première enquête nationale sur la santé du cerveau en été 2020, avec un échantillon représentatif de personnes âgées de 20 à 49 ans pour connaître leur point de vue et leur attitudes à l'égard de la santé du cerveau au milieu de la vie. Les réponses ont montré que même si la plupart était conscient et pensait à la santé du cerveau, moins de la moitié prenait activement des mesures pour la santé de leur cerveau. Un quart des personnes interrogées ne pouvaient nommer aucune action bénéfique pour la santé du cerveau. (281) (282)

- **Aux Etats-Unis** : En 2020, l'Alzheimer's Association a été sélectionnée par les centres de contrôles et de prévention des Etats-Unis comme centre d'excellence en santé publique du pays pour la réduction des risques de démence. Elle aura pour objectifs de développer et de diffuser des stratégies et des ressources de santé publique visant à lutter contre les facteurs de risque de déclin cognitif et de démence et travaillera avec les agences de santé publique des Etats pour entreprendre des activités visant à lutter contre la maladie. Les actions de l'association seront de regrouper toutes les preuves scientifiques sur les facteurs de risque, de créer des outils permettant d'intervenir, de trouver les meilleures pratiques, jusqu'à l'évaluation du travail d'information. (283)

- **En Indonésie** : En mars 2021, la collaboration du ministère de la santé indonésien et des représentants de l'association Alzheimer's Indonesia (ALZI) a permis la promotion du « Brain gym » comme activité de réduction des risques et à la sensibilisation à la démence dans plusieurs centres de vaccination COVID-19 à Bali et à Jakarta. Cette initiative consistait à organiser des séances de gymnastique cérébrale et au partage d'une brochure des 10 signes d'alerte de la démence. (284)

Plus de 10000 exemplaires de la brochure ont été distribués aux personnes âgées recevant des vaccins et 10 séances de gymnastique cérébrale ont été organisées dans 7 centres de vaccination.

D. Stratégie de prévention des MAMA en France

1. Les actions de Santé publique France (SPF)

a. La surveillance épidémiologique de la MA

Le vieillissement massif de la population dans les prochaines années et l'absence de traitements curatifs oriente le nombre de personnes souffrant des MAMA à croître.

C'est en ce sens que SPF assure une surveillance épidémiologique des MAMA qui devient indispensable.

Pour ce faire, des indicateurs de surveillance épidémiologique sont développés et permettent d'estimer la prévalence et l'incidence des MAMA et de suivre l'évolution temporelle et la répartition géographique dans le territoire français. Ces indicateurs sont issus de bases de données médico-administratives du système national des données de santé (SNDS). (174) (285)

SPF analyse les déterminants de risque des MAMA, participe à l'élaboration d'un observatoire mondial de la démence et d'un recueil de données pour les patients des consultations Mémoire et des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche sur l'ensemble du territoire. Les données sont collectées, analysées, et améliorées au niveau national dans la Banque National Alzheimer (BNA) du département de santé du CHU de Nice. (286)

b. La mise en place d'actions de prévention

La mise en place d'actions de prévention primaire notamment sur les facteurs susceptibles de favoriser la démence s'oriente vers la promotion de comportements sains comme dans les programmes tels que « Vieillir en bonne santé ». Le rapport sur la prévention des MAMA (décembre 2017) recommande les axes d'actions suivant :

- * Sensibiliser la communauté et les professionnels de la santé à ces maladies et aux possibilités de prévention.
- * Promouvoir les actions de prévention à des moments cibles (passage à la retraite) et pour des publics cibles (populations hypertendues ou diabétiques...)
- * Intégrer la démence dans la Stratégie nationale de santé et le futur Plan national de santé publique
- * Promouvoir la surveillance épidémiologique et la recherche sur la prévention de ces maladies.

c. La mise en place d'outils de diffusion

Des outils sont diffusés pour les professionnels et le grand public, les personnes concernées (personnes âgées et aidants) en lien avec l'inter régime des retraites comme le site internet www.pourbienvieillir.fr qui regroupent des informations, des conseils de prévention et les contacts utiles. Cependant, il n'existe pas d'outils de diffusion de prévention des MAMA. (174) (287)

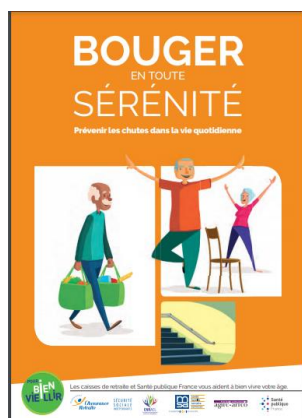


Fig. 54 : Brochure « BOUGER EN TOUTE SERENITE » Pourbienvieillir (287)

2. Les autres acteurs

a. Les mutuelles

La FNMF (Fédération Nationale de la Mutualité Française) ne développe pas de démarches de prévention et déclare attendre les recommandations en matière de prévention des MAMA. Seul un espace de discussion, un LAB, est présent sur le site de la FNM pour donner une discussion sur le sujet.

Les régimes de retraite se sont par ailleurs engagés dans une démarche active de prévention auprès de leurs assurés dans l'objectif de préparer son avancée en âge et de préserver son autonomie. Ils mettent en œuvre des actions concrètes, orientant vers des contacts utiles, et proposent des activités dans tous les domaines liés au Bien vieillir. (174) (288)

b. Les caisses de retraites

Avec 17,5 millions de cotisants, L'Assurance retraite (CNAV, CARSAT, CGSS, CSS) gère la retraite générale de la sécurité sociale. Chaque mois, elle verse une retraite personnelle ou de réversion à plus de 13,7 millions de retraités.

Pendant la retraite de ses assurés, l'Assurance retraite est également au rendez-vous dans le cadre d'une politique d'action sociale tournée vers la prévention et l'accompagnement.

A ce titre, elle propose :

- Des ateliers de prévention sur de nombreuses thématiques (prévention relative aux comportements et des modes de vie à travers les questions d'alimentation, de sommeil, de prévention de chutes, de prévention de lutte contre l'isolement, la solitude et la précarité, de prévention touchant l'environnement de la personne). (289)
- Des services pour aider à continuer à vivre chez soi dans de meilleures conditions.

Pour exemple **la MSA : la mutualité sociale agricole** gère l'ensemble de la protection sociale Famille – santé – retraite et des exploitants agricoles. (290)

Elle accompagne ses adhérents en leur proposant des actions liées au vieillissement et à l'isolement social :

- Les ateliers de prévention du Bien vieillir aident les seniors à adopter de bons comportements en santé (alimentation, sommeil, vie sociale ...). (291)
- PEPS Eurêka est un programme pour entretenir sa mémoire.
- Le bilan de prévention « les Instants Santé », gratuit pour les adhérents jusqu'à 74 ans. (292)

c. Les réseaux d'associations : exemples de concept de prévention

Début 2017, les caisses de retraites des hauts de France ont créé **le groupement de coopération sociale et médico-sociale (GCSMS)** : « Défi autonomie seniors » qui a pour mission de déployer sur les hauts de France, en partenariat avec la CARSAT, le RSI, et la MSA, des actions de prévention, d'éducation à la santé, du bien vieillir ainsi que toutes actions visant à préserver l'autonomie des personnes vieillissantes. Pour se faire, ce groupement GCSMS se base sur des programmes et des outils validés en inter régimes et aussi disponibles sur le site www.pourbienvieillir.fr. (293)

Un autre réseau appelé **MONALISA** rassemble, depuis 2014, ceux qui font cause commune contre l'isolement sociale des personnes âgées à travers un partenariat inédit entre société civile et la puissance publique : associations, collectivités, caisses de retraite... en établissant une charte commune à l'échelle nationale. (294) Une loi a été créée pour permettre de coordonner des financements de la prévention de la perte d'autonomie comme la formation des bénévoles.

d. Les projets d'idées au sein du milieu hospitalier

Courant 2017, une fondation reconnue d'utilité publique appelée **Acteurs de prévention** a imaginé un projet pilote à l'hôpital baptisé « Corner Prévention à l'hôpital ». Il s'agirait d'un espace dédié à la prévention. L'idée est de proposer une information ciblée et personnalisée pour tous, usagers comme professionnels pour une prévention ludique, attractive et accessible. (295)

Des kits d'information sont fournies en fonction de l'âge de la personne, des ateliers seraient proposés ainsi que des vidéos de bonnes pratiques. Diverses thématiques seraient abordées : Dentaire, nutrition, activités physiques et sportives, diabète, tabac, prévention cardiovasculaire.

Une proposition a été faite au bureau de la FHF (Fédération Hospitalière de France) Ile de France dont l'accueil a été favorable. La fondation entend montrer les bénéfices d'une action ciblée, originale, reproductible, menée au niveau local en résonance avec les priorités de santé d'une communauté.

En septembre 2020, un diplôme universitaire de « chargé de prévention en santé » à destination des professionnels de santé est instauré. Ce diplôme comprend des fondamentaux sur la prévention primaire, secondaire, tertiaire et des modules sur différents grands sujets notamment le diabète et la santé mentale. (296) (297)

Des suggestions d'expérimentation sont effectués sur un nouveau métier de prévention dans des régions ultramarines où le taux de vieillissement est supérieur au national, où la prévalence de l'obésité, du diabète est plus importante.

Dans des **centres de mémoires de ressources et de recherches** (CMRR), qui sont des réseaux de proximité pour la prise en charge des maladies : c'est la prévention dite secondaire qui est effectuée. Les sujets à risques, les patients qui craignent un déclin cognitif et d'autres porteurs de facteurs de risques sont identifiés. (298) (299)

Le gérontopôle du CHU de Toulouse a mis en place depuis avril 2020, une application mobile ICOPE MONITOR qui permet de mesurer en quelques minutes les capacités nécessaires à la prévention de la dépendance dont le risque de déclin notamment cognitif. Ce dispositif permet de réaliser des recherches translationnelles sur les mécanismes du vieillissement, des biomarqueurs et un programme de prévention en région. (410)

E. Les plans ciblant la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées

Différents plans sur les MAMA se sont succédé depuis 2003, cependant la prévention a été absente jusqu' en 2014:

- Programme pour les personnes souffrant de la Maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées, 2001-2003 (ministère de l'emploi et de la solidarité)

- Plan Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées, 2004-2007. (ministère des solidarités de la santé et de la famille)
- Plan Alzheimer et maladies apparentées, 2008-2012. (ministère des solidarités et de la santé) (300)

Le volet recherche de ces plans a uniquement favorisé la recherche observationnelle sur les facteurs de risque en soutenant les cohortes en cours.

- Le Plan National des Maladies Neurodégénératives (PNMND), 2014-2019. (ministère des affaires sociales et de la santé) qui fait plus de références à la prévention primaire et secondaire de la MAMA. (301)

Ce plan comprenait 3 grandes priorités, 4 axes stratégiques, 12 enjeux, et 96 mesures. Il a été centré sur : l'amélioration du diagnostic et de la prise en charge des maladies, le fait d'assurer la qualité de vie des maladies et de leurs aidants, de développer et de coordonner la recherche mais qui n'aborde pas directement la prévention primaire.

Les mesures qui incluent des aspects de la **prévention** sont :

Les mesures 6 (Agir sur les facteurs de risques de dégradation de l'état de santé) et 13 (Améliorer la qualité, la régularité de prise en charge médicamenteuse adaptée à chaque patient et de prévenir les risques d'effets secondaires).

La mesure 20 (mobiliser davantage les services d'aide et d'accompagnement à domicile dans la politique d'accompagnement des personnes malades et inscrire leur action au service du parcours de santé). Les mesures 53 et 54 (sur les difficultés de l'insertion professionnelle et les conséquences de la désinsertion, et le repérage par la médecine du travail).

La mesure 85, sur la possibilité aux patients atteints de maladie neurodégénérative de bénéficier des innovations technologiques. Il s'agit plus souvent de mesures de prévention secondaires ou de repérage de troubles que de prévention primaire.

Le 4 axes stratégiques sont :

- 1) Soigner et accompagner tout au long de la vie et sur l'ensemble du territoire.
- 2) Favoriser l'adaptation de la société aux enjeux des maladies neurodégénératives et atténuer les conséquences personnelles et sociales sur la vie quotidienne.
- 3) Développer et coordonner la recherche sur les maladies neurodégénératives.
- 4) Faire de la gouvernance du plan, un véritable outil d'innovation, de pilotage des politiques publiques et de la démocratie en santé.

L'axe 3 concernant la recherche comprend l'enjeu n°11 qui vise à mieux comprendre les maladies neurodégénératives pour prévenir leur apparition et ralentir leur évolution :

Rechercher les déterminants, renforcer les cohortes pour mieux comprendre les maladies et identifier les facteurs de risques pour les maladies neurodégénératives dans les études en population générale (mesure 74), tester l'efficacité des interventions non médicamenteuses

(mesure 83 : le plan vise à faciliter les essais hors produit de santé ou à faible niveau d'intervention, création d'un registre des essais cliniques hors produits de santé).

Certaines actions concernent la prévention secondaire, pour éviter la perte d'autonomie, et pourrait s'appliquer en prévention primaire en incluant une bonne prise en charge pour par exemple éviter le désengagement de la vie sociale.

En décembre 2019, les ministres chargés de la santé et de la recherche, ont demandé aux Professeur Alain Grand et Yves Jeanette d'évaluer ce PNMND et de formuler des propositions pour la suite de ce plan. (302)

L'arrivée de la COVID-19 courant 2020, a développé de nouvelles difficultés chez les malades et les aidants dans le cadre des Maladies Neurodégénératives (MND).

Des besoins déjà existant ont été favorisés notamment à cause de l'éloignement physique disproportionnée entre les malades et leurs proches, à la rupture des soins nécessaires (neuropsychiatrie, kinésithérapie, orthophoniste pour exemples). De plus, les mesures de prévention sont souvent difficiles à mettre en place et l'exposition aux risques d'infections est plus important.

Une feuille de route des MND 2021-2022 a été mise en place dans le but de prolonger le PNMND. Elle a été coconstruite du mois de novembre 2020 à mars 2021, avec des experts représentant les malades et les proches aidants sur la base des propositions de départ présentée par le ministère de la solidarité et de la santé et des propositions d'associations. Elle fera l'objet d'évaluations périodiques pour d'éventuels réajustements. (303)

Cette fiche recouvre différentes stratégies nationales :

- de mobilisation et de soutien des aidants 2020-2022
- de santé en mettant l'accent sur la prévention.
- « vieillir en bonne santé » lancée en Janvier 2020 afin de prévenir la perte d'autonomie.

L'axe de prévention des maladies neurodégénératives reposera dans des mesures prévues depuis 2020 dont la cause principale est la perte d'autonomie.

Il s'agit :

- De mesures du plan national de santé publique « Priorité prévention » destinées à agir sur des déterminants des troubles neurocognitifs.
- De mesures de la stratégie « Vieillir en bonne santé » 2020-2022.

IV. Les études d'interventions

A. Détermination des facteurs justifiant une prévention

Pour permettre de déterminer les facteurs nécessitant une action de prévention de la MAMA, plusieurs études ont été effectuées depuis une trentaine d'années et sont classées selon leurs spécificités :

- De manière isolée en faisant intervenir des facteurs de prévention comme par exemples, l'activité physique, l'entraînement cognitif, l'éducation, l'alimentation.

- Par l'intervention de plusieurs domaines, étant donné que les MAMA sont multifactorielles, qui pourraient permettre des effets synergiques ou additifs de protection.

D'après le rapport 2020 des Commissions du *Lancet*, qui fait suite à la modélisation et à la description du rapport de 2017, de plus en plus de preuves appuient les facteurs de risque potentiellement modifiables de la démence. (305) Ces facteurs ont été identifiés à partir d'études issues d'instituts nationaux britannique et américain (National Institute for Health and Care Excellence (NICE) et National Institutes of Health (NIH)).

En effet, il a été décrit 12 facteurs de risque dont la modification permettrait une prévention de la démence, incorporés dans un modèle de cycle de vie.

Ces 12 facteurs de risque modifiables regroupés ensemble représentent environ 40% des cas de démences dans le monde, qui pourraient théoriquement être prévenues ou retardées.

La commission du *Lancet* a concentré son travail en grande partie sur l'estimation de la **Fraction Attribuable à la population ou (FAP)** pour les facteurs de risque de la démence. La FAP est le pourcentage de réduction des nouveaux cas sur une période donnée si l'on supprime le facteur de risque. Autrement dit, il s'agit de la proportion des cas que l'on pourrait éviter en supprimant le facteur de risque s'il est causal. (174) (232) (304)

Pour se faire, les risques relatifs (RR) et la prévalence de chaque facteur de risque ont été déterminés à partir de données issus d'études internationales et de méta-analyses effectuées par la commission afin d'effectuer le calcul du FAP. Le résultat du FAP global pondéré suggéré par la commission correspond à 39,7% soit environ 40 % des cas de démence attribuable à une combinaison de 12 facteurs de risques sont représentés dans le tableau et la figure ci-dessous.

	Risque relatif de démence (IC à 95%)	Prévalence de Facteur de risque	Communauté	FAP non pondéré	FAP Pondéré
Début de vie (< 45 ans)					
Moins d'éducation	1,6 (1,3-2,0)	40,0%	61,2%	19,4%	7,1%
Milieu de vie (45 à 65 ans)					
Perte auditive	1,9 (1,4-2,7)	31,7%	45,6%	22,2%	8,2%
Lésion cérébrale traumatique	1,8 (1,5-2,2)	12,1%	55,2%	9,2%	3,4%
Hypertension	1,6 (1,2-2,2)	8,9%	68,3%	5,1%	1,9%
Alcool (> 21 unités/semaine)	1,2 (1,1-1,3)	11,8%	73,3%	2,1%	0,8%
Obésité (IMC ≥ 30)	1,6 (1,3-1,9)	3,4%	58,5%	2,0%	0,7%
Fin de vie (> 65 ans)					
Tabagisme	1,6 (1,2-2,2)	27,4%	62,3%	14,1%	5,2%
Dépression	1,9 (1,6-2,3)	13,2%	69,8%	10,6%	3,9%
Isolement social	1,6 (1,3-1,9)	11,0%	28,1%	4,2%	3,5%
Inactivité physique	1,4 (1,2-1,7)	17,7%	55,2%	9,6%	1,6%
Diabète	1,5 (1,3-1,8)	6,4%	71,4%	3,1%	1,1%
Pollution de l'air	1,1 (1,1-1,1)	75,0%	13,3%	6,3%	2,3%

Tableau 3 : **Fraction attribuable à la population ou FAP pour 12 facteurs de risque de démence.** (304)

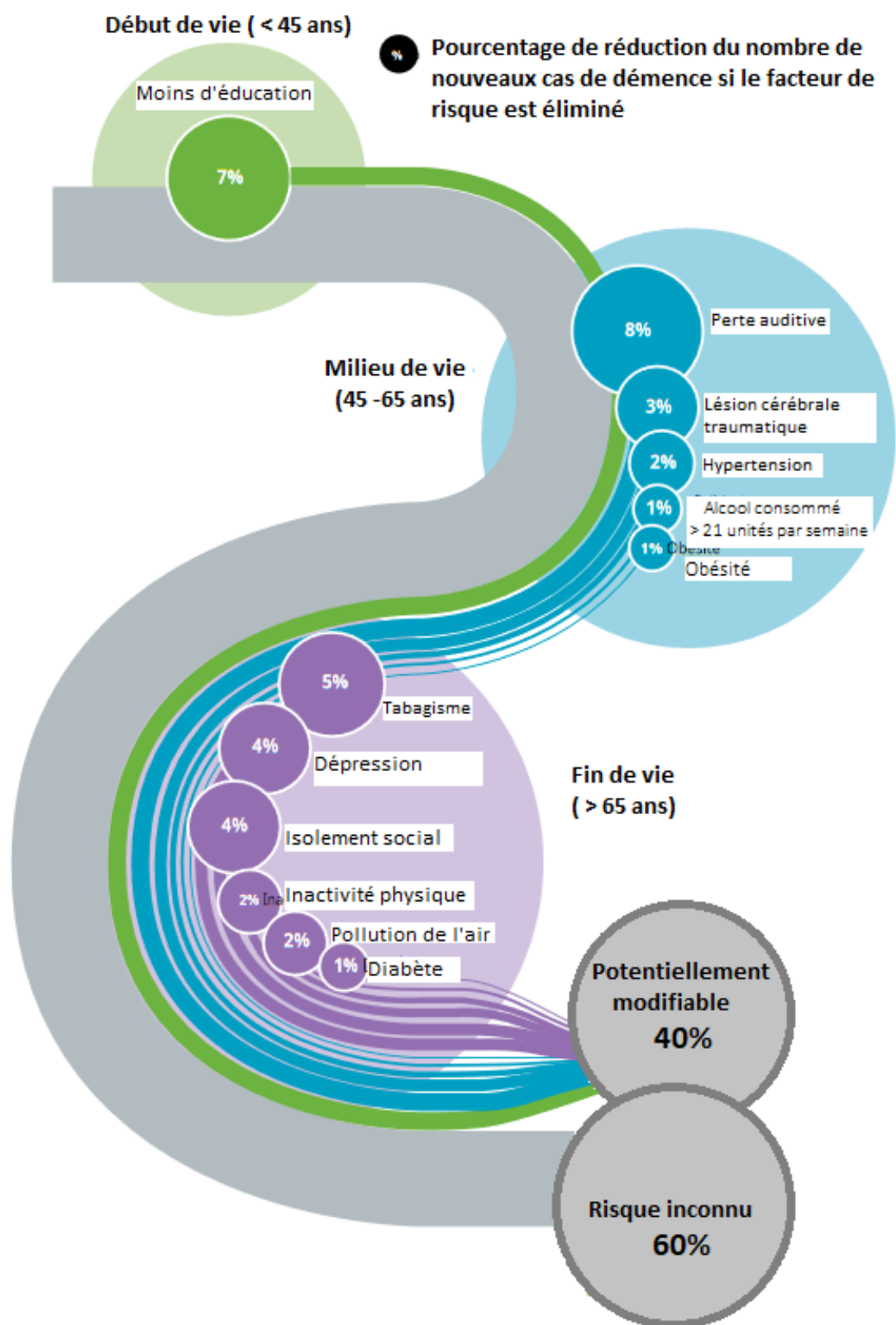


Fig. 55 : Fraction attribuable à la population des facteurs de risque de démence potentiellement modifiables. (304)

Les essais mis en place de prévention reprennent certains facteurs de risque modifiables décrits dans le chapitre II qui appartiennent à ces 12 facteurs de risque.

B. Essais de modification sur des facteurs isolés

1. Education et stimulation cognitive

a. Niveau d'éducation atteint dans l'enfance

Des niveaux d'éducation plus élevés dans l'enfance et un niveau d'éducation plus élevé tout au long de la vie réduisent le risque de démence.

De nouveaux travaux suggèrent que la capacité cognitive globale augmente, avec l'éducation, avant d'atteindre un plateau à la fin de l'adolescence, lorsque le cerveau a atteint la plus grande plasticité, avec relativement peu de gain supplémentaires avec l'éducation après l'âge de 20 ans. (305)

Cela suggère que la stimulation cognitive est plus importante au début de la vie et que l'effet postérieur apparent pourrait être due à des personnes ayant des fonctions cognitives supérieures recherchant des activités et une éducation stimulante sur le plan cognitif.

Le moyen de distinguer l'impact de l'éducation de la capacité cognitive globale, ainsi que l'impact de l'activité cognitive plus tardive et tout au long de la vie est par ailleurs difficile à déterminer. (202) (306)

b. Entretien cognitif en milieu et fin de vie

Une étude en Chine évaluant l'activité cognitive d'adultes de différents niveaux d'éducation (excluant des personnes développant une démence) a révélé que **les personnes de plus de 65 ans qui lisaient, jouaient à des jeux, pariaient plus fréquemment avaient un risque réduit de démence. Tout cela indépendamment des activités liées à la profession et à l'éducation des participants.** (307)

Dans d'autres études évaluant la cognition en milieu de vie (de 45 à 65 ans), cette cohérence a été constaté. Pour exemple : dans une population de 205 personnes âgées de 30 à 64 ans, suivies jusqu'à 66 à 88 ans, les voyages, les sorties sociales, jouer de la musique, la lecture, la pratique d'une seconde langue étaient associés au maintien de la cognition, indépendante de l'éducation, de la profession, des activités de fin de vie et de la santé structurelle du cerveau.

La participation à une activité intellectuelle à l'âge adulte, en particulier la résolution de problèmes pour 498 personnes nées en 1936, étaient associée à l'acquisition de capacités cognitives au cours de la vie et non pas à la vitesse du déclin cognitif. Dans l'ensemble, les résultats ont suggéré que **les adultes s'engageant par des stimulations intellectuelles acquièrent des capacités cognitives au cours de la vie et peuvent être protégés d'un déclin relatif, s'ils s'engagent davantage.**

Concernant l'impact de l'activité mentale en général et notamment dans l'activité professionnelle, **les personnes occupant des emplois plus exigeants sur le plan cognitif ont tendance à présenter moins de détérioration cognitive avant et parfois après la retraite que celles occupant des emplois moins exigeants.**

De plus, une étude française effectuée sur une période de 12 ans a révélé **que l'âge de la retraite plus avancé est indépendamment associé à une diminution du risque de démence en considérant que la vie active plus longue ne réduit pas le risque de démence**. L'âge de la retraite est un facteur de vulnérabilité social mais pas un facteur de réserve cognitive. (308) (309)

Une autre étude a révélé une multiplication par deux de la perte de mémoire épisodique attribuable à la retraite par rapport aux non-retraités, en tenant compte de l'âge, du sexe, de la santé et de la richesse.

De même, dans une cohorte de 3433 personnes prenant leur retraite à un âge moyen de 61 ans, la mémoire verbale a diminué de 38% plus rapidement qu'avant la retraite. **De plus, les performances cognitives diminuent davantage dans les pays où l'âge de la retraite est précoce** comme la France, l'Autriche, la Belgique et les Pays-Bas que dans les pays où la retraite est plus tardive comme les Etats-Unis, le Danemark, la Suède et la Suisse. (202)

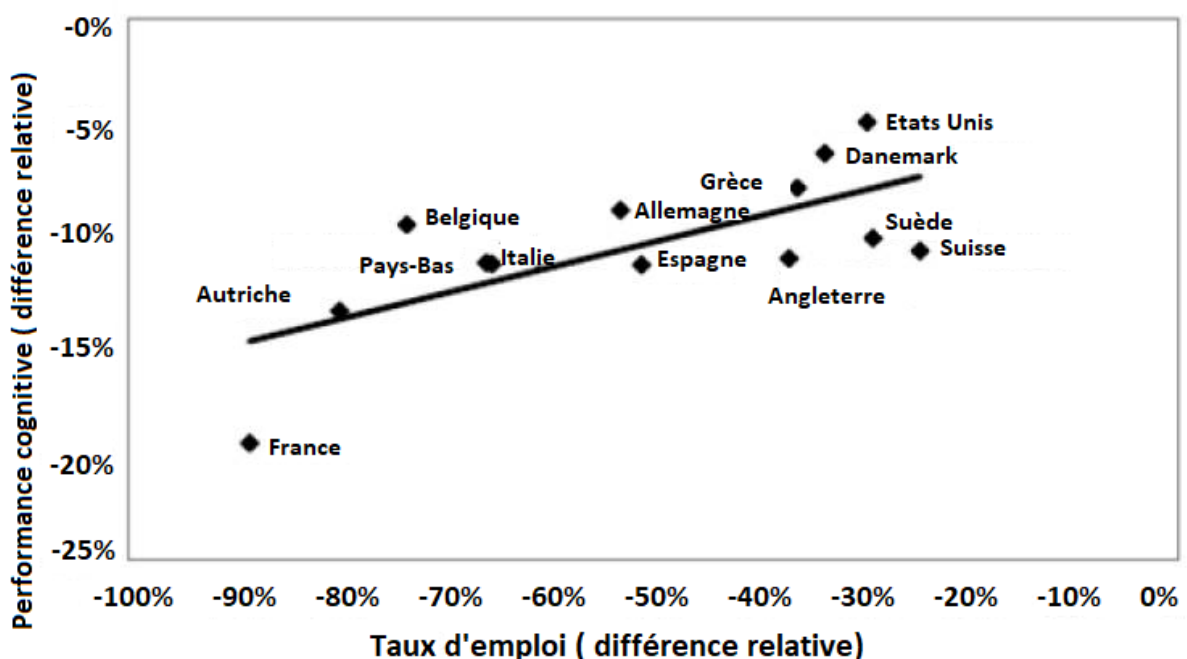


Fig. 56 : **Baisse des performances cognitives en fonction de la baisse du taux d'emploi entre les hommes 50-54 ans et 60-64 ans.** (202)

c. Interventions cognitives

Des programmes d'entraînement cognitif informatisés ont été mis en place, en remplacement des tâches à l'origine en format papier et crayon, pour déterminer l'amélioration des domaines cognitifs généraux ou spécifiques. Des résultats positifs ont été observés dans un méta-analyse de 30 essais pour une déficience cognitive légère en révélant un effet sur les activités de la vie quotidienne.

Dans un essai contrôlé randomisé chez des personnes ayant des troubles cognitifs légers, **l'activation comportementale pour la cognition, par rapport au traitement de soutien, a été associée à une diminution de l'incidence du déclin de la mémoire sur 2 ans.** (304)

Cependant en ce qui concerne les preuves des effets de l'entraînement cognitif notamment informatisé dans le cadre d'une prévention des troubles cognitifs n'ont pas été obtenu sur le long terme. D'autres essais sont en cours de traitement dans ce domaine pour y apporter des réponses. (310) (311)

2. Lutter contre la déficience auditive

Selon une étude publiée dans le Lancet 2017, la surdité serait le facteur de risque modifiable le plus important du fait de son importante prévalence et de sa forte association au déclin cognitif. (202)

Des analyses ont montré que des pertes auditives même modérées augmentent le risque à long terme de déclin cognitif et de MAMA chez les personnes a priori sans trouble de fonctions intellectuelles. La perte auditive peut entraîner un déclin cognitif par une stimulation cognitive réduite, notamment lié à l'isolement forcé social.

Une étude prospective de 25 ans portant sur 3777 personnes âgées de 65 ans ou plus a révélé **une augmentation de l'incidence de la démence chez ces personnes avec des problèmes d'audition autodéclarés sauf chez ceux utilisant des prothèses auditives.** (304)

Une enquête américaine a aussi révélé que **l'utilisation d'appareils auditifs peut avoir un effet atténuant sur les trajectoires de déclin cognitif plus tard dans la vie.** (312)

3. Prévenir les lésions traumatiques cérébrales ou TCC

Une étude de cohorte nationale danoise a révélé **une démence accrue et un risque de MAMA en cas de lésions traumatiques cérébrales. Le risque de démence était plus élevé dans les 6 mois suivant un traumatisme crânio-cérébral (TCC) et augmentait avec le nombre de blessures chez les personnes atteintes de TCC.**

Autrement dit le traumatisme crânio-cérébral est un facteur de risque de démence dont les MAMA, qui augmente avec le nombre de lésion et la gravité. (202) (304)

De plus, le risque est plus élevé chez les personnes atteintes de TCC même après 2 ans par rapport à celles atteintes de d'autres régions du corps.

Une cohorte suédoise de personnes âgées de 50 ans et plus a permis de montrer que le risque démence à 1an est resté élevé et s'atténue sur 30 ans.

Plusieurs études ont également révélé la plus grande fréquence de maladie neurodégénérative dont la maladie d'Alzheimer, chez d'anciens militaires (vétérans américains), et chez des sportifs professionnels exposés à des atteintes physiques directes en particulier au niveau cérébral. (313)

Il y a eu pour preuve, une étude récente sur d'anciens footballeurs professionnels écossais dont la mortalité due aux maladies neurodégénératives était plus élevée et la mortalité due à d'autres maladies courantes plus faible que chez les témoins appariés. Les médicaments liés à la démence ont été prescrits plus fréquemment aux anciens joueurs qu'aux témoins.

4. Traiter l'hypertension artérielle

Des études de cohorte, notamment celle de Framingham, il a été démontré que **l'hypertension artérielle persistante du milieu de vie soit une pression systolique élevée (≥ 140 mmHg à la quarantaine ; âge moyen de 55 ans) est associée à un risque accru de démence tardive.**

Dans cette étude, **le risque de démence augmentait encore si l'hypertension persistait plus tard dans la vie (âge moyen de 69 ans).** (314)

Dans une autre étude de cohorte au Royaume Uni, une mesure unique de la pression artérielle systolique de 130 mmHg à plus de 50 ans mais pas à 60 ou 70 ans était associée à un risque de démence. Autrement dit les personnes ayant une hypertension artérielle persistante en milieu de vie entre 45 et 61 ans, le risque de démence est augmenté même en l'absence de d'autres maladie cardiovasculaire en comparaison à des non hypertendus. (202) (304)

Cependant à un âge avancé plus tard dans la vie, la pression artérielle diminue potentiellement à cause du développement de la démence.

Des études d'interventions sur la pression artérielle systolique ont été mis en place comme l'essai SPRINT MIND aux Etats-Unis et à Porto Rico, qui fait suite à l'essai SPRINT qui évaluait l'intérêt d'un traitement intensif antihypertenseur (visant une PAS < 120 mmHg) par rapport à un traitement standard (visant une PAS < 140 mmHg) sur la diminution significative d'évènements cardiovasculaires.

L'essai SPRINT MIND consistait à faire l'évaluation cognitive du groupe soumis au traitement intensif hypertenseur par rapport au traitement standard. (314)

Les résultats ont montré qu'**un contrôle intensif de la PA a réduit significativement le risque de troubles cognitifs légers et le taux combiné de troubles cognitifs légers ou de démence probable** cependant la réduction n'était pas significative du fait de la fin prématurée de l'étude et du nombre de cas de démence moins nombreux dans la poursuite de l'intervention.

Des méta-analyses de médicaments antihypertenseurs ont suggéré une démence réduite ainsi que la MA diagnostiquée mais le niveau de signification était marginal. Une méta-régression a montré que **le risque de démence diminuait davantage si la différence de pression systolique obtenue était grande entre le groupe d'intervention et le groupe témoin.** En cas de tension artérielle normale, il n'y a aucune association entre l'utilisation d'un antihypertenseur et la démence incidente ou de MA.

Plusieurs études observationnelles sur l'effet des classes d'antihypertenseurs n'ont reporté aucune différence cohérente selon la classe de médicament utilisée. Cependant, les résultats poussent à considérer la gestion de l'hypertension artérielle et à prendre en compte l'effet bénéfique des médicaments antihypertenseurs spécifiques sur le risque de démence. (315)

5. Modérer la consommation d'alcool

D'après une revue regroupant un ensemble d'études, **la consommation excessive d'alcool est associée à des changements cérébraux, à des troubles cognitifs et à un risque accru de tous les types de démence. La relation de la démence accompagnée de troubles est particulièrement nette dans les démences d'apparition précoce (moins de 65 ans).** (316)

Une étude britannique avec un suivi de 30 ans a permis de mettre en évidence que la consommation d'alcool plus élevée (plus de 30 unités par semaine) a été associée à une probabilité accrue d'atrophie de l'hippocampe de manière dose-dépendante. Il n'y avait pas d'effet protecteur de la consommation légère (1 à 7 unités par semaine) sur l'abstinence. (317)

La consommation d'alcool, même à des niveaux modérés est associée à des effets indésirables cérébraux notamment l'atrophie de l'hippocampe à l'IRM.

Une consommation élevée d'alcool était également associée à des différences dans la microstructure du corps calleux et à un déclin plus rapide de la fluidité lexicale.

Une autre étude a rapporté que **boire moins de 21 unités d'alcool par semaine pourrait être associé à un risque plus faible de démence.** (318)

6. Contrôler le poids corporel et lutter contre l'obésité

De nouvelles preuves soutiennent la relation entre l'augmentation de l'IMC et la démence à partir d'une revue de 19 études longitudinales portant sur des personnes âgées de 35 à 65 ans suivies jusqu'à 42 ans. L'obésité (IMC \geq 30) était associée à une démence contrairement au surpoids (IMC entre 25 et 30). (202) (304)

Une autre méta-analyse établie sur des adultes a permis de mettre en évidence qu'une masse corporelle plus haute avant la démence préclinique et prodromique probable, était associée à un risque de démence accru.

Des études d'interventions chez des sujets adultes en surpoids et obèses sans démence, ont montré **que la perte de poids de 2 kg ou plus chez des personnes ayant un IMC supérieur à 25 était associée à une amélioration significative de l'attention et de la mémoire évaluée sur 8 à 48 semaines.** Cependant, les données sur les effets à long terme ou l'effet de la perte de poids sur la prévention de la démence sont absentes. (319)

7. La lutte anti-tabagique

Selon certaines études, les fumeurs courent un risque plus élevé de démence que les non-fumeurs ainsi qu'un décès prématuré avant l'âge auquel pourrait se développer une démence, ce qui ajoute un biais et une incertitude dans l'association entre le tabagisme et le risque de démence. (202) (304)

Une étude a permis de mettre en évidence qu'arrêter de fumer, même avec un âge avancé réduit ce risque. Notamment **chez des hommes de plus de 60 ans qui après un arrêt de plus de 4 ans a considérablement réduit le risque de démence au cours des 8 années suivantes.**

Il en va de même en cas d'exposition à la fumée, bien que les données dans la littérature soient rares. Une étude a indiqué que **chez des femmes de 55 à 64 ans exposées à la fumée de tabac, une association à une mémoire qui se détériorait et à un risque qui augmentait avec une durée d'exposition plus longue.** (320) (321)

8. Traiter la dépression

La dépression fait partie des prodromes et des premiers stades de la démence et reste associée à l'incidence de la démence dont fait partie les MAMA.

Il n'est pas exclu que les syndromes dépressifs soient à l'origine de l'apparition de la démence clinique mais la causalité n'est pas prouvée strictement. (202) (304)

Une étude norvégienne HUNT a suggéré que les symptômes de détresse psychologique prédisaient la démence 25 ans plus tard avec de larges limites d'incertitudes. Deux autres études distinguent les symptômes dépressifs tardifs et précoces. (322)

Une étude britannique rapporte que **les symptômes dépressifs augmentent le risque de démence en fin de vie mais pas à un âge plus jeune.** (323)

Une étude d'intervention australienne sur des personnes atteintes de troubles cognitifs légers et ayant des antécédents de dépression consistait à examiner l'effet d'un traitement sélectif par un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (ISRS), le citalopram, pour réduire la formation de plaques amyloïdes, déjà obtenu dans des modèles animaux. L'étude a révélé **qu'après plus de 4 ans de traitement ISRS par les patients, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer progresse plus tardivement que chez les patients qui ne sont pas sous traitement ISRS.** (324)

9. Lutter contre l'isolement social

L'isolement social peut se produire dans le cadre des prodromes de la démence. Cependant, plusieurs études suggèrent que **réduire les contacts sociaux est un risque important de démence et à l'inverse le contact social renforce la réserve cognitive et encourage les comportements bénéfiques au maintien de la réserve cognitive.**

Une méta-analyse à l'échelle mondiale a permis de révéler que le risque de démence est élevé chez les célibataires à vie et les veufs par rapport aux personnes mariées. L'association était cohérente dans différents contextes socio-culturels. Les différences persistaient même dans les études ajustées en fonction de l'éducation et de la santé physique. (202) (304)

Une autre méta-analyse de 51 études incluant des participants âgés de 50 ans et plus, avec un suivi de 21 ans a montré qu'un contact social élevé (mesuré à travers une ou deux activités sociales et le réseau social) était associé à une meilleure fonction cognitive en fin de vie sans différence de sexe.

D'autres études montrent que **des contacts sociaux à la fin de la cinquantaine sont associés à une réduction modeste du risque de démence indépendamment des facteurs socio-économiques et d'autres facteurs liés au mode de vie.** (325)

C'est le cas d'une étude japonaise, sur des sujets âgés de plus de 65 ans suivis pendant 10 ans, qui a pris comme échelle de contact social cinq points basée sur : l'état matrimonial, l'échange de soutien avec les membres de la famille, les contacts avec des amis, la participation à des groupes communautaires et l'engagement dans un travail rémunéré. Il a été révélé que le score était associé linéairement à une réduction du risque de démence. (326)

Les preuves d'interventions sociales sont cependant peu nombreuses toutefois concluante. En effet, une revue portant chez des sujets âgés de plus de 60 ans ayant une cognition normale a révélé que **les réunions et les groupes de discussion facilités étaient associés à une amélioration de la cognition globale et à une augmentation du volume cérébral lors du suivi.**

10. Favoriser l'activité physique

Les études sur l'activité physique sont complexes car les modèles d'activités physiques sont variables selon le sexe, l'âge, la classe sociale et les cultures. (202) (304)

Des méta-analyses d'études observationnelles longitudinales de 21 ans ont montré que l'exercice physique était associé à un risque réduit de démence. Un autre aperçu de revues systématiques a montré une preuve clinique de l'effet protecteur contre la maladie d'Alzheimer.

L'étude récente HUNT a renforcé la littérature antérieure en montrant qu'une activité physique d'intensité modérée à vigoureuse au moins une fois par semaine dans la quarantaine a été associée à une réduction du risque de démence sur une période de suivi de 25 ans. (322)

Une étude suédoise longue de 44 ans a rapporté que chez des femmes âgées de 50 ans en moyenne représentative de la population suédoise, 32% des participantes avec de faibles conditions physiques, 25% des participantes avec une forme moyenne et 5% des participantes avec une forme physique élevée ont développé une démence.

A l'inverse, une méta-analyse de 19 études suivi pendant 15 ans portant sur des adultes d'une quarantaine d'années, a rapporté que des personnes physiquement inactives n'était pas associée à la démence toutes causes confondues, 10 à 15 ans avant le moment de l'incidence trouvée de démence et de MA diagnostiquée. Alors qu'un risque excessif de démence ait été observée dans un sous-groupe de personnes physiquement inactives qui ont développé une maladie cardiovasculaire (diabète ou maladie coronarienne par exemple). **L'exercice physique est dans tous les cas nécessaire d'être soutenu et poursuivi même à un âge avancé, au moment où le risque de démence peut se développer.** (327) (328)

Des essais d'exercice ont été mis en place sous forme de plusieurs méta-analyses.

Pour la première méta analyse, les résultats rapportés sont des améliorations cognitives globales pour des activités modérées ou vigoureuses ou des exercices d'aérobie d'une durée de 45 à 60 minutes par séance sans différence entre les activités mais sans effet pour le yoga.

Pour la seconde, chez des personnes ayant une déficience cognitive légère, une amélioration de la cognition globale a été révélé dans le groupe d'intervention avec des exercices d'aérobie ayant un effet plus élevé.

Une troisième méta-analyse examinant les effets de l'exercice à long terme sur l'apparition de la démence et des déclin cognitifs des personnes âgées, a rapporté l'incidence de la démence à 3,7% pour les sportifs et 6,1% pour les témoins. Mais les auteurs ont conclu à l'absence d'effet significatif de l'exercice pour réduire le risque de démence et des déclin cognitifs car les preuves issues des exercices, la durée des exercices étaient limitées et que d'autres exercices seraient nécessaires pour tirer des conclusions solides. (329) (330)

Bien que les résultats soient parfois contradictoires, des lignes directrices de l'OMS de 2017 se sont appuyés sur les résultats de cette troisième analyse en concluant que **l'activité physique a un effet bénéfique sur la cognition, avec un effet possible sur une déficience cognitive légère principalement grâce à l'exercice aérobic.**

11. Réduire l'exposition à la pollution de l'air

La pollution atmosphérique et les polluants particuliers proviennent majoritairement des activités humaines : des transports, du chauffage des bâtiments, de l'agriculture, des industries et de la production d'énergie, du brûlage à l'air libre des déchets (déchets verts, du BTP ...). Ces activités émettent des Oxydes d'azote (NO_x), les particules (PM), les composés organiques volatils, dioxyde de soufre (SO₂) et ammoniac (NH₃) ainsi que des gaz à effet de serre à des proportions variables.

Ces polluants sont associés à des effets néfastes pour la santé et des maladies non transmissibles. Des modèles animaux suggèrent que les polluants en suspension dans l'air accélèrent les processus neurodégénératifs par les maladies cérébro et cardiovasculaires et le dépôt d'Aβ et des précurseurs des amyloïdes. (304)

Des études ont permis de montrer que **certains polluants comme le dioxyde d'azote (NO₂) à des concentrations élevées (> 41,5µg/m³), les particules fines de matières ambiantes (PM_{2,5}) des gaz d'échappement et provenant du chauffage au bois résiduel (>1 µg/m³) sont associés à une augmentation de l'incidence de la démence.** (331)

Une revue d'études effectuées jusqu'en 2018 avec un suivi sur 15 ans a révélé que **l'exposition aux PM_{2,5}, au NO₂ et le monoxyde de carbone étaient tous associés à un risque accru de démence.** (332)

Une étude américaine de 10 ans a mis en évidence les causes de décès dont fait partie la démence associées à l'exposition aux PM_{2,5} à des concentrations supérieures aux directives européennes retrouvés dans des communautés socio-économiquement défavorisées.

12. Traiter le diabète

Le diabète est un facteur de risque cardiovasculaire majeur dont la forme d'apparition tardive entre 45 et 65 ans, le diabète de type 2 est associée à une augmentation du risque.

Dans une méta-analyse groupée de plus de personnes atteintes de diabète de type 2 dans 14 études de cohorte, dont un grand nombre était atteintes de démence, **le diabète était associé à un risque accru de toute démence sans différence de sexe. Le risque de démence augmentait avec la durée et la gravité du diabète.** (304)

Peu d'études ont permis d'avoir des résultats sur l'effet de différents médicaments contre le diabète sur la cognition ou la démence de manière certaine. Cependant, une méta-analyse a rapporté que de manière transversale, les personnes diabétiques traités par de la metformine présentaient une prévalence plus faible de troubles cognitifs et longitudinalement, une incidence de la démence réduite par rapport à celles prenant d'autres médicaments ou sans médicament. (333)

Une autre analyse a montré des effets contradictoires, de l'absence de l'effet protecteur de la metformine sur l'incidence de la démence confirmé par une revue Cochrane qui a montré des essais intensifs comparés aux essais de contrôle du diabète standard avec un suivi de 5 ans ne montrant aucun impact sur le déclin cognitif ou la démence.

Le diabète de type 2 est tout de même un facteur évident de développement d'une démence future, ayant un effet direct sur le cerveau et l'accumulation des lésions caractéristiques de la MA. De plus, on sait notamment que l'un des facteurs majeurs d'apparition de l'insulinorésistance qui favorise le diabète est la surcharge pondérale.

13. Les essais sur d'autres facteurs

a. Intervention nutritionnelle

Les études observationnelles se sont concentrées sur des composants individuels allant du folate, des vitamines B, de la vitamine C, D, E et du Sélénium, le calcium, le zinc, le cuivre, des multivitamines, les acides gras oméga 3, EPA et/ou DHA, des vitamines antioxydantes, des herbes, du Gingko Biloba entre autres. C'est le cas de la revue Cochrane qui a conclu à un manque de preuves sur l'utilisation de suppléments pour préserver la fonction cognitive ou prévenir la démence chez les personnes âgées de 65 ans et plus. (304)

Seules des études sur **la consommation élevée d'aliments à base de plantes sous forme de régime alimentaire global comme dans le régime méditerranéen ou appelé régime crétois (légumes, légumineuses, fruits, noix, céréales et huile d'olive ; faible consommation de lipides saturés et de protéines d'origine animale et en sucres raffinés) ou le régime nordique similaire** ont donné des bases de preuves pour être susceptible d'**avoir une action préventive sur le déclin cognitif et la démence en comparaison avec des nutriments individuels.** (334) (335)

Pour exemple, une étude de cohorte chez des personnes âgées de 58 à 99 ans a permis de déclarer qu'avec une forte consommation en légumes à feuilles vertes, équivalant à 1,3 portions par jour, avaient moins de déclin cognitif sur 4,7 ans que ceux déclarant la plus faible consommation. Les auteurs rapportent que cette différence équivaut à avoir 11 ans de moins.

Une autre étude de cohorte de 25 ans n'a cependant pas conclu de protection contre la démence quel que soit le régime alimentaire ni même méditerranéen sauf **chez les personnes atteintes de maladie cardiovasculaire, suggérant que le régime pourrait influencer le risque de démence par protection contre l'excès de risque cardiovasculaire. Le bénéfice du régime méditerranéen sur la santé cardiovasculaire a pu être identifié en comparant la mortalité à long terme dans sept pays : Etats-Unis, la Finlande, les Pays-Bas, l'Italie, la Grèce, l'ancienne Yougoslavie et le Japon. Le taux de mortalité le plus bas constaté en Grèce, est lié en grande partie à l'alimentation des crétois.** (336)

b. Essais sur le sommeil

Même si on ne connaît pas de manière certaine les mécanismes du sommeil qui pourrait affecter la démence, des études ont permis de montrer que les troubles du sommeil augmentent l'inflammation à l'origine de dépôt de β amyloïde ($A\beta$), activent la réduction de la clairance glymphatique provoquant l'augmentation de la protéine Tau conduisant aux MAMA. (304) (337)

Des méta-analyses portant sur **différents troubles du sommeil (mauvaise qualité du sommeil, une anomalie du rythme circadien, une insomnie et une apnée obstructive du sommeil) sont associés à un risque plus élevé de démence de toutes causes et de la MA en comparaison à l'absence de troubles du sommeil.**

Une autre étude a permis de mettre en évidence par imagerie cérébrale, la taille des structures cérébrales plus petites constatée **chez les gros dormeurs traduisant indirectement une diminution de la réserve cognitive.**

En ce qui concerne la durée du sommeil, le risque de troubles cognitifs légers ou de démence était élevé avec une durée de sommeil inférieure à 5 heures et à plus de 10 heures en comparaison à une durée de sommeil à plus de 5 et moins de 7 heures.

Le lien de ces troubles du sommeil à la physiopathologie de la MA n'est pas prouvé, il s'agirait plutôt des troubles de sommeil en fin de vie apparaissant comme facteurs de risque en lien avec des troubles de l'humeur ou des maladies cardiovasculaires. (338)

Cependant dans certaines études, la durée du sommeil n'avait pas d'importance, notamment en cas d'usage d'hypnotiques faisant facteur de confusion. **Les sujets consommant des hypnotiques avaient plus de risque de démence que ceux qui n'en consommaient pas quel que soit la durée du sommeil.** (339)

Les médicaments pour les troubles du sommeil comme les benzodiazépines sont à l'origine d'effets délétères notamment chez le sujet âgé et pourrait être à l'origine de démence. (340)

C. Etudes interventionnelles sur plusieurs domaines

1. L'étude MAPT (Multidomain Alzheimer Preventive Trial)

Cette étude clinique française lancée en 2008 dont l'objectif était d'associer plusieurs interventions comme la supplémentation en oméga-3, des exercices cognitifs, de l'exercice physique entre autres, et d'étudier les effets sur les fonctions cognitives.

L'étude a été maintenue pendant 3 ans afin de voir si l'efficacité était potentialisée. 1680 patients recrutés étaient âgés de plus de 70 ans et devaient présenter une plainte mnésique ou une fragilité fonctionnelle.

Ils ont été répartis entre 4 groupes afin de tester différentes interventions :

1. La prise quotidienne de gélules d'acides gras oméga-3
2. Le suivi d'un programme d'intervention multidomaines associé à des gélules de placebo
3. Le même programme associé à la supplémentation en oméga-3
4. La prise de gélules placebo seule

A l'issue de l'étude, l'analyse séparée des 3 interventions n'a pas montré de différence significative auprès de la population recrutée en comparaison au placebo. Cependant, **les résultats sont encourageants si l'on regroupe les 2 groupes ayant reçu l'intervention multidomaines.**

La durée du suivi ne permet pas aussi de connaître les résultats sur un plus long terme, après 10 à 15 ans par exemple. (174) (341)

2. L'étude FINGER

Cette étude interventionnelle multicentrique finlandaise a suivi les participants pendant 2 ans chez des personnes âgées de 60 à 77 ans afin de déterminer si les conseils nutritionnels prônant une alimentation saine, l'activité physique musculaire et aérobie, l'entraînement cognitif par des sessions de stimulation cognitive et la réduction des facteurs de risque cardiovasculaires permettaient de prévenir les troubles cognitifs, la démence et l'incapacité chez les sujets âgés présentant un risque accru de démence.

Après 2 ans d'intervention, les résultats globaux des tests cognitifs dans le groupe d'intervention étaient 25% plus élevés que dans le groupe témoin, avec une amélioration significative pour les fonctions exécutives et le traitement de l'information mais pas sur la mémoire.

Cette étude est le premier grand essai contrôlé randomisé montrant qu'un **programme intensif ciblant les principaux facteurs de risque modifiables identifiés dans les démences pourrait être en mesure de prévenir le déclin cognitif chez les personnes âgées qui sont à risque de démence.** (174) (342)

3. L'étude HATICE (Healthy Ageing Through Internet Counselling in the Elderly)

Il s'agit d'une étude multinationale dont l'objectif est de déterminer si une intervention multidomaine vise à optimiser l'autogestion des facteurs de risque cardiovasculaire chez les sujets âgés. Cette intervention se présente sous forme de plateforme internet interactive, où un conseiller est susceptible d'améliorer le profil de risque de maladie cardiovasculaire et le déclin cognitif. Il s'agit d'une approche de prévention avec des interventions non médicamenteuses. Cette étude a fait intervenir des personnes de plus de 65 ans.

Après 18 mois, les résultats ont montré que l'autogestion des facteurs de risques cardiovasculaire avec l'aide d'un conseiller et l'appui d'une intervention interactive sur internet est réalisable dans une population plus âgée et conduit à l'amélioration modeste du profil cardiovasculaire (intervention vs contrôle) qui se traduit par une diminution plus importante de la pression artérielle (-1,79 mmHg vs -0,67 mmHg), de l'IMC (-0,23 kg/m² vs -0,08 kg/m²), et de la concentration de LDL (-0,12 mmol/L vs -0,07 mmol/L).

Les auteurs concluent que **la mise en œuvre de cette étude à plus grande échelle, pourrait potentiellement réduire le fardeau des maladies cardiovasculaires notamment le développement du déclin cognitif. Les études visant à retarder le déclin cognitif a permis d'obtenir de plus en plus de résultats positifs mais les effectifs sont souvent limités.** De nouvelles études ciblant la population générale plutôt que la population à risque devrait être mis en place et les études positives doivent être confirmé par de nombreuses autres études interventionnelles pour permettre des recommandations. (174) (343)

D. Actions spécifiques sur les facteurs de risques tout au long de la vie

1. Au début de la vie (< 45 ans)

a. Lutter contre le manque d'éducation

La gymnastique cérébrale s'acquière dès l'enfance. Une éducation primaire et secondaire maintenue à un niveau élevé est un avantage dans la prévention des MAMA en créant une « réserve cognitive », la capacité à utiliser des réseaux de neurones alternatifs ou des réseaux plus performants en cas de lésions. Pour ceux qui ont bénéficié d'une éducation poussée, une réserve cognitive peut se créer également par la pratique d'activités intellectuelles variées.

b. Favoriser l'effort intellectuel

Pour faire fructifier le capital cerveau, la pratique de nouvelles activités permettra de faire développer de nouvelles connexions. Ces nouvelles activités doivent être perçues par des sensations de charge et de tension à l'encontre des habitudes du cerveau qui à l'inverse à tendance à minimiser sa consommation d'énergie en priorisant des tâches habituelles. Ces activités doivent demander de la réflexion, de la concentration et de la mémorisation.

Pour que l'effort intellectuel soit efficace, l'attention doit être maximale et durer le plus longtemps possible jusqu'à en ressentir une fatigue intellectuelle signe de la consommation d'énergie. L'effort intellectuel doit être régulier, c'est-à-dire un peu de façon journalière plutôt qu'une fois de temps en temps. Les activités stimulantes demandant un effort intellectuel doivent être attractives et aimés par la personne qui les pratique pour en faciliter l'apprentissage.

2. Au milieu de vie (de 45 à 65 ans)

a. Faire de l'entretien cognitif

Comme au début de la vie, favoriser l'effort intellectuel est de mise et le développement de l'apprentissage doit être pérenne pour permettre de limiter le déclin cognitif et de maintenir la réserve cognitive. (304)

Voici des exemples d'activités à développer pour entretenir sa réserve cognitive :

- Apprendre et travailler une langue étrangère de manière régulière. En effet, il a été prouvé que le bilinguisme est un des acteurs majeurs du développement de la réserve cognitive et permet de résister au déclin cognitif.

La pratique ne nécessite pas forcément de voyager, on peut pratiquer une nouvelle langue en participant à des conversations sur internet, ou en visionnant des films en langue originale. (344)

- Lire fait travailler l'ensemble du cerveau, que ce soit un journal ou des ouvrages, cela aide à mémoriser, comprendre et critiquer. C'est l'activité qui stimule de manière la plus complète et est un des meilleurs contributeur de l'accroissement de la réserve cognitive lorsqu'elle est pratiquée de manière régulière.

- Prendre des cours notamment dans les nouvelles technologies ou d'autres formations, qui sont de plus en plus accessibles avec le développement d'internet et des outils multimédias. Explorer de nouveaux outils afin de développer les capacités d'adaptation.

- Pratiquer régulièrement des jeux d'énigmes, des exercices cérébraux tels que les sudokus, les mots croisés ou fléchés, les mots mystères ou encore de jeux de plateaux, de cartes. Ces jeux mobilisent les deux hémisphères du cerveau (pour les mots croisés) : à gauche la logique et la stratégie (pour le sudoku) et à droite l'interprétation des informations, le contexte culturel, le lien social (pour les jeux de plateaux ou de cartes).

- Pratiquer certains jeux vidéo pour améliorer la concentration et la mémoire à court terme.

- Utiliser des moyens et techniques permettant d'entraîner son cerveau comme les associations d'idées et des moyens mnémotechniques dans le travail de mémoire de principales nouvelles de la journée, des informations, des visites. Favoriser le calcul mental au quotidien en limitant l'usage de la calculatrice.

- Pratiquer des activités de loisirs notamment manuelles comme la peinture, le coloriage, la broderie, la poterie. Jouer d'un instrument de musique ou prendre des cours. Participer à des ateliers de chant ou de théâtre permettant l'apprentissage de textes et de favoriser le lien social. (345)

Pratiquer au moins 2 fois par semaine une activité de loisirs stimulante intellectuellement, comme celles-ci, permet de réduire par 2 le risque de déclencher la MA. (174)

b. Surveiller l'audition

La presbyacousie est une affection très répandue après 55 ans dont la prévalence est en croissance conjointement avec le vieillissement de la population.

Bien que la relation avec le déclin cognitif précoce soit parfaitement établie, la plupart du temps cette affection n'est ni dépistée, ni prise en charge. Le patient ne reconnaît en effet souvent pas la perte auditive ; le dépistage systématique entre 45 et 65 ans n'est pas organisé et la difficulté à s'appareiller notamment par le coût des appareils auditifs est important. D'autant plus que le port d'appareillages auditifs est souvent perçu négativement.

La correction du déficit auditif s'avère pourtant essentiel dans la prévention du déclin cognitif et de la démence.

Pour permettre une prévention et une prise en charge de la presbyacousie : (346)

- Le patient doit faire la demande au médecin généraliste, à l'ORL, ou à l'audioprothésiste pour faire un diagnostic car la réalisation d'un dépistage chez l'adulte n'est pas organisée. Seul des dépistages gratuits sont proposés lors de journées de sensibilisation sous l'égide de l'OMS comme la Journée nationale de l'audition aux personnes consultant dans les centres participants.

- Le suivi par le généraliste permet au patient d'avoir connaissance des facteurs de risque de surdité comme : la recherche d'antécédents familiaux de surdité précoce, la protection contre les traumatismes sonores aigus ou répétés, la connaissance des médicaments ototoxiques (aminosides, chimiothérapies [sels de platine, vincristine, carboplatine...], aspirine à fortes doses), afin de prévenir précocement la maladie, les pathologies otologiques : otites chroniques, otospongiose, surdité brusque, maladie de Menière, les infections sévères, les pathologies auto-immunes ou systémiques. Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, HTA, dyslipidémie, ob sitt ...) est nécessaire pour limiter une dégénérescence neurosensorielle.

- Toute anomalie de l'audition ne nécessite pas forcément d'appareillage. C'est lorsqu'une hypoacousie et une audiométrie tonale et vocale est perturbée qu'un appareillage audioprothétique doit être conseillé. En cas de presbyacousie, il faudra souvent convaincre le sujet, voir s'adresser à la famille de la n cessitt  de l'appareillage même en absence de plainte, l'atteinte progressive et insidieuse de la maladie rend le patient « inconscient » vis-à-vis de son problème de santé.

Depuis l'entrée en vigueur en 2019 de l'arrêté sur la Loi 100% santé, un nouveau système est mis en place. Des aides auditives peuvent être prescrites par des ORL et des médecins généralistes habilités et pouvant attester d'un parcours de développement professionnel continu (DPC) en « otologie médicale ». Les appareils auditifs sont depuis janvier 2019 classés en type I ou II en fonction de leurs options. Ceux de classe I couvrent les besoins de plus de 80% de la population souffrant de surdité.

Le prix moyen était de 1500 euros par côté avec un remboursement de la S curitt  sociale de 199,71 euros. Depuis janvier 2021, la situation évolue vers un reste à charge de zéro pour le patient appareillé avec un dispositif de classe I. (347) (348)

De plus, une période de test de la prothèse est désormais obligatoire (actuellement 30 jours au minimum). La loi prévoit également un contrôle aux 3 me, 6 me et 12 me mois, puis au minimum 2 fois par an.

- Porter régulièrement des appareils auditifs peut provoquer l'accumulation de cérumen et l'apparition de bouchons de cérumen pouvant être à l'origine de sifflement de l'appareil, ou de l'impression de moins bien entendre que d'habitude.

Il est important de bien nettoyer les prothèses afin de ne pas laisser le cérumen s'accumuler dessus, de nettoyer le pavillon de l'oreille de manière régulière et efficace avec des gouttes ou un jet d'eau de mer qui vont ramollir les corps indésirables. Les c rum nolytiques et la poire doivent être utilisés avec prudence et uniquement lorsqu'on est certain de l'int gritt  de la membrane tympanique.

La méthode de référence est l'extraction manuelle à la curette ou par micro-aspiration mais nécessite un matériel adéquat et une expérience suffisante pour éviter les traumatismes (ce sont des gestes souvent effectués par l'ORL).

On évitera toute méthode de nettoyage par coton tige qui risque de tasser le cérumen au fond du conduit auditif voir de perforer le tympan, on évitera aussi les huiles essentielles et les bougies auriculaires en raison de leur dangerosité potentielle. L'eau a tendance à faire gonfler le cérumen, il est donc conseillé, d'utiliser des bouchons d'oreille adaptés lorsque que l'on se baigne, il existe également des prothèses auditives étanches à l'eau.

c. Prévenir les lésions cérébro-traumatiques

La prévention des traumatismes crâniens fait partie des mesures essentielles de santé publique étant donné les risques de mortalité, et le risque de séquelles que ces traumatismes engendrent notamment dans le développement de démence de type MAMA. On compte en effet, environ 150000 patients dont 10000 sévères, dénombrés chaque année par les passages hospitalier. L'incidence est certainement sous-évaluée car les traumatisés crâniens légers ne consultent pas systématiquement. Ici, nous nous focaliserons sur les mesures de prévention des traumatismes cérébraux à risque de démence et non pas à risque mortelle. (304) (349)

Les mesures de prévention pour éviter les lésions cérébro-traumatiques sont à mettre en place : (350) (351)

Dans la pratique sportive qui est une source importante de TC de type commotions comme les sports de contact ou dits de combat (la boxe, le karaté ou le full contact), le port obligatoire de protège-dents, de coquille et d'un casque. Favoriser les coups nets en remplacement de corps à corps violents. Insister sur la surveillance de l'entraînement chez les amateurs et les professionnels. Développer des tests cognitifs standardisés et allégés avant et après match, mesurant l'amnésie et la désorientation post-concussion. Promouvoir une meilleure accessibilité des examens d'imagerie après knock-out.

D'autres sports peuvent être à l'origine de traumatismes comme les sports collectifs (le football, le rugby) où des chocs violents peuvent éventuellement atteindre la boîte crânienne. Ou encore les sports à risque de chutes ou de coups sur la tête comme le ski, l'escalade, le cyclisme, l'équitation, les sports mécaniques....

Les mesures de prévention sont à mettre en place dès l'enfance en toutes circonstances : veiller à protéger la tête par le port d'un casque aux normes d'homologation, de taille adaptée et n'ayant pas subi de choc ayant pu altérer sa solidité.

Veiller à ne pas négliger tout signe clinique à la suite d'un traumatisme crânien léger exprimé au-delà des premiers jours par des plaintes physiques (céphalées, douleurs cervicales, troubles de l'équilibre ou de l'audition, flou visuel...), des plaintes intellectuelles (troubles de l'attention, de la concentration, de la mémoire), des plaintes affectives (troubles du caractère ou de l'humeur...).

Eviter toute nouvelle exposition pendant au moins 6 jours suivant la disparition de tous les symptômes de la commotion passée. On évite les commotions répétées. (352)

d. Traiter l'hypertension artérielle

De plus en plus d'études convergent vers la nécessité de la normalisation de la pression artérielle entre 45 et 65 ans pour réduire la fréquence des MAMA. D'autant que la population vieillissante en France et dans le monde tend à une augmentation de l'hypertension artérielle.

C'est en ce sens que traiter l'hypertension artérielle est un des moyens permettant de diminuer le risque des démences notamment les MAMA. (304) (353)

Pour se faire, après le diagnostic de l'hypertension artérielle posé chez le médecin généraliste, elle-même définie selon les recommandations européennes par une pression artérielle systolique/diastolique supérieure à 140/90 mmHg, à plus de trois reprises et sur une période de trois à six mois, la prise en charge repose sur deux axes :

- un axe non pharmacologique dont les principales recommandations sont la réduction pondérale pour les patients en surpoids, l'adaptation du régime alimentaire, la réduction de la consommation de sel, la pratique d'une activité physique régulière, la réduction de la consommation d'alcool, le sevrage tabagique.

L'ensemble de ces mesures doit être rappelé à chaque consultation. De plus, en moyenne la correction de chacun de ces facteurs entraîne une baisse de 4 à 5 mmHg de la pression systolique. La surconsommation de sel est une cause fréquente de l'augmentation de la pression artérielle, par son passage dans les vaisseaux sanguins absorbant l'eau et augmentant la pression.

Les moyens de réduire la consommation de sel sont : d'éviter de saler ses aliments à table, et souvent avant même de goûter ses aliments, éviter les plats en sauces préparés toujours très riches en sel, et les produits à forte teneur en sel (charcuteries, fromages, gâteaux apéritifs, cacahuètes...) et d'éviter les eaux minérales très salées, et s'y tenir pendant au moins trois semaines pour permettre une reprogrammation du cerveau à la perception du salé à un niveau plus bas. (354) (355)

- un axe pharmacologique dont les recommandations ont été modifiées récemment en première intention par l'introduction d'une bithérapie à des doses plus faibles plutôt qu'à un doublement posologique de la monothérapie dans l'objectif d'un meilleur contrôle de la pression artérielle. Le choix des classes médicamenteuses repose sur les trois grandes classes (bloqueurs du système rénine-angiotensine, antagonistes calciques, diurétiques), avec des indications fondées sur les propriétés électives de chacune des classes et la présence éventuelle de comorbidités. (356)

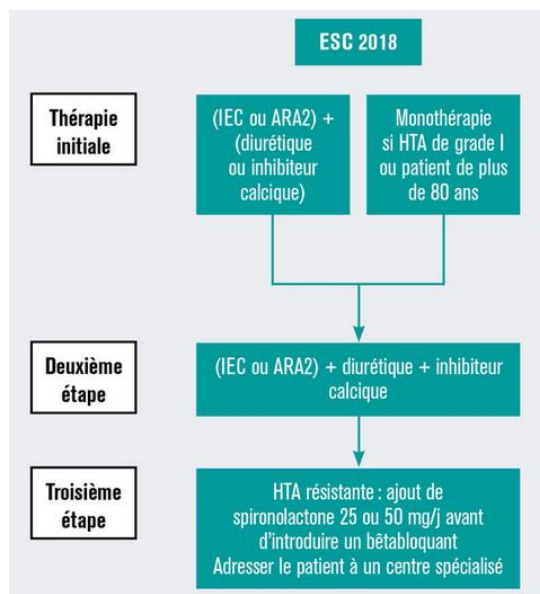


Fig. 57 : Schéma thérapeutique pour un patient atteint d'hypertension essentielle sans autres facteurs de risque selon la recommandation de l'ESC : *European Society of Cardiology* ;

HTA : hypertension artérielle ; IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine I ; PA : pression artérielle. (356)

Maintenir la pression artérielle normalisée au repos par des mesures de contrôle par le médecin traitant à chaque consultation et par le patient lui-même de manière régulière par l'utilisation de tensiomètre disponibles en pharmacie d'officine. Il existe plusieurs types de modèles de tensiomètre à installer au poignet ou avec un brassard au niveau du bras.

L'automesure s'effectue après une installation confortable, de manière allongée idéalement pendant au moins quinze minutes de repos avant la mesure pour éviter une anomalie de mesure pouvant varier à tout effort.

La mesure à domicile est ainsi considérée comme plus fiable qu'en consultation médicale où la mesure de pression artérielle est souvent plus élevée en raison d'un effet « blouse blanche ». Pour mesurer correctement la tension, il est recommandé de suivre « la règle de trois » : 3 mesures le matin autour du petit-déjeuner, 3 mesures le soir autour du dîner et 3 jours consécutifs par mois.

e. Modérer la consommation d'alcool

Les effets de la consommation excessive et chronique d'alcool sont connus comme réduisant la communication entre les cellules cérébrales et touchant les régions dont l'hippocampe, la zone impliquée dans les processus de mémorisation et atteinte en premier dans la maladie d'Alzheimer.

Ceci provoquant sur le long terme, une réduction de la réserve cognitive pouvant être à l'origine de démence. Il est donc nécessaire dans le cadre d'une prévention de réduire la consommation d'alcool autant que possible.

Boire moins de 21 unités d'alcool par semaine (1 unité d'alcool = 10 ml ou 8 g d'alcool pur) pourrait être associé à un risque plus faible de démence.

Le programme national nutrition santé de santé publique mis en place en France recommande un maximum de 2 verres standard par jour ou de ne pas consommer plus de 10 verres standard par semaine et d'avoir des jours dans la semaine sans consommation. Les recommandations concernent les adultes à l'exception des femmes en projet de grossesse, qui sont enceintes ou qui allaitent. Pendant cette période il est recommandé de ne pas consommer du tout l'alcool.

Pour chaque occasion de consommation, il est recommandé de réduire la quantité totale d'alcool que l'on boit, de boire lentement, en mangeant et en alternant avec de l'eau, d'éviter les lieux et les activités à risque. (357)

D'autres méthodes de consommation raisonnée en alcool peuvent être effectuées comme : limiter à un seul type d'alcool et éviter les mélanges en essayant de ne pas se faire resservir, ajouter de la glace dans des cocktails permettant une dilution de l'alcool, de préférer les vins bio, parfois plus courts en bouche et contenant moins d'additifs. (358) (359)

f. Traiter le surpoids et l'obésité

La plupart des facteurs de risques vasculaire sont fréquemment retrouvés chez les personnes en surpoids (IMC entre 25 et 30) et obèses (IMC \geq 30), qui auront pour conséquences de favoriser et accélérer le déclin cognitif et la survenue des symptômes des MAMA. La réduction pondérale d'au moins 10% permettrait une amélioration, voir une normalisation des risques vasculaire et ainsi de ralentir ou limiter le risque d'un déclin cognitif.

Un patient en excès de poids et surtout en obésité nécessite une éducation diététique, des conseils d'activité physique, une approche psychologique et un suivi médical que le médecin généraliste effectue dans la plupart des cas dans un premier temps et/ou en faisant appel à des spécialistes en nutrition, psychologue et professionnels en activités physiques adaptées. (360) (361)

Le tableau ci-dessous issu du site des recommandations de la HAS résume les interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique (en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités)

IMC (kg/m ²)	Tour de taille (cm)		Présence de comorbidités
	Bas Hommes < 94 Femmes < 80	Élevé Hommes ≥ 94 Femmes ≥ 80	
25 - 30		▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨	
30 - 35	▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨	▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨	
35 - 40	▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨	▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨	▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨
> 40	▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨	▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨	▨▨▨▨▨▨▨▨▨▨

- SURPOIDS SIMPLE : conseils généraux sur un poids de forme et le mode de vie**
(objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire)
- SURPOIDS AVEC TOUR DE TAILLE ÉLEVÉ : conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique**
(objectif : prévenir une prise de poids supplémentaire et réduire le tour de taille)
- Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique** (objectif : réduire le poids de 5 % à 15 %)
- Conseils diététiques et sur l'activité physique, approche psychologique**
(objectif : réduire le poids). **Considérer la chirurgie bariatrique***

Tableau 4 : Interventions proposées pour atteindre l'objectif thérapeutique en fonction de l'IMC, du tour de taille et de la présence de comorbidités. (360)

L'évaluation des habitudes alimentaires pour estimer les apports énergétiques et l'évaluation de l'activité physique pour estimer la dépense énergétique sont mises en place par le médecin qui va aussi apporter les éventuelles corrections à faire.

Les conseils diététiques et mesures simplifiées pour réduire le poids vont être de :

- Diminuer la taille des portions, en laissant un tiers de son contenu et en évitant de se resservir.
- Modifier la nature des aliments en privilégiant les aliments riches en fibres, en particulier les légumes verts, les légumes secs et les céréales complètes. Il faudra également supprimer les aliments riches en sucres rapides : sodas, pâtisseries, sucreries.
- Privilégier un régime de type méditerranéen ou crétois. (détaillé dans la partie traitant sur la nutrition protectrice vis-à-vis des MAMA), une alimentation équilibrée et diversifiée.
- Surveillez le rythme des repas : trois par jour à heures fixes en supprimant le grignotage, prendre le temps de manger.

- Modifier ses comportements d'achat des aliments (ne pas faire ses courses quand on a faim), de mode de préparation des repas (notamment dans la cuisson).

- Fixer des objectifs atteignables afin de prendre les nouvelles habitudes de manière pérenne. Les changements de comportement doivent être prolongés sur le long terme. L'arrêt de ces mesures expose à une rechute.

L'intervention visant à augmenter l'activité physique qui englobe les activités de loisirs, les déplacements (la marche, le vélo), les activités professionnelles, les tâches ménagères, les activités ludiques, les sports. Tout cela dans l'objectif de réduire la sédentarité.

L'objectif serait d'effectuer au moins 150 minutes soit 2h30 par semaine d'activité physique d'intensité modérée. L'activité physique peut être fractionnée en une ou plusieurs sessions d'au moins 10 minutes.

Le suivi et la prise en charge de l'obésité, étant une maladie chronique, au long cours par un médecin est nécessaire pour permettre de parvenir et maintenir la perte pondérale, commençant par des consultations fréquentes et ensuite moins fréquentes. (361)

3. Plus tard dans la vie (> 65 ans)

a. Arrêter le tabagisme

La consommation de tabac et en particulier la nicotine est délétère pour le cerveau. Les effets toxiques notamment de combustion sur le système cardiovasculaire favoriserait l'apparition précoce des symptômes de la MA.

Arrêter de fumer à tout moment de la vie et même à un âge avancé permet d'obtenir des bénéfices mesurables pour la santé bien connus et serait donc un bon moyen de prévenir le risque de démence. (362) Cependant, arrêter de fumer est une motivation personnelle. Même s'il est possible sans aide d'utiliser des traitements nicotiques de substitution (TNS) en accès libre chez le pharmacien sans recourir à une prise en charge médicale, le suivi complémentaire par un professionnel de santé spécialisé ainsi qu'un soutien psychologique est à encourager pour le patient qui décide d'arrêter de fumer.

La prise en charge se fait dans le cadre d'une décision partagée entre le professionnel de santé et le patient et démarre par un accompagnement : un soutien psychologique, des thérapies cognitivo-comportementales (TCC). Viennent ensuite les traitements nicotiques de substitution (TNS) quelle que soit la forme et qui sont plus efficaces dans l'arrêt du tabac que l'absence de traitement ou le placebo. Les TNS augmentent significativement l'abstinence à 6 mois. La combinaison d'un timbre transdermique avec une forme de TNS à absorption rapide (gomme, inhalateur, etc...) est plus efficace qu'une forme unique de TNS.

L'entretien motivationnel permet ensuite de renforcer la motivation afin que le patient puisse poursuivre son changement de comportement et prévenir le risque de rechutes et se présente sous forme de plusieurs consultations. (363)

Un soutien téléphonique et des outils d'autosupport d'aide à l'arrêt de consommation de tabac ont été mis en place pour permettre d'aider le patient qui ne souhaite pas s'aider du contact direct avec un professionnel de santé, notamment par le développement d'une ligne téléphonique d'accompagnement : la ligne Tabac Info Service (3989) ou un site Internet dédié à l'arrêt du tabac (<https://www.tabac-info-service.fr/>). (364) Ces services accompagnent aussi les professionnels de santé pour la fourniture de documentation pour la prise en charge de la dépendance tabagique. (365)

b. Prendre en charge la dépression

La survenue d'épisodes dépressifs tout au long de sa vie est associée, sur un suivi de plusieurs dizaines d'années, à une augmentation du risque de déclin des fonctions cognitives mais il est difficile de savoir si ces épisodes ne sont pas les premiers signes d'une démence ou des MAMA.

Toutefois, la prise en charge d'une dépression diagnostiquée est indispensable. La psychothérapie et/ou la thérapie cognitivo-comportementale sont complétées par la pharmacothérapie via des antidépresseurs ainsi que des recommandations hygiéno-diététiques en limitant les substances addictives comme l'alcool qui aggrave les symptômes de la dépression. (366) (367)

c. Maintenir les contacts sociaux

Il est nécessaire pour stimuler son cerveau de contacter régulièrement, échanger avec la famille, les amis, favoriser les relations quelles qu'elles soient. Il faudra trouver des moyens et des activités pour entretenir et enrichir son réseau social. (345)

Pour cela, sortir parfois de sa zone de confort est nécessaire, en commençant par se donner une image positive de soi-même, sortir pour aller vers les autres, être patient et persévérant dans l'action de rencontre. Identifier ses centres d'intérêts déjà maîtrisés ou si l'on veut s'initier. Rechercher les lieux, les clubs ou les associations et s'y inscrire. Choisir un sport collectif ou solitaire ou encore s'inscrire pour participer bénévolement à une association caritative à titre d'exemples. (289)

La municipalité locale propose généralement des activités qui peuvent permettre de nouvelles connaissances. Le maintien de contacts sociaux actifs est à effectuer tout au long de la vie.

La retraite est parfois synonyme d'interruption vis-à-vis des relations sociales. Dans la mesure du possible prendre sa retraite le plus tard possible permet de maintenir ses performances intellectuelles optimales plus longtemps. Pérenniser les activités et la relation en société à cette période de la vie et le plus longtemps possible permet ainsi une stimulation cérébrale et de préserver l'autonomie. (368)

d. Faire de l'activité physique un rituel de vie

Le plan National Nutrition Santé (PNNS) recommande une activité physique modérée de 30 minutes sur 5 jours de la semaine. Cette recommandation peut s'appliquer dans le cadre d'une prévention des MAMA à différents stades de la MA, en prévention primaire avant les premiers symptômes de la maladie, dont elle retarde l'apparition ; en prévention secondaire au stade léger, en prévention tertiaire, au stade de la démence où elle contribue à améliorer les performances cognitives. (369) (370)

Les activités physiques sont nombreuses comme : la marche à pied, la promenade, la randonnée, la natation, le cyclisme, la montée des escaliers, le jardinage, le ménage, la danse, la gymnastique etc.... Il serait idéal de pratiquer une activité physique, 3 fois par semaine.

Pour se motiver, le mieux est de trouver un partenaire sportif tel qu'un ami, un proche, un voisin ou le pratiquer en collectivité. Il existe de nombreuses associations ou parfois même la municipalité, qui proposent des activités collectives : promenades, visites guidées, voyages... Faire ses courses à pied par exemple est un bon moyen de pratiquer une activité physique tout en étant utile.

e. Réduire l'exposition à la pollution de l'air et à la fumée de tabac

On sait aujourd'hui que l'exposition à la pollution sur une longue durée, même à des niveaux modérés aura le plus d'effets sur la santé notamment au niveau cérébral, à savoir des maladies neurodégénératives comme les MAMA.

Des mesures ont été prises par l'Union européenne et la France pour limiter certains polluants par l'instauration d'une norme Euro sur les rejets gazeux pour les véhicules, le renforcement des seuils pour les rejets industriels.

Au niveau local, des mesures sont faites pour aider les citoyens à agir sur la réduction de la pollution de l'air comme :

- Favoriser la marche ou le vélo, grâce à des subventions pour l'achat de vélos.
- Créer ou sécuriser des pistes cyclables, créer des vélos écoles...
- Faciliter les solutions de covoiturage
- Proposer des solutions pour ne pas brûler les déchets de jardins (broyeur, composteurs, plateforme de collecte)
- Minimiser l'utilisation d'engrais et de produits phytosanitaires dans les espaces verts. (371) (372)

Voici quelques exemples de mesures à effectuer dans l'habitation pour réduire la pollution de l'air intérieur :

- Favoriser une bonne isolation afin de limiter la consommation de chauffage utilisant la combustion notamment le chauffage au gaz, au fioul et au bois.
- Remplacer une vieille chaudière ou un ancien poêle à bois par un appareil à très haute performance énergétique. Une mauvaise combustion peut entraîner une intoxication au monoxyde de carbone.
- Il est important d'installer un système de ventilation performant permettant de contrôler les entrées et les sorties d'air.
- Ouvrir les fenêtres pendant et avant les travaux.
- Eviter de fumer dans la maison en présence d'enfant ou de femme enceinte.
- Utiliser modérément les parfums d'intérieur, combustion d'encens et de bougies et favoriser l'aération.
- Utiliser des produits de nettoyage écolabellisés avec raison, en respectant les doses, en évitant les mélanges.

Pour limiter les émissions de polluants issues de l'agriculture, voici des moyens possibles à faire comme :

- Diversifier son alimentation et augmenter la part des céréales en favorisant les légumes secs, des fruits et des légumes qui apportent de nombreux nutriments notamment issues de l'agriculture biologique car sans pesticides.
- Consommer moins de viande.
- Privilégier les produits locaux afin de minimiser l'impact des transports.
- Privilégier les légumes et les fruits de saison.
- Privilégier les labels environnementaux. (373)

f. Contrôler le diabète

Les moyens de contrôler le diabète de type 2 à un âge tardif en particulier sont primordiaux pour lutter contre le risque de démence et des MAMA en maintenant la glycémie à jeun autour de 1g/l et avec un taux de HbA1c <7- 8% pour optimiser la prévention. (374) (375)

Pour y parvenir les professionnels de santé spécialisés comme l'endocrinologue, les professionnels de la diététique et le nutritionniste, vont aider le patient à tenir ses objectifs en suivant différentes mesures qui vont être variables selon le profil du patient « vigoureux », « fragile », ou « malade » chez les personnes âgées, les patients avec des antécédents cardiovasculaires, avec une insuffisance rénale chronique ou des patientes enceintes. Ici nous nous focaliserons sur le cas général.

Quelle que soit l'étape de la stratégie thérapeutique du contrôle glycémique, il est recommandé :

De prendre en compte l'environnement social, familial et culturel du patient (activité professionnelle, rythme des repas...)

De réévaluer l'application des mesures hygiéno-diététiques et de les renforcer si nécessaire. Les mesures hygiéno-diététiques citées ci-dessous sont à respecter à tous les stades du diabète et même en étant sous traitement médicamenteux.

Les mesures hygiéno-diététiques spécifiques du diabétique de type 2 sont :

- De ne pas sauter de repas
- D'être régulier dans les apports alimentaires d'un jour à l'autre
- D'étaler les apports glucidiques sur l'ensemble de la journée en 3 repas principaux et des collations prises dans la journée notamment si le traitement est insulinique et d'adapter les apports aux résultats des autocontrôles glycémiques.
- De consommer des fibres alimentaires (fruits, légumes) à tous les repas, car elles sont bénéfiques dans le ralentissement de l'absorption des sucres et du cholestérol, permettent d'éviter l'hyperglycémie après le repas, améliorent le transit intestinal et réduisent les fringales.
- Eviter le grignotage dont les aliments contiennent souvent des graisses saturées cachées.
- De pratiquer une activité physique régulière.
- Les mesures pour réduire la surcharge pondérale sont également à mettre en place. (cf. d. Traiter le surpoids et l'obésité), car souvent associé au diabète de type 2.

Si l'objectif glycémique n'est pas atteint malgré la mise en place des mesures hygiéno-diététiques, un traitement médicamenteux sera débuté, à des doses minimales et augmentées progressivement jusqu'à l'atteinte de l'objectif. Ces traitements devront être pris selon les règles pharmacologiques de prescription (horaire par rapport aux repas, nombres de prises, etc...).

La réévaluation du traitement est à effectuer chez le médecin spécialiste après un intervalle de 3 à 6 mois plus rapidement en cas d'hyperglycémie ou d'intolérance au traitement (hypoglycémie, prise de poids ou autres effets secondaires) en portant une attention particulière à l'observance avec notamment l'aide possible du pharmacien.

En première intention, la prescription de metformine est recommandée.

Puis en cas d'intolérance ou de contre-indication à la metformine, il est recommandé de prescrire un sulfamide hypoglycémiant avec la surveillance de la prise de poids et les signes éventuels d'hypoglycémies. (376) (377)

D'autres alternatives de classe de médicaments sont possibles comme la répaglinide, si la prise alimentaire est irrégulière ou des inhibiteurs d'alphaglucosidases si la survenue d'hypoglycémies est préoccupante. Une association en bithérapie ou en trithérapie d'antidiabétiques oraux peuvent être recommandés en fonction du profil du patient (de l'âge, ou des comorbidités), jusqu'à l'instauration d'insulinothérapie avec le recours ou non d'une tierce personne.

L'autosurveillance glycémique est indispensable lorsque le patient diabétique de type 2 est traité par insuline afin d'adapter les doses et de prévenir les hypoglycémies.

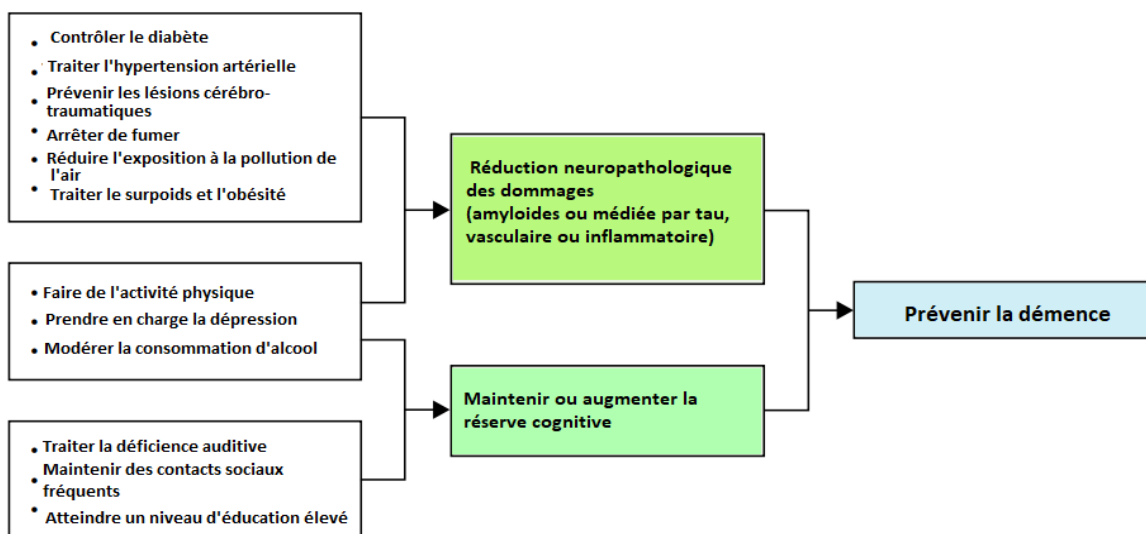


Fig. 58 : Mécanismes cérébraux possibles pour améliorer ou maintenir la réserve cognitive et réduire le risque des facteurs de risque potentiellement modifiables dans la démence. (304)

4. Les autres pistes possibles de prévention

a. La nutrition : l'effet protecteur du régime méditerranéen

Les lignes directrices de l'OMS recommandent **un régime méditerranéen** mais ne recommandent pas la supplémentation de nutriments ou de multivitamines pris individuellement pour réduire le risque de déclin cognitif ou de démence. (378)

Le régime méditerranéen n'est pas un régime au sens restrictif du terme mais son équilibre peut permettre de stabiliser, de réduire le poids et le tour de taille. Il s'agit également d'un mode de vie qui s'est construit au cours des siècles autour du bassin méditerranéen par l'utilisation de produits frais directement cuisinés, assurant des apports équilibrés et diversifiés. (379) (380)

▪ Le régime méditerranéen ou crétois :

Le régime méditerranéen utilise le plus souvent des produits frais directement cuisinés, assurant en permanence des apports équilibrés et diversifiés. (381)

Il s'agit de consommer à **volonté soit chaque jour : Des aliments végétaux, riches en micronutriments essentiels (vitamines et minéraux), en fibres.**

- Des fruits et des légumes frais apportant peu de calories et sont des sources en antioxydants (vitamine C (agrumes, persil), flavonoïdes (la peau des fruits rouges)) et en eau.

- Des légumineuses (haricots, lentilles, pois) et des céréales complètes riches en protéines, minéraux et en vitamines du groupe B, en fibres et en glucides complexes.

- Des fruits à coques riches en oméga-3 (noix, amandes, noisettes), importants pour la santé cardiaque et cérébrale.

- L'huile d'olive comme source de graisses mono-insaturées facilitant la consommation par l'organisme et réduisant le stockage dans le tissu adipeux. Elle est également riche en vitamine E, antioxydants, phytostérols, lipides végétaux permettant de réduire le cholestérol.

Il s'agit de **limiter la consommation**, quelques fois par mois ou plus rarement :

En **produits d'origines animales**, des sources protéiques, comme **la viande rouge et la charcuterie** riches en graisses saturées et participant au développement d'hypercholestérolémie et d'hypertension artérielle à l'origine de pathologies cardiovasculaires. Les bonnes sources protéiques à privilégier sont :

- Les poissons gras tels que le saumon, le maquereau, les sardines riches en oméga 3, 2 fois par semaine.

- Les viandes maigres telles que les volailles, dépourvues en graisses saturées, 1 à 2 fois par semaine. Les œufs sont aussi inclus dans ce « régime ».

- Les produits laitiers comme les yaourts et le fromage frais (souvent à base de chèvre ou de brebis), riches en calcium et en protéines et présentant de faibles quantités de graisses saturées, chaque jour en petites quantités.

Les autres éléments clés du régime méditerranéen sont :

- la faible quantité de produits sucrés, réservés aux occasions spéciales.

- la consommation modérée de vin rouge qui contient des polyphénols, composés ayant des propriétés antioxydantes.

- L'introduction d'herbes aromatiques fraîches ou séchées (romarin, thym, laurier, basilic, menthe, persil, ciboulette, coriandre), d'épices (poivres, ail, paprika, safran, badiane, cannelle, cardamome, gingembre, curcuma, ...). Ces condiments utilisés en petites quantités jouent un rôle essentiel d'exhausteur de saveurs, sont riches en polyphénols, et permettent de réduire l'usage du sel dans l'alimentation.

Les méthodes de préparation comme le type de cuisson modérée, en réduisant les fritures et les températures à plus de 200°C. La cuisson à vapeur permet une meilleure conservation des vitamines et des saveurs et évite la production de toxiques.

Le contexte de consommation des repas (à heures régulières, à plusieurs pour la convivialité) est essentiel.

- Le régime MIND : un dérivé du régime méditerranéen :

MIND « Mediterranean-Dash Intervention for Neurodegenerative Delay » est un régime hybride entre le régime méditerranéen vu précédemment et le régime DASH qui vise à prévenir l'hypertension artérielle.

L'ensemble vise à supprimer les aliments transformés (issus de l'industrie agro-alimentaire), néfastes pour le cerveau et à favoriser les graisses essentielles comme les oméga 3 et les nutriments protecteurs qui sont bénéfiques pour le cerveau en stimulant les fonctions cérébrales, en améliorant la concentration et le tonus cérébral. (382) (383)

L'objectif de ce régime est de réduire les risques de déclin cognitif, de développement des MAMA.

Les aliments conseillés :

- **Les acides gras essentiels polyinsaturés riches en oméga3** comme les huiles végétales, les oléagineux (amandes, noix, noisettes) au moins 5 portions par semaine, les avocats, les poissons gras (sardines, anchois, maquereaux, thon, saumon) à raison d'au moins deux fois par semaine.
=> *réduisent le mauvais cholestérol néfaste pour le cerveau.*
- **Les fruits de mer** (coquillages et crustacés) à raison d'au moins une portion par semaine.
=> *apportent le fer permettant d'oxygéner le cerveau et l'ensemble du corps.*
- **Les légumes à feuilles vertes** (épinards, blettes, choux, salades) riches en antioxydants et en vitamines à volonté et tous les jours.
=> *luttent contre les radicaux libres et protègent les neurones.*
- **Les glucides complexes** (légumineuses, légumes secs, quinoa, boulgour, pâtes, riz complet) en combinaison avec les légumes.
=> *diffusent le sucre lentement pour le fonctionnement du cerveau.*
- **Les fruits**, notamment **les baies** (cassis, grenade, groseilles, fraises, myrtilles...) à raison de 2 à 5 portions par semaine.
=> *stimulent la mémoire et préservent les fonctions globales du cerveau.*
- **L'eau**, qui représente environ 75 % du volume cérébral, à raison de 7 verres par jour en moyenne.
=> *maintient les capacités cérébrales.*

Les aliments à modérer : (moins d'une portion par semaine)

- **Les sucres simples** (sucreries, sodas, édulcorants, pâtisseries).
- **Les aliments frits et le beurre** riches en acides gras saturés.
- **Les produits déjà cuisinés** (pizzas, lasagnes surgelés riches en sel et en perturbateurs endocriniens).
- **Le fromage** riche en sel.
=> *favorisent les risques de développement de pathologies cardiovasculaires (hypertension et hypercholestérolémie).*

Les aliments à proscrire : (dans la mesure du possible)

- **L'alcool** (de tous types)

=> *limite les capacités d'apprentissage et de mémorisation.*

- **Les graisses saturées** (biscuits, produits industriels)

=> *favorisent les risques de développement de pathologies cardiovasculaires (hypertension et hypercholestérolémie).*

b. Les compléments alimentaires, vitamines et oligo-éléments

Toutes les études concernant les compléments alimentaires ne montrent pas d'avantages cliniques significatifs majeurs chez l'homme à la différence de chez l'animal. Cependant dans certaines situations, en regard du médecin traitant, notamment dans certaines carences suspectées ou diagnostiquées, une prescription en compléments, en vitamines et/ ou minéraux est nécessaire et sont disponibles en pharmacie. (384)

* **La vitamine D** : est synthétisée au niveau de la peau sous l'effet des rayons UVB du soleil, mais avec l'âge cette capacité diminue. (385)

Une étude française récente portant sur des sujets âgés de plus de 65 ans a montré une association d'un déclin plus rapide des fonctions cognitives et à un triplement du risque de MA chez les participants ayant une déficience en vitamine D. Il n'existe en revanche pas d'essai de prévention démontrant que la correction du déficit en vitamine D réduirait les risques.

La carence est plus importante en hiver chez le sujet âgé, en surpoids, avec peu d'activité en milieu extérieur, dans les pays du nord. Dans ces cas la complémentation en vitamine D est conseillée et certains médecins recommandent également de compléter les populations à risque de déclin cognitif si une carence existe, soit par des doses quotidiennes ou par des doses de charge tous les deux à trois mois. (386) (387)

* **Les vitamines B** : correspondent au groupe de développement et de nutrition du système nerveux et de la peau dont les apports sont comblés par une alimentation équilibrée. (385)

Cependant chez des personnes de milieux défavorisées, âgées, qui se nourrissent des mêmes aliments ou les individus souffrant de malabsorption, des déficits existent. Les vitamines B6 (pyridoxine), B9 (acide folique) et B12 (cyanocobalamine) participent à la régulation de l'homocystéine, dont l'élévation est associée à une augmentation du risque de MA et des maladies cardiovasculaires. En cas de déficit d'apport alimentaire variée, une complémentation peut être nécessaire à la suite d'un avis médical. (388) (387)

***Les oméga 3** : comme l'acide eicopentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA), les oméga 6 (précurseurs métaboliques), sont non synthétisés par l'organisme, apportés par l'alimentation et sont dits « essentiels ». Ils sont nécessaires pour la structure et la composition des membranes cellulaires notamment les neurones.

Dans une étude américaine, des images du cerveau a permis de montrer une augmentation du flux sanguin dans les régions du cerveau associées à la mémorisation et à l'apprentissage chez les personnes avec des niveaux élevés d'oméga 3. (389)

Ils sont retrouvés dans le régime méditerranéen dans les poissons gras et dans certaines huiles végétales.

***Le curcuma** (*Curcuma aromatica*) est une plante venant d'Inde entrant dans la composition du curry et contenant de la curcumine aux propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices et serait capable de s'opposer à l'accumulation du peptide bêta-amyloïde. Une étude récente américaine évaluant la prise de curcumine pendant 18 mois chez des adultes non atteints de démence a permis de constater les avantages significatifs pour la mémoire et l'attention, associés à une diminution de l'accumulation de plaque et d'enchevêtrements dans les régions du cerveau modulant l'humeur et la mémoire. Parfumer les plats avec du curry ou se compléter avec des gélules de curcumine peut être conseillé. (390) (391)

***Les antioxydants** : sont des substances s'opposant à l'action des radicaux libres, obtenus par oxydation par l'oxygène lors de la respiration et qui viennent s'attaquer aux cellules, accélérant le vieillissement des cellules notamment les neurones. Les vitamines A, C, E et des éléments chimiques comme le sélénium, le zinc ou le manganèse, les caroténoïdes, les polyphénols, les terpènes sont des antioxydants retrouvés dans l'alimentation comme le régime méditerranéen.

Des études épidémiologiques ont montré qu'une alimentation enrichie en antioxydants présente un risque réduit de développer la MA.

La **vitamine C** est retrouvée dans les fruits et les légumes.

La **vitamine E** dans les noix et les amandes.

Les **caroténoïdes** dans les carottes, les tomates, le maïs.

Les **polyphénols** dans les fraises, le raisin, les abricots, la grenade.

Les **terpènes** dans les épices et les aromates comme le romarin.

Le thé vert ou noir et le chocolat noir à plus de 70% de cacao sont riches en antioxydants. (392) (393)

***Le café** : est responsable d'effet stimulant au niveau cognitif à court terme. Des chercheurs ont montré que boire régulièrement du café soit 3 à 5 tasses par jour abaisse le risque de souffrir de la MA de 10 à 30%. Le café contient des substances comme l'acide caféique qui est un polyphénol.

La consommation de café de manière régulière à raison de 1 à 3 tasses par jour sauf chez les personnes ayant des troubles cardiaques ou chez la femme enceinte peut être un bon allié de prévention de la MA. (394) (395)

c. La vision

L'existence d'un lien entre les MAMA et la vue n'est pour le moment pas avérée. Mais certains travaux présentent des résultats chez les plus de 40 ans montrant que les troubles visuels augmenteraient le risque de développer les MAMA jusqu'à 50% si on retire l'ensemble des facteurs de risques. Le risque de la démence augmente significativement avec une aggravation de la baisse de l'acuité visuelle. (396)

En ce sens, repérer les troubles visuels associés ou non au vieillissement permettrait de limiter le risque de démence.

Les défauts de l'acuité visuelle ou « amétropie » sont corrigés par le port de lunettes ou de lentilles, parfois par le laser et la chirurgie. D'autres pathologies de l'œil qui peuvent apparaître au cours de la vie favorisées par le vieillissement, tels que : les glaucomes, la cataracte, ou la DMLA (dégénérescence maculaire liée à l'âge), nécessitent une prise en charge attentive.

Il faudra pour cela respecter dès l'enfance un bon rythme de consultation chez l'ophtalmologue. Avant 6 ans, et à l'entrée en primaire, il est recommandé de faire un dépistage visuel. Le contrôle de la vision est poursuivi à l'âge des apprentissages notamment à l'adolescence (la détection d'une myopie est fréquente, stabilisée à l'âge de 25 ans).

Effectuer un bilan à 40 ans, à l'âge où débute la presbytie ainsi que la mesure de la pression intraoculaire (facteur de risque de glaucome). Un examen de fond d'œil est aussi réalisé à cette occasion si d'autres facteurs de risque comme un diabète, une hypertension artérielle, le tabagisme existent. Des modifications de la rétine, le développement d'une DMLA sont possibles dans ces cas. (397)

En l'absence de facteur de risque, un examen ophtalmologique suffit tous les 3 ans.

Des conseils peuvent être fournis par l'ophtalmologue, l'opticien et le pharmacien pour permettre de préserver la santé visuelle liée aux performances cognitives. (ces conseils seront énumérés dans la partie des conseils pratiques de prévention des MAMA.) (398)

d. Le sommeil

Il est important d'avoir un sommeil efficace, régulier et à une durée comprise entre 6 et 8 heures. Si des troubles du sommeil (des difficultés d'endormissement, un sommeil fractionné, des ronflements, des problèmes d'apnées du sommeil) apparaissent, faire un bilan avec son médecin traitant et éviter l'automédication d'hypnotiques à l'origine de risques évoqués précédemment. (399) (400)

Les conseils pour une hygiène du sommeil afin de limiter les troubles du sommeil pouvant être associés au déclin cognitif et aux MAMA sont :

- De ne pas consommer des boissons caféinées (thé, café, soda, coca-cola) dans les 4 à 6 heures qui précèdent le coucher. En revanche, la prise d'une boisson chaude non caféinée (par exemple une tisane) peut être favorable à l'endormissement.
- Eviter de fumer au moment du coucher et lors des éveils nocturnes. La nicotine est un stimulant. Fumer au moment des éveils nocturnes majore ces éveils.
- Eviter l'alcool au repas du soir. L'alcool est un déprimeur qui peut favoriser l'endormissement, mais il fragmente le sommeil et favorise ainsi les éveils nocturnes.
- Garder la chambre à coucher calme et obscure. Le confort du lit et de la chambre permet de favoriser le sommeil.
- Eviter les températures extrêmes dans la chambre à coucher, idéalement à 18-19°C. Les réactions physiologiques nécessaires au maintien de la température corporelle humaine à 37°C peuvent perturber le sommeil.
- Mettre de côté les problèmes de la journée passée et ceux qui restent à régler, bien avant l'heure du coucher. La rumination des pensées au moment du coucher provoque une activation cérébrale, parfois des angoisses et empêche de dormir. Noter les préoccupations, les choses à régler dans un carnet et les planifier pour le lendemain.
- Préférer un dîner léger, ne pas se coucher en ayant faim. Une alimentation riche en glucides lents favorise le sommeil.
- Pratiquer une activité physique régulière en fin d'après-midi ou en début de soirée. Le sport favorise l'endormissement, diminue les éveils nocturnes et augmente le sommeil à ondes lentes. Il ne doit pas être pratiqué dans les 4 heures qui précèdent le coucher.

- Placer le réveil de manière à ne pas le voir. L'observation des heures favorise l'angoisse et la frustration, obstacles à l'endormissement.
- Favoriser les activités relaxantes au moins 1 heure avant le coucher pour préparer le sommeil. La détente physique et morale favorise l'endormissement.

5. La notion de prévention secondaire des MAMA

La prévention secondaire des MAMA consiste à prévenir le déclin trop rapide de la maladie une fois qu'elle a débuté. Toutes les mesures de prévention citées et développées précédemment appartiennent à ce type de prévention en plus des moyens de prise en charge actuelle précoce.

Pour illustrer le propos : un patient en bon état général, qui fait de l'activité physique, intellectuelle, se nourrit sainement et qui ne développe pas d'autres maladies, aura une évolution le plus souvent plus lente de la MA. Cependant, s'il survient un évènement tel qu'une fracture, une chirurgie, une anesthésie générale, le patient risque de décliner brutalement. La prévention secondaire permet d'éviter les évènements autant que possible qui pourraient aggraver la MA.

Les évènements et les situations qui peuvent survenir sont les syndromes infectieux tel que la grippe. Un patient ayant des troubles mnésiques et atteint de la grippe peut voir son état s'aggraver et ne pas récupérer totalement son bon état général et favoriser la cascade déclinante de la MA touchant surtout les sujets âgés. Dans le contexte actuel de la Covid -19 en particulier, l'aggravation de l'état de la MA et la difficulté de récupération des facultés générales est réelle.

Le cas de l'anesthésie générale est une autre problématique aggravante notamment sur les troubles mnésiques. Certains patients ne récupéreront pas l'état antérieur.

L'utilisation de médicaments à visé anticholinergiques accentuant les effets déclinant de la mémoire aggravant la MA sont également à prendre en compte comme pour toutes les étapes de prévention.

Mettre en place toutes des stratégies permettant de limiter l'aggravation des MAMA préexistantes telles que : la vaccination contre les maladies infectieuses comme la grippe, trouver des stratégies permettant de limiter, en fonction de la chirurgie, l'anesthésie générale sont entre autres des moyens de prévention secondaire.

E. La portée économique dans la prévention des MAMA

On sait aujourd'hui que les MAMA est la 1^{ère} cause d'entrée en institution du sujet âgé et à l'origine d'un coût socio-économique estimé à plus de 30 millions d'euros par an en France dans la prise en charge et le suivi des patients et de leur famille. Le coût du développement de traitement par la recherche est estimé à plus de 5 millions d'euros. Ralentir la progression de l'incidence de la MA pourrait permettre de ralentir les coûts. Peu d'études s'intéressent à l'impact économique de la diminution des facteurs de risques des MAMA et ne permettent pas de l'évaluer clairement. Cependant, des études ont permis d'établir l'impact de la prévention primaire à partir d'une diminution des facteurs de risque pour les maladies cardio-vasculaires : la baisse de la prévalence d'un facteur de risque conduit à des économies considérables avec en parallèle une amélioration de l'état de santé de la population. (401) (402)

Investir la population générale et celle concernée par les MAMA dans la prévention peut permettre en plus d'améliorer l'état de santé des patients, d'en ralentir le déclin mais aussi d'avoir un impact économique favorable. (403)

V. Les recommandations et les actions pouvant être mises en place

Le HCSP a élaboré un plan d'actions et de recommandations dans un but de prévention des MAMA à partir des bases d'analyse de la littérature et des recommandations et des actions internationales déjà mises en place. (Annexe 1)

Dans ce contexte des réponses apportées par le ministère des solidarités et de la santé (MSS) vont permettre d'acter ce plan. Les différents axes de ce plan ainsi que les réponses gouvernementales apportées vont être décrits ci-après.

A. Sensibiliser la communauté et les professionnels de santé aux MAMA et aux possibilités de prévention

L'objectif de la sensibilisation est de réduire la stigmatisation dont peuvent être victimes les personnes atteintes de MAMA et de montrer qu'une prévention est possible.

Les messages véhiculés visent à :

- mettre en évidence les idées fausses des MAMA et les personnes atteintes.
- pouvoir mettre en œuvre des actions préventives quel que soit l'âge et que plus elles sont mises en œuvre tôt dans la vie, plus la probabilité de réduire le risque de démence, ainsi que le risque de maladies chroniques, d'incapacité et de fragilité est élevée.

Les actions préventives seraient :

1. Les actions de promotion de santé :

- L'alimentation telle que préconisée dans les PNNS dont les repères nutritionnels sont cohérents avec les régimes méditerranéens testés.
- L'activité physique par des exercices aérobies modérés à intenses prolongés pour lutter contre la sédentarité.
- Les activités stimulantes intellectuellement susceptibles d'augmenter la réserve cognitive notamment celles qui seront susceptibles d'intéresser le plus la personne et d'être pérennisées.

2. La réduction des facteurs de risque vasculaire en fonction de l'âge et du terrain de l'individu : Ne pas fumer, éviter la consommation d'alcool et dépister régulièrement et traiter l'hypertension artérielle, le diabète.

3. Le respect des recommandations de consommation de certains médicaments, notamment chez les personnes âgées.

Pour diffuser ces messages les actions pouvant être proposées sont : (liste non exhaustive et à titre d'exemples)

- Des campagnes grand public spécifique en veillant à l'équité de l'accès à la prévention (les campagnes publicitaires, les médias de tous types de façon à toucher toutes les populations notamment vulnérables et défavorisées)
- L'éducation à « la santé du cerveau » à tous niveaux de scolarité de l'école primaire au lycée et chez les adultes dans les formations professionnelles dans un enseignement adapté au moment de vie.
- La mise en place d'un site institutionnel de référence donnant accès à des supports scientifiquement fiables et validés d'information en santé ouvert au public.
- L'intégration systématique de la prévention en formations initiale et continue des professionnels de santé. (174)

B. Promouvoir des actions de prévention des MAMA à des moments cibles et à des publics cibles

1. A l'ensemble de la population à des moments cibles

L'âge correspondant au milieu de vie : 40-45 ans correspond au moment où de nouveaux comportements sains peuvent être adoptés même si à tout âge la prévention des MAMA est possible. Cette prévention ne doit pas être isolée et être intégrée à des maladies chroniques pour permettre une plus large efficacité.

La HCSP recommande dans ce cas des consultations de prévention, pouvant être réalisées par les médecins généralistes et des paramédicaux, la promotion de la santé et la prévention des maladies chroniques à 45 ans, 60-65 ans et 75 ans en personnalisant la prévention comme :

- sur le dépistage et la prise en charge de l'hypertension artérielle et les autres facteurs de risque cardiovasculaires à 45 ans.
- sur le maintien d'activités stimulantes favorisant le lien social et les aspects nutritionnels (alimentation et activité physique) à 60-65 ans et l'activité physique marquée à partir de 75 ans.
- d'augmenter le dépistage et la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires à partir de 40-45 ans : hypertension artérielle, le diabète et le sevrage tabagique notamment dans la médecine du travail et par les pharmacies d'officine. (174)

2. A des populations cibles

La HCSP recommande pour éviter les inégalités de santé d'orienter les actions :

1. Aux populations socialement vulnérables plus à risque de développer des maladies et d'être exclues de la prévention.

- Sensibiliser les soignants et les travailleurs sociaux impliqués dans l'accompagnement et l'évaluation médico-sociale des niveaux de dépendance aux inégalités sociales de santé en matière de prévention.
- Trouver un moyen d'identifier dans le dossier médical le statut social face à l'emploi du patient (existence de l'ALD, assurance complémentaire CSS pour exemples).

- De favoriser le lien social et l'activité physique par diverses activités dans les quartiers défavorisés et les territoires isolés (échanges intergénérationnels, médiation dans les communautés, urbanisme favorisant la marche dans les villes, développement de jardins partagés favorisant la consommation de fruits et légumes, la pratique d'activités physiques, le développement de l'information nutritionnelle comme le logo Nutriscore...).

Ce sont des initiatives demandant l'aval d'institutions nationales, privés, les collectivités locales et pouvant s'intégrer dans le programme « Bien vieillir » de Santé publique France. (287) (404)

2. Aux personnes hypertendues et/ou diabétiques.

* Les personnes diabétiques :

Réaliser un dépistage systématique des troubles cognitifs chez les diabétiques et la recherche de complications à **un âge plus précoce** qu'à celui existant dans les recommandations de la HAS (plus de 75 ans) afin d'individualiser les objectifs glycémiques et le traitement pour chaque patient.

* Les personnes hypertendues :

Renforcer les dispositifs existants souvent insuffisants de contrôler l'hypertension artérielle en formant les professionnels à lutter contre le sous -traitement et en améliorant l'adhésion au traitement.

Les moyens d'adhérer au traitement serait de promouvoir l'éducation thérapeutique, l'accompagnement à l'adaptation au traitement de manière simplifié, notamment le schéma thérapeutique, l'arrêt des traitements mal tolérés, limiter les oublis et les doutes par l'usage du pilulier. Diffuser l'automesure tensionnelle en permettant de financer l'apprentissage de la technique par exemple ou en permettant leur remboursement comme d'autres dispositifs d'automesure.

On peut aussi promouvoir la prise en charge pluridisciplinaire de l'hypertension impliquant le généraliste, le pharmacien d'officine et l'IDE.

C. Intégrer la démence dans la stratégie nationale de santé publique

Les programmes et plans existants comme le PNNS, le plan cancer, AVC, la réduction du tabagisme, les recommandations de la HAS véhiculent des messages et des actions de prévention qui peuvent inclure des messages expliquant les bénéfices de ces plans pour la prévention des MAMA. (174) (405)

Les références établies par l'OMS et les experts de la HCSP sur la prévention des MAMA sont en adéquation vis-à-vis de l'action indispensable sur les déterminants communs aux principales maladies chroniques non transmissibles, sur l'activité sociale réduite, la prise de Benzodiazépines et les troubles sensoriels.

Dans ce contexte, le ministère des solidarités et de la santé (MSS) a établi une feuille de route d'actions de prévention spécifiques en vue de réduire les risques de démence. (Annexe 2)

Il s'agit :

1. D' actions de prévention par déterminants dans le plan interministériel Priorité prévention :

- Tout au long de vie, promouvoir l'activité physique, les écoles promotrices de santé, la prévention des risques auditifs chez les jeunes, les traitements d'aide à l'arrêt du tabac, le programme national de lutte contre le tabac, l'extension du Nutriscore, la réduction de la consommation de sel, le PNNS ; Tout cela en priorisant l'alimentation, la nutrition et l'activité physique.
- Les actions de « Bien vieillir et prévention de la perte d'autonomie » : par des actions collectives de prévention renforcées en créant des conférences des financeurs de la prévention et de la perte d'autonomie, une semaine nationale de la dénutrition, une sensibilisation des séniors aux bienfaits de l'activité physique et de l'alimentation favorable à la santé (ateliers dédiés, parcours sportifs), l'incitation des médecins à évaluer la condition physique et l'état nutritionnel de leurs patients etc...
- Des actions pour favoriser le lien social et lutter contre l'isolement social auprès des collectivités, de villes amies des aînés (VAA), en mobilisant le service civique et les structures de coopérations intergénérationnelles (crèches...)
- Des actions de dépistage et de prise en charge à 100% des troubles auditifs et visuels par des équipements spécifiques.

2. D' actions de la stratégie « Vieillir en bonne santé » 2020-2022 :

- Développement d'une application fin 2021 par Santé publique France d'une application santé « avancer en âge en bonne santé » qui permettrait d'autoévaluer ses besoins, et d'avoir des conseils opérationnels et des orientations personnalisées de prévention en milieu de vie (40-45 ans).
- Renforcer la prévention au passage à la retraite par des « rendez-vous de prévention » d'ici 2022.
- La diffusion de messages de dépistage et de prise en charge du déficit auditif.
- La mise en place de repères de dépistage des troubles de la vision associés au vieillissement.
- La diffusion d'outils d'informations dans la prévention des troubles cognitifs liée à la polymédication et aux Benzodiazépines.

D. Promouvoir la surveillance épidémiologique et la recherche sur la prévention des MAMA

La HCSP recommande d'améliorer la surveillance épidémiologique de la fréquence des MAMA pour évaluer les mesures en poursuivant les travaux permettant de valider l'utilisation de bases de données médico-administratives sur le long terme ainsi que le développement de nouveaux dispositifs de surveillance plus performants. (174)

La poursuite de la recherche sur les facteurs de risque modifiables des MAMA est à inclure dans la stratégie de prévention afin de préciser les actions préventives et les personnes cibles par des recherches observationnelles cliniques et épidémiologiques. (286) A la demande d'associations et du HCSP, des étapes expérimentales sur la prévention secondaire et tertiaire multidomaine en ville est en cours de finalisation pour un lancement en 2022.

Ces expérimentations font suite aux études interventionnelles monofactorielles et multidomaines nationaux et internationaux menées sur le sujet de la prévention des MND telles que FINGER et MAPT.

E. Position du pharmacien dans la prévention des MAMA

1. Le rôle du pharmacien dans la promotion de santé

Le pharmacien est acteur dans l'information, la prévention et le dépistage des maladies. La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ne sont évidemment pas à négliger.

Il n'existe, à ce jour, pas de recommandations concernant la prévention des MAMA mais nous pouvons ici en appréhender les prémices en orientant la démarche par le biais du pharmacien notamment en officine. Certaines recommandations de prévention font déjà partie des missions propres du pharmacien d'officine dans son rôle d'éducation thérapeutique concernant des pathologies étant des facteurs de risque des MAMA.

Il peut participer, dans son rôle de premier praticien de santé de proximité :

- A la sensibilisation de la population ou les populations cibles en délivrant les messages adaptés en fonction du profil du patient, en donnant les informations scientifiquement validées sur les différents moyens de prévenir les facteurs de risque des MAMA, qui ne sont pas forcément connus, avec pour appui la remise personnalisée de brochures ou des fiches regroupant les conseils pratiques de prévention des MAMA. (Annexe 3)
- Participer au dépistage des facteurs de risque des MAMA dont les maladies métaboliques (hypertension artérielle, diabète de type 2, dyslipidémie, obésité), tout en insistant sur la nécessité d'une prise régulière des traitements, même en l'absence de symptômes.
- Eduquer le patient à l'apprentissage de l'autosurveillance : la délivrance d'un dispositif d'autosurveillance (lecteur de glycémie, auto-tensiomètre) qui devra systématiquement s'accompagner d'une information pédagogique complète sur l'utilisation pratique de l'appareil, la fréquence et les conditions de la mesure. Demander au patient de réaliser lui-même une automesure, sous la guidance du pharmacien, permettra un apprentissage efficace de la technique.
- Eduquer le patient à la reconnaissance des signes d'alerte : signes évocateurs d'un mauvais contrôle de la maladie telle que l'hypertension artérielle ou d'un effet indésirable majeur de médicament justifiant une consultation rapide.

Pour permettre d'éduquer le patient, l'acquisition de compétences pédagogiques, méthodologiques et relationnelles sont requises. Cela demande alors une formation notamment en éducation thérapeutique du patient (ETP). L'ouverture d'une formation en ETP dans la prévention des maladies neurodégénératives comme les MAMA peut être une idée à envisager. (406) (387) (407)

2. Des conseils pratiques de prévention des MAMA

a. Des conseils sur la nutrition

Lutter contre les pathologies cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète de type 2) à l'origine du risque probable des MAMA commence par la nutrition. Introduire progressivement des habitudes alimentaires à tout moment de la vie et les maintenir tout au long de la vie permet de limiter le risque de développer ces maladies pouvant être à l'origine des MAMA.

Le pharmacien peut avec l'aide d'un professionnel de la diététique orienter le patient par les conseils simples suivant :

1° Favoriser une alimentation en grande partie végétale en mettant l'accent sur les légumes crus et cuits colorés du vert foncé à l'orange.

2° Favoriser la consommation de légumes à feuilles vertes comme la salade et ses différentes variétés, le chou, le cresson ou l'épinard. On peut consommer idéalement 1 à 2 portions de feuilles vertes fraîches quotidiennes, pour y obtenir les molécules avec leurs propriétés nutritives comme la vitamine K ou le bêta carotène.

3° Favoriser les fruits rouges tels que la framboise, la fraise, la myrtille et de nombreux fruits à baies qui contiennent une quantité importante d'anthocyanes à action antioxydante et neuroprotectrice. Idéalement consommer 2 à 3 portions de fruits rouges à baies par semaine en pensant à laver les fruits afin d'éliminer les pesticides et les produits toxiques. Privilégier les fruits bios.

4° Favoriser comme source de graisse, l'huile d'olive, en remplaçant par exemple la cuisine au beurre par l'huile d'olive de bonne qualité extra-vierge, propre au régime méditerranéen. Idéalement, on peut consommer au moins 2 à 3 cuillères à soupe par jour d'huile d'olive de préférence froide plus efficace qu'une huile chauffée.

5° Consommer les aliments riches en oméga 3 (EPA) et (DHA) :

Les poissons gras du groupe SMASH (les sardines, le maquereau, les anchois, le saumon, le hareng) en évitant les espèces à longue durée de vie les plus contaminées en mercure, 2 fois par semaine.

Les oléagineux comme les noix (noix du Brésil), les noisettes ou les amandes riches en oméga 3 d'origine végétale, essentiels du régime méditerranéen en consommant 30 grammes de noix et des amandes par jour juste avant les repas.

6° Consommer des céréales complètes chaque jour (riz, blé, maïs, avoine, quinoa).

7° S'exposer au soleil au moins de 15 minutes, en fin de matinée ou l'après-midi, les avant-bras, les mains et le visage assure la couverture des besoins d'un adulte en bonne santé soit 15 µg ou 600 UI par jour.

En complément, consommer des aliments riches en vitamine D : les poissons gras (le saumon), les huiles de poisson (foie de morue, de sardine), le jaune d'œuf, l'avocat, les champignons, les produits laitiers frais (fromages), ou par des compléments alimentaires en cholécalciférol en gouttes ou en comprimés.

8° Consommer des aliments contenant des vitamines de type B : qui est un groupe intervenant dans le développement et la nutrition du système nerveux et qui se retrouve dans une alimentation variée notamment la vitamine B12 (les viandes, les œufs, les produits laitiers...), et peut être complémentée par des cures de vitamine B1/B5.

9° Consommer sur le long terme 2 à 3 tasses de café par jour qui confère un effet protecteur sur les MAMA. La consommation de café se limite à 5 tasses par jour avant 17 heures pour éviter les effets secondaires sur la qualité de sommeil et la digestion.

10° Réduire la consommation excessive en viandes, favoriser les viandes maigres comme les volailles 1 à 2 fois par semaine et ne consommer que rarement les viandes rouges.

11° Eviter le plus possible la consommation d'aliments transformés et les fast-food (frites, hamburger, sodas) et les aliments à index glycémique élevé.

12° La consommation de plantes et de condiments aux vertus démontrées par des études scientifiques comme l'amélioration de la mémorisation, à la contribution à la prévention du déclin cognitif. Voici des exemples :

- le curry (curcumine), le plus jaune possible, cuisiné dans des plats ou en complément alimentaire sous forme de gélules.

- la cannelle

- le romarin avec un pouvoir antioxydant et aidant à la concentration sous forme d'huile essentielle (10 gouttes dans 30 grammes d'huile végétale neutre à appliquer sur le front) ou par inhalation profonde de romarin frais ou séché.

- Consommer du thé noir ou vert avec de propriétés antioxydantes. Ceci à condition de ne pas consommer après un repas contenant de la viande rouge ou de l'iode car les molécules de catéchines freinent l'absorption de fer nécessaire pour la bonne oxygénation du cerveau.

b. Des conseils sur le mode de vie

13° Privilégier l'exercice d'aérobic d'une durée d'une heure ou plus, à réaliser par exemple 3 fois par semaine. Pour exemples des exercices abdominaux qui permettent de prévenir l'accumulation de la graisse abdominale et l'obésité, de fortifier les muscles dans la région abdominale, de favoriser la posture en aidant la personne à se tenir plus droit. Faire de l'exercice physique au moins 2 fois par semaine et des activités de vie quotidienne « physique » comme la cuisine, la marche, faire ses courses, le nettoyage etc... L'objectif est de rester actif au maximum et de limiter la sédentarité. Marcher 30 minutes chaque jour d'un pas rapide est un moyen simple de réaliser une activité physique.

14° La pratique d'un sport est recommandée pour limiter le risque de la MAMA, cependant s'il s'agit de sports violents, de vélo, de ski ou autres sports à risque de choc cérébral, il est nécessaire quel que soit l'âge de porter un casque en vue de limiter le risque de traumatismes crâniens, facteurs de risque des MAMA.

15° Réduire la surcharge pondérale qui est géré par les conseils de nutrition et l'activité physique régulière peut être complété par des produits de la phytothérapie avec des effets :

- drainant (le pissenlit, le cassis, le fenouil, queue de cerise).
- brûleur (plantes à bases de caféine : thé vert, citrus, orange amère, guarana, maté).
- satiétant (Nopal, guar, pectine de pomme).

16° Arrêter de fumer en particulier chez les seniors (plus de 60 ans) permet de limiter le risque des MAMA, bien que le tabagisme actif et passif à tout âge puisse être à l'origine de démences. De nombreux moyens d'accompagnement permettent au fumeur motivé à arrêter de fumer. Après une évaluation de la dépendance du fumeur à la nicotine par le Test de Fagerstrom.

Le conseil d'un substitut nicotinique remboursé sur ordonnance par la sécurité sociale, est indispensable pour les scores de 5 et plus. Les formes orales (gommes à mâcher, comprimés sublinguaux, à sucer, les inhalateurs, sprays) modulent l'apport de nicotine en fonction des besoins en conservant la gestuelle.

Les règles d'utilisation des différentes formes galéniques de substituts nicotiniques et l'incitation au passage régulier à l'officine sont importantes de rappeler.

Le pharmacien peut conseiller de faire disparaître briquets et cendriers, de boire un grand verre d'eau et de s'occuper pour gérer l'envie de fumer. Une mesure du CO expiré peut être proposé si l'officine possède un analyseur de CO. Il doit également rappeler que la patience est de mise et que classiquement le sevrage se déroule en 3 paliers d'un mois au moins et que chaque cas est individuel.

17° Limiter la consommation d'alcool le plus possible. Le pharmacien peut dans un but de prévention, sensibiliser le patient à analyser les habitudes de consommation en alcool et réduire sa consommation à un verre par jour maximum, tous types d'alcool confondus. Des mesures comme : refuser un second verre, recracher l'alcool en cas de dégustation, de se limiter à un seul type d'alcool, toujours avoir un verre d'eau en plus du verre d'alcool, boire lentement. Des moyens de traiter l'alcoolisme par un suivi médical existe également.

18° Se sociabiliser au maximum surtout si on ne travaille plus. Pour développer et maintenir son réseau social, s'inscrire dans un club (jeu, marche, sport, lecture, jardinage), prendre des cours (langue etc...), faire du bénévolat, participer à des réunions dans des communautés, allez au restaurant avec des amis, voyager avec ses amis et sa famille, faire des voyages, se faire de nouveaux amis.

La perte auditive qui peut être à l'origine d'une désociabilisation et à d'isolement peut aussi être prévenu à tout âge : en évitant l'exposition au bruit de façon prolongée, en concert, l'usage prolongé d'écouteurs, se protéger de l'eau, en cours de voyages en avion, en train en cas de variations brutales de pression atmosphérique.

Pour cela porter des protections auditives antibruit (bouchons d'oreilles en mousse, en cire, en silicone ou avec des filtres), des protections anti-eau et anti-pression (en silicone ou thermoplastique) s'avère nécessaire.

En pratique : Au travail, une exposition au-delà de 85 décibels de plus de 8 heures nécessite une protection auditive. Ne pas utiliser de protection anti-eau au-delà de 1 mètre de profondeur. La protection anti-pression est à mettre en place quelques minutes avant l'atterrissage (ou le décollage) et jusqu'à 15 minutes une fois la pression stabilisée.

Le pharmacien peut donner les règles d'hygiène de l'oreille par l'utilisation d'un linge propre pour nettoyer le pavillon et le bord de l'oreille et l'usage d'un spray à l'entrée du conduit auditif pour limiter la formation de bouchons de cérumen.

Le pharmacien pourra prévenir le patient que le tabac et les médicaments ototoxiques dont des antibiotiques comme certains aminosides (gentamycine ou kamycine), des macrolides (azithromycine, érythromycine), des anti inflammatoires non stéroïdiens peuvent être à l'origine de perturbation au niveau de l'audition comme des acouphènes ou des lésions auriculaires.

Il est conseillé de faire un test auditif dès que les capacités de compréhension, des difficultés pour communiquer et participer à des activités du quotidien se déclarent. Si c'est nécessaire, un appareil auditif est recommandé, il faudra donc se tourner vers un ORL.

19° Le pharmacien peut à son échelle, en complément de l'ophtalmologue, donner les bons conseils et les gestes pour préserver une bonne santé visuelle au quotidien, gage de préservation des capacités cognitives.

Il conseillera de consulter un ophtalmologue d'autant qu'il s'agit du seul professionnel de santé à pouvoir effectuer un dépistage de la pathologie oculaire. Il est recommandé de le visiter au moins 1 fois tous les 2 ans. A partir de 60 ans, on augmente la fréquence à 1 fois par an, afin de prévenir le développement de la cataracte ou d'un glaucome.

Le port de lunettes de correction ou des lentilles de corrections adaptés en fonction de l'amétropie (myopie, presbytie, astigmatisme, hypermétropie...), est nécessairement conseillé par l'opticien.

Un régime alimentaire sain et équilibré en prévention des pathologies oculaires comme la cataracte et la DMLA est recommandé. Adapter une alimentation riche en antioxydants, vitamine A, C, D, E, $\omega 3$, zinc et lutéine (caroténoïdes) essentiels pour la bonne santé des yeux.

Concernant l'hygiène de l'œil, se démaquiller avec un produit adapté avant le coucher est nécessaire car le maquillage est irritant pour l'œil. Retirer les lentilles de contact après 12h d'utilisation en pensant à les manipuler avec des mains bien lavées pour éviter tout risque d'infections. Remplacer les lentilles de contacts par des lunettes de vue 1 à 2 jour par semaine.

Lutter contre la sécheresse oculaire consécutive à l'usage fréquent d'écrans, de la climatisation, du chauffage, des poussières, du vent et de la pollution. Cligner les yeux de manière fréquente est un premier geste. Il est conseillé d'instiller du sérum physiologique pour avoir un certain confort. La délivrance par le pharmacien de larmes artificielles ou de gel lubrifiant peut être effectué. Si la sécheresse persiste, la consultation de l'ophtalmologue est nécessaire.

Eviter le plus possible le frottement oculaire pouvant être à l'origine de kératocône (une pathologie de la cornée). Si l'œil démange, l'instillation de sérum physiologique et/ou de gouttes antihistaminiques, ou encore de collyres antibiotiques selon l'origine des démangeaisons pouvant être prescrits par l'ophtalmologue.

Dès le plus jeune âge, l'exposition prolongée aux rayons UV (au bord de l'eau, ou en haute montagne) peut entraîner des dommages permanents et augmenter les risques de développer la cataracte ou la DMLA. Le port de lunettes de soleil est un geste indispensable pour prendre soin des yeux, recommandé par l'opticien ou par le pharmacien avec la mention CE capable de bloquer 100% des rayons UVB et UVA. La paire est adaptée au niveau d'ensoleillement.

La lumière bleue émise par les rayons du soleil et artificiellement par les écrans numériques peut par exposition prolongée, aggraver les yeux et engendrer une fatigue visuelle accrue et des lésions photochimiques de la rétine. En prévention, le port de lunettes de vue avec des filtres anti-lumières bleues, l'éloignement du regard des écrans le plus souvent possible sont recommandés.

Il est aussi conseillé de tenir la bonne distance face à un écran d'environ 70 cm, de faire de pauses d'au moins 5 minutes toutes les heures, ou de faire des pauses par 20 minutes, de regarder régulièrement au loin et savoir doser la lumière en favorisant la lumière du jour et de toujours placer un éclairage dans le noir pour éviter l'impact de la lumière bleue.

Limiter la conduite de nuit chez les plus de 60 ans car le temps de récupération d'un œil fatigué et ébloui est plus long et l'acuité visuelle est plus faible, augmentant le risque d'accidents.

Porter des lunettes de protection de sécurité en cas d'activité de jardinage ou de bricolage en protection face aux corps étrangers. Au sport et en jouant, on évite le plus possible les chocs.

20° Dormir de façon suffisante entre 7 à 8 heures par nuit après l'âge de 40 ans. Pour cela, il faudra limiter la pratique de sport ou d'exercice physique le soir. Essayer d'aller se coucher et se lever chaque jour à la même heure.

Faire en sorte que la chambre à coucher soit à température à 18°C environ et en absence de lumière. Eviter l'utilisation d'écrans avant d'aller se coucher. Eviter les repas tardifs ou trop copieux le soir ainsi que la prise de produits excitants (café, thé, boissons à base de cola, vitamine C, corticoïdes) après 17h. Ne pas faire de sieste de plus de 20 minutes.

Le pharmacien peut proposer si des troubles du sommeil existent des traitements de phytothérapie qui peuvent permettre de faciliter l'endormissement et d'améliorer la qualité de sommeil, en association, sous forme de tisanes, de comprimés ou d'huiles essentielles notamment : le mélilot, la mélisse, la passiflore, la valériane, le tilleul, l'aubépine, la ballote, l'eschscholtzia (pour les réveils nocturnes), la rhodiole (le matin avec un effet anxiolytique). Des médicaments allopathiques permettent de réguler l'horloge biologique comme la doxylamine peut être délivré sans ordonnance. Des traitements homéopathiques peuvent être également proposés.

Le pharmacien peut conseiller un contrôle et un traitement chez le médecin d'éventuels troubles, tel que l'apnée du sommeil.

21° Gérer le stress chronique au quotidien, en gardant son calme et sa bonne humeur au moyens d'activités physiques régulières, du repos, de sorties, de vacances ou de techniques de relaxation (musicothérapie, hypnose).

Les traitements de phytothérapie (la valériane, la mélisse, la passiflore, la camomille ou la rhodiole) et d'aromathérapie (huile essentielle de lavande vraie ou de laurier noble notamment dans un bain chaud par exemples), permettent de compléter l'apaisement. Si la gestion du stress n'est pas possible par ces moyens, l'appui d'une psychothérapie et si besoin d'une prescription médicale sera nécessaire.

22° Faire travailler son cerveau pour l'entretenir avec des idées à donner aux patients et à son entourage tels que l'utilisation de mots croisés ou fléchés dans différents journaux ou magazines, des sudokus, des petits jeux mathématiques (additions, multiplications), calculer de tête plutôt que d'utiliser une calculatrice, ne pas utiliser le GPS mais une carte pour se rendre à un endroit. Apprendre de nouvelles choses (langues, cuisine, jeux vidéo, instruments de musique), étudier et s'informer.

c. Des conseils sur les traitements et les pathologies au cours de la vie

23° Faire un dépistage précoce de la pathologie dès l'apparition des premiers symptômes des MAMA ou si un terrain familial existe peut permettre de prendre conscience de l'existence de la pathologie et de pouvoir donner les arguments au patient qui le souhaite et à son entourage d'avoir une approche thérapeutique préventive de la maladie et à chaque stade de la pathologie si elle se déclare, en supplément d'une thérapeutique symptomatique. Savoir ou ne pas savoir que l'on est porteur de gènes prédictifs des MAMA n'empêche pas de prévenir par de nombreuses démarches le risque des MAMA. D'autre part, une étude canadienne a montré que plus une personne se rapproche de l'âge auquel son parent a montré les premiers signes de MA, plus elle a des risques d'avoir dans son cerveau des plaques amyloïdes à l'origine du déclin cognitif lié à la maladie.

24° Contrôler le diabète de type 2 en respectant au mieux les règles hygiéno-diététiques et la prise du traitement avec l'aide des professionnels de santé dont le pharmacien d'officine.

Tout comme l'obésité, la réduction pondérale est un objectif positif sur la glycémie par l'activité physique régulière et la consommation d'une alimentation régulière, équilibrée avec une répartition des apports nutritionnelles suivant « le régime méditerranéen » et la consommation d'aliments à faible indice glycémique.

Il est important d'impliquer le patient à la surveillance régulière de la glycémie et du taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c) dont les objectifs sont variables selon les patients pour un meilleur suivi.

25° L'origine infectieuse de la Maladie d'Alzheimer n'est pas démontrée scientifiquement mais des études ont indiqué que l'accumulation de plaques bêta-amyloïdes auraient une fonction de défense contre des agents infectieux (bactéries, virus). Même si des recommandations ne sont pas à l'ordre du jour confirmant la prise d'anti-infectieux pour prévenir la MA, limiter les infections et les inflammations tout au long de sa vie par la vaccination, la prise d'antiviraux et d'antibiotiques, l'hygiène manuelle le plus souvent possible, renforcer son immunité, ont un impact positif sur la santé et permettrait d'en ralentir l'apparition.

26° Traiter l'hypertension artérielle sans interrompre et renseigner les soignants des effets indésirables qui apparaissent (hypotension orthostatique, céphalées et migraines). Contrôler régulièrement la tension artérielle à l'aide d'un autotensiomètre disponible en pharmacie.

La mesure en dehors du cabinet médical est recommandée dans le cadre du suivi de l'hypertension artérielle. Les mesures hygiéno-diététiques spécifiques de l'HTA pouvant être conseillées par le pharmacien sont de réduire les apports de chlorure de sodium (4 à 6 g/j au maximum) en évitant les excès de fruits de mer, conserves, charcuteries, poissons fumés, chips, biscuits apéritifs, de ne pas resaler les aliments, d'éviter la consommation de réglisse, de pastis sans alcool.

D'autres conseils permettant de lutter contre l'HTA sont concomitants avec d'autres pathologies comme l'obésité et le diabète (activité physique régulière, perte de poids) ainsi que le mode de vie (réduire la consommation d'alcool et arrêter le tabagisme).

27° Traiter la dépression en ayant recours à un spécialiste traitant et trouver un sens à la vie en se fixant des objectifs et en ayant des rêves (voyager, faire du bénévolat...) permet de limiter le risque de développer les MAMA.

Les conseils du pharmacien seront de rappeler qu'en cas de traitement antidépresseur, qui devra correspondre à des molécules altérant le moins possible les troubles cognitifs, le sevrage devra être progressif afin d'éviter l'effet rebond et inciter à contacter le médecin si cela se produit. Favoriser l'hygiène du sommeil. Eviter l'isolement et oser la communication des troubles avec l'entourage.

28° Il n'existe pas de preuves scientifiques avérées de médicaments permettant de prévenir la MA, cependant certains médicaments peuvent aggraver la maladie notamment par des effets secondaires de déclin cognitif irréversibles.

Il est donc conseillé par les soignants, notamment le pharmacien de rendre compte de l'importance de la prévention du mésusage (prise en excès et de façon prolongée (1 an et demi à 3 ans minimum)) de ces traitements tels que :

les benzodiazépines très utilisées dans l'anxiété et l'insomnie, les antipsychotiques (neuroleptiques et antidépresseurs), les médicaments qui sont communément anticholinergiques bloquant l'acétylcholine (certains antispasmodiques, les médicaments agissant sur la vessie pour exemples).

Trouver des alternatives permettant d'en limiter leur usage en commençant par des thérapeutiques plus douces, voir des traitements qui n'ont pas les effets secondaires de déclin cognitif, ou de réduire autant que nécessaire le dosage de ces médicaments. Des fiches de bon usage des traitements symptomatiques de la MA ainsi qu'une fiche de rappel des médicaments à éviter en cas de troubles cognitifs peuvent compléter et illustrer les explications émises par le pharmacien dans le cadre d'une éducation thérapeutique. (Annexe 4) (Annexe 5) (408) (409)

Conclusion

En attendant l'arrivée de traitements curatifs efficaces pour limiter la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, la prévention est un atout majeur.

D'autant que les études épidémiologiques récentes établies par le Lancet ainsi que les travaux de recherches de scientifiques internationaux depuis de nombreuses années, orientent vers cette progression de prise en charge en supplément des traitements majoritairement non médicamenteux pour limiter le déclin des démences.

On a constaté que le nombre de cas des MAMA est d'ailleurs en net diminution depuis que les pouvoirs publics en France et dans le monde mettent en place des mesures de prévention ciblant les facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, diabète de type 2, obésité) et en favorisant les actions sur les facteurs protecteurs tels que l'activité physique, la nutrition saine et équilibrée. Ces facteurs sont potentiellement modifiables et joue un rôle sur le développement de la maladie. D'autres facteurs de risque potentiellement modifiables ont pu être identifiés et de plus en plus de preuves permettent d'établir que si les mesures d'actions sur l'ensemble de ces facteurs étaient respectées, le risque de voir progresser les MAMA diminuerait fortement, jusqu'à environ d'au moins 40% de nouveaux cas de démence.

Les avantages de la prévention des MAMA existent comme : le maintien en bonne santé de la population qu'elle soit atteinte, à risque ou non de démence, le ralentissement de la perte d'autonomie de la personne âgée, atteinte ou non de la MA, des répercussions économiques favorables sur la prise en charge des patients atteints des MAMA qui est en effet très coûteuse.

Cependant, les connaissances face à ce potentiel de prévention ne sont pas forcément connues à l'échelle de la population, majoritairement les populations cibles et atteintes par les facteurs de risque modifiables des MAMA, notamment sur la notion de lien établi de ces facteurs de risque face à la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.

C'est en ce sens que favoriser la communication et l'éducation sur la prévention et les programmes d'action de santé publique des MAMA, au service de la population pourraient jouer un réel impact sur la lutte des MAMA par le biais des pouvoirs publics, des professionnels de santé, des aidants.

Le pharmacien est entre autres professionnels de santé, un maillon de cette chaîne. Il peut par son rôle de professionnel de santé de proximité, en plus d'intervenir dans la reconnaissance des troubles de la MA, de détecter les interactions médicamenteuses avec les traitements existants, de donner les conseils d'accompagnement aux patients atteints de la MA et aux aidants, apporter les nombreux conseils simples de prévention (primaire et secondaire) des MAMA. Il faudrait pour rendre efficace l'action des professionnels de santé et du pharmacien que des recommandations concernant la prévention des MAMA soient établies par les pouvoirs publics.

Annexes

Annexe 1 : Avis et Rapports du Haut Conseil de la Santé Publique.



Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées

Le Haut Conseil de la santé publique présente des recommandations afin qu'une stratégie de prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA) puisse être mise en œuvre en France.

Le HCSP recommande 4 axes d'actions pour la prévention :

- sensibiliser la communauté et les professionnels de la santé aux MAMA et aux possibilités de prévention,
- promouvoir des actions de prévention des MAMA à des moments cibles et pour des publics cibles,
- intégrer la démence dans la Stratégie nationale de santé et le futur Plan national de santé publique,
- promouvoir la surveillance épidémiologique et la recherche sur la prévention de ces maladies.

Le HCSP a analysé les données concernant les facteurs modifiables de risque ou de protection de ces maladies à partir d'études d'observation et d'intervention françaises et étrangères, ainsi que d'auditions d'experts des principaux facteurs identifiés. Il a évalué les bénéfices - risques de ces différents facteurs, comme le niveau d'éducation, l'alimentation et l'activité physique, le diabète, l'hypertension artérielle, la prise de certains médicaments.

Ont également été étudiées les politiques publiques d'autres pays développés pour lutter contre le déclin cognitif et les démences. Les programmes de prévention : objectifs, populations cibles, mesures et outils déployés, évaluation ont été plus particulièrement analysés. En complément, le HCSP a auditionné des acteurs impliqués dans le champ de ces maladies (associations de patients, personnalités intervenant dans les politiques publiques, responsables de leur prise en charge, de leur surveillance, de la promotion de la santé, économiste de la santé, médecin généraliste).

Ce rapport fait suite à une saisine de la Direction générale de la santé.

Feuille de route maladies neurodégénératives 2021-2022

AXE 8 PRÉVENTION



Prévention



CONTEXTE

Les troubles neurocognitifs sont la cause principale de la perte d'autonomie. Il est possible d'agir sur des déterminants communs aux principales maladies chroniques non transmissibles et c'est le choix fait par le ministère dans le cadre de la stratégie nationale de santé ainsi que dans la stratégie « vieillir en bonne santé ».

Toutefois, de manière complémentaire, des actions ciblées peuvent être reçues de manière positive. Dans le cadre de cette feuille de route, il a été décidé d'appuyer les associations dans le déploiement d'une expérimentation FINGER en France; il s'agit en effet de l'une des actions ciblées de prévention ayant fait la preuve de son efficacité (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25771249/>).



JALONS ESSENTIELS

- Constitution du dossier expérimentation FINGER : décembre 2021.
- Lancement expérimentation FINGER : 2022.



INDICATEURS / SUIVI

- Lancement effectif de l'expérimentation FINGER.
- Actions de lutte contre les déterminants de maladies chroniques.

CONSEILS PRATIQUES DE PREVENTION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DES MALADIES APPARENTÉES (MAMA)



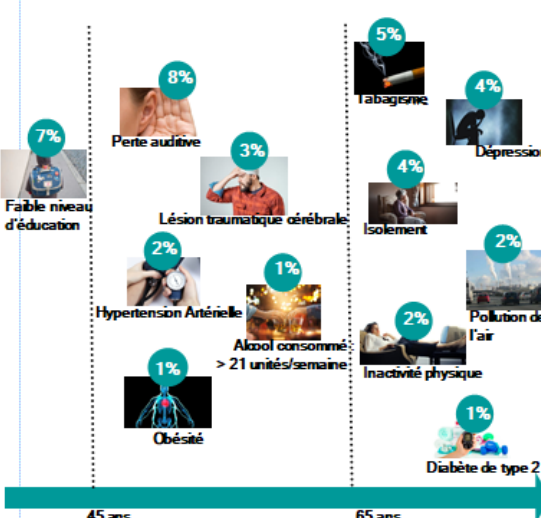
Sensibiliser - Informer - Prévenir - Traiter

S'informer

➔ Identifier les facteurs de risque modifiables

Il n'existe toujours pas de traitement curatif ni préventif de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA) à l'origine de démences. Cependant, certains facteurs de risque (FDR) identifiés et modifiables peuvent intervenir dans le développement de la maladie.

Les FDR à tout les moments de la vie:



% Pourcentage de réduction du nombre de nouveaux cas de démence si le FDR est éliminé : ~ 40% au total de risque modifiables

Prévenir

➔ Agir sur les FDR modifiables tout au long de la vie

- Contrôler le diabète
- Traiter l'hypertension artérielle
- Prévenir les lésions cérébro-traumatiques
- Arrêter de fumer
- Réduire l'exposition à la pollution de l'air
- Traiter le surpoids et l'obésité

REDUCTION DES DOMMAGES NEUROLOGIQUES (inflammatoire, vasculaire, amyloïdes)

- Faire de l'activité physique
- Prendre en charge la dépression
- Modérer la consommation d'alcool

MAINTENIR OU AUGMENTER LA RESERVE COGNITIVE

PREVENIR LES DEMENCES

Des preuves scientifiques actuelles ont montré qu'en respectant les mesures d'action sur l'ensemble des facteurs de risque, le risque de développer la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées diminuerait fortement. En effet depuis 2010, des études ont montré que le nombre de patients atteints des MAMA a baissé à l'échelle européenne bien que le vieillissement de la population augmente.

La prévention sur les FDR modifiables des MAMA pourrait donc jouer un rôle essentiel.

Prévenir

Agir sur les FDR modifiables tout au long de la vie

Contrôler les FDR cardiovasculaires (Hypertension artérielle - Diabète - Obésité)

Certains conseils reprennent les recommandations du PNNS
(Programme national de nutrition santé)

=> Adopter une alimentation saine et équilibrée

- Adopter le régime « méditerranéen », le régime alimentaire sain de référence comme habitude de vie.

- Consommer des légumes crus et cuits (de préférence à la vapeur) colorés de saison, notamment à feuilles vertes sans restriction. (ex: 2 portions par jour).

- Consommer des fruits de saison, frais, crus et cuits en quantité importante, des fruits rouges riches en antioxydants. (ex: 2 portions de fruits rouges à baies par semaine).



- Cuisiner essentiellement à l'huile d'olive extra-vierge en assaisonnement ou en cuisson. (ex: 2 cuillères à soupe par jour d'huile d'olive froide) et favoriser les aliments riches en oméga 3 (noix, amandes).

- Consommer des poissons gras (sardines, maquereau, 2 fois par semaine) et réduire la consommation de viandes rouges, favoriser les viandes maigres (volailles 1 fois par semaine).



- Consommer des légumineuses et céréales complètes chaque jour (riz, blé, maïs, avoine, quinoa).

- Consommer 2 à 3 tasses de café, du thé noir ou vert par jour en dehors des repas. Boire de l'eau à volonté.

- Consommer des plantes et condiments tels que le curry, la cannelle, le romarin et réduire les apports en sel (4 à 6 g par jour = 1 cuillère à café).

- Éviter de consommer le plus possible des aliments transformés, les fast-food (frites, fritures, hamburger, sodas) et les aliments à index glycémique élevé (sucreries, pâtisseries), les aliments riches en sel (charcuteries, poissons fumés, biscuits apéritifs) et les graisses saturées.

3

=> Eviter la consommation d'alcool

- Limiter la consommation d'alcool le plus possible, idéalement à 1 verre standard par jour maximum tous types d'alcool confondus à partir du milieu de vie.
- Privilégier la consommation d'un verre de vin rouge et pas tous les jours.
- Un suivi médical est recommandé en cas de troubles liés à l'alcool.



=> Faire de l'activité physique

- Lutter contre la sédentarité en pratiquant des activités physiques de vie quotidienne comme faire de la cuisine, la marche, faire ses courses, monter les escaliers...

- Marcher au moins 30 minutes par jour d'un pas rapide

- Trouver une activité physique plaisante et adaptée à sa condition physique.

- Faire de l'exercice physique au moins 2 fois par semaine seul ou accompagné.

- Privilégier l'exercice aérobic de 1h ou plus 3 fois par semaine en prévention du surpoids et de l'obésité. Il est possible de fractionner l'activité physique au cours de la journée

Ex: la randonnée s'adaptant à toutes les conditions physiques, en groupe, en milieu extérieur.



Des études scientifiques confirment que des personnes qui pratiquent une activité physique modérée à élevée ont 30% en moins de risque de développer une maladie neurocognitive.

4

Prévenir

Agir sur les FDR modifiables tout au long de la vie

Contrôler les FDR cardiovasculaires (Hypertension artérielle - Diabète - Obésité)

Certains conseils reprennent les recommandations du PNNS
(Programme national de nutrition santé)

=> Traiter les pathologies cardiovasculaires

• Hypertension artérielle: (> 140/90 mmHg)

Respecter les règles hygiéno-diététiques (nutrition saine, activité physique régulière). Réduire les apports en sel à 4 g par jour. Éviter la consommation de réglisse. Contrôler régulièrement la tension artérielle notamment en dehors du cabinet médical. Suivre son traitement anti-hypertenseur sans l'interrompre et signaler aux soignants les effets indésirables qui surviennent (hypotension orthostatique, céphalées, migraine).

• Surpoids (IMC > 25) et obésité (IMC > ou = 30):

Respecter les règles hygiéno-diététiques (nutrition saine, activité physique régulière) pour atteindre une réduction d'au moins 10% du poids corporel. Surveiller le rythme des repas (3 par jour à heures fixes en évitant les grignotages). Diminuer la taille des portions et éviter de se resservir. Éviter la sédentarité et pratiquer des exercices physiques dont l'objectif serait de 2h30 par semaine. Se fixer des objectifs atteignables pour éviter des rechutes. Un encadrement médical spécialisé est nécessaire.

• Diabète de type 2:

Respecter les règles hygiéno-diététiques (nutrition saine, activité physique régulière). Consommer des aliments à faible index glycémique. Consommer des fibres alimentaires (fruits et légumes) à tous les repas. Éviter les grignotages. Surveiller régulièrement la glycémie et le taux d'hémoglobine glyquée (HbA1c). Le recours à un traitement médicamenteux est justifié si l'objectif glycémique n'est pas atteint. Suivre son traitement antidiabétique en complément des règles hygiéno-diététiques avec l'encadrement médical spécialisé.

5

=> Arrêter de fumer



Les moyens d'accompagnement sont nombreux pour arrêter de fumer et requiert de la motivation: les consultations de suivi par un tabacologue, les thérapies cognitivo-comportementales, les traitements nicotiques de substitution (TNS) disponibles en pharmacie, l'exercice physique, la relaxation, les conseils diététiques et le soutien des proches.

• Favoriser l'interaction sociale et l'activité cérébrale

=> Maintenir des contacts sociaux fréquents

Se socialiser au maximum surtout si on ne travaille plus. Pour développer et maintenir son réseau social, s'inscrire dans un club (jeu, marche, sport, lecture, jardinage), prendre des cours (langue, musique...), participer à des réunions dans des communautés, aller au restaurant avec des amis, voyager avec ses amis et sa famille, se faire de nouveaux amis.



=> Prévenir et traiter la déficience auditive



Éviter l'exposition au bruit de façon prolongée, en concert, ou encore l'usage prolongé d'écouteurs. Protéger ses oreilles du bruit, de l'eau, en cours de voyages en avion, en train, en portant des protections auditives (des bouchons d'oreilles en mousse, en cire ou en silicone). Suivre les règles d'hygiène de l'oreille pour limiter la formation de bouchons de cérumen (utilisation de spray à l'entrée du conduit auditif, éviter l'usage fréquent de coton tige). Il est conseillé de faire un test auditif dès que les capacités de compréhension, des difficultés pour communiquer et participer à des activités du quotidien se déclarent. Il faudra dans ce cas consulter un oto-rhino-laryngologiste. Il est possible d'avoir recours à un appareil auditif (dispositif médicaux de classe 1) qui peut être pris en charge par la sécurité sociale.

6

Prévenir

Agir sur les FDR modifiables tout au long de la vie

Favoriser l'interaction sociale et l'activité cérébrale

=> Stimuler son cerveau

Dès l'enfance, favoriser l'effort intellectuel et apprendre de façon pérenne permet de réduire le déclin cognitif.

Des exemples d'activités à développer :

Apprendre et travailler une langue étrangère de manière régulière par des conversations sur le net, visionner des films en langue originale. Lire des journaux, des ouvrages stimulant la mémorisation. Apprendre de nouvelles choses, prendre des cours d'activités qui peuvent plaire, des technologies, explorer de nouveaux outils et développer les capacités d'adaptation. Pratiquer des jeux d'énigmes, de plateaux, d'exercices cérébraux (sudokus, mots fléchés...), certains jeux vidéo. Utiliser des moyens mnémotechniques et des associations d'idées dans le travail de mémoire de nouvelles de la journée, des informations, des visites. Favoriser le calcul mental au quotidien.

Pratiquer des activités de loisir au moins 2 fois par semaine (la peinture, le colona, la broderie). Jouer d'un instrument de musique ou prendre des cours. Participer à des ateliers de chant, de théâtre...

L'ensemble de ces activités permet également de favoriser sa curiosité, le lien social.

Se protéger la tête

=> Prévenir les lésions cérébrales traumatiques

- Dans la pratique de sport de violents, de vélo, de ski ou autres sports à risque de choc cérébral, il est nécessaire de porter un casque aux normes d'homologation, de la taille adaptée, ceci dès l'enfance.

- Tout signe clinique à la suite d'un traumatisme crânien léger exprimé (céphalée, douleurs cervicales, troubles de l'équilibre ou de l'audition, flou visuel...), les plaintes (troubles de l'attention, de concentration, de la mémoire, de l'humeur), ne doivent pas être négligés.

- On évite l'exposition pendant au moins 6 jours suivant la disparition de tous les symptômes de la commotion passée. On évite les commotions répétées.



=> Réduire l'exposition à la pollution de l'air

- **A l'extérieur:** Favoriser la réduction de pollution de l'air en privilégiant la marche et/ou le vélo, le covoiturage, les transports communs comme usage de transport.



- **Dans l'habitation:** Favoriser une bonne isolation en limitant la consommation de chauffage, remplacer les vieux appareils de chauffage par un appareil à très haute performance énergétique. Installer un système de ventilation performant permettant de contrôler les entrées et les sorties d'air. Renouveler l'air de la maison chaque jour, en aérant 10 minutes tôt le matin et tard le soir. Eviter de fumer dans la maison. Ouvrir les fenêtres pendant et après les travaux. Utiliser des produits de nettoyage avec des labels environnementaux. Consommer de l'alimentation riche en fruits et légumes de saison issue de l'agriculture biologique sans pesticides et moins de viande permettant de limiter les émissions de polluants issues de l'agriculture.



Prendre en charge la dépression

- En cas d'épisodes dépressifs, la psychothérapie est recommandée en complément de traitement antidépresseurs qui font suite à des recommandations hygiéno-diététiques (nutrition saine, activités physiques régulières) et à la limitation des substances addictives comme l'alcool aggravant les symptômes de la dépression.

- Eviter l'isolement et oser communiquer des troubles avec l'entourage. Se fixer des objectifs et des rêves pour se trouver un sens à la vie. Trouver des activités plaisantes pouvant stimuler l'enthousiasme.



7

8

Les autres FDR potentiellement modifiables

D'autres facteurs de risque tels que : les troubles du sommeil, le stress chronique, les troubles visuels, l'utilisation de certains médicaments peuvent être à l'origine de l'apparition de démences. Anticiper en agissant sur ces FDR pourrait être un moyen de prévenir leur apparition.

=> Gérer les troubles du sommeil

Dormir suffisamment soit de 7 à 8 heures par nuit est possible si l'on suit les mesures d'hygiène de sommeil suivant:

- **Ce qu'il est bon de faire :** Respecter les heures de lever et de coucher régulières, maintenir la température de la chambre à coucher à 18°C et dans l'obscurité.

- **Ce qu'il n'est pas conseillé de faire:** Utiliser des écrans avant le coucher, les repas trop copieux et tardifs, la prise d'excitants (café, thé, boissons à base de cola, vitamine C, corticoïdes) après 17h. Faire une sieste de plus de 20 minutes l'après-midi. Faire de l'exercice physique intense le soir plus de 4h avant le coucher.

En cas de troubles du sommeil persistant, des traitements de phytothérapie permettant de faciliter l'endormissement et d'améliorer la qualité de sommeil peuvent être proposés en pharmacie. Ne pas hésiter à demander des conseils à votre médecin et/ou au pharmacien.

=> Eviter les médicaments aggravant le déclin cognitif

Des médicaments tels que les benzodiazépines utilisés dans l'anxiété et l'insomnie, les antipsychotiques (neuroleptiques et antidépresseurs), les médicaments anticholinergiques présents dans différentes classes de médicaments peuvent favoriser les MAMA et la démence.

Pour en prévenir les méfaits, se renseigner auprès du médecin et/ou du pharmacien qui doivent rendre compte de ces méfaits possibles, de donner des alternatives thérapeutiques existantes, des conseils évitant le mésusage dans la prise de ces traitements (notamment la prise en excès et/ou de façon prolongée).

9

=> Prévenir et traiter les troubles visuels

Effectuer un dépistage chez l'ophtalmologue dès l'enfance pour contrôler la vision. Il est recommandé de faire une visite au moins 1 fois tous les 2 ans.

A 60 ans, la fréquence augmente à 1 fois par an afin de prévenir le développement de la cataracte ou d'un glaucome.

Une correction par des verres ou des lentilles adaptés est conseillée par l'opticien. Adapter une alimentation saine, équilibrée, riche en antioxydants, vitamine A, C, D, E, oméga 3, zinc et lutéine.

Une bonne hygiène de l'œil (démaquillage et du retrait propre des lentilles de contact) pour limiter les risques d'infections. Eviter les frottements oculaires. Lutter contre la sécheresse oculaire par instillation de sérum physiologique et/ou de larmes artificielles, de gels lubrifiants.

Eviter l'exposition prolongée aux rayons UV et protéger les yeux par un port de lunettes de soleil à marquage CE bloquant 100% des UVA et UVB.

Eviter l'exposition prolongée à la lumière bleue du soleil et des écrans numériques et protéger les yeux par un port de lunettes avec des filtres anti-lumières bleues, s'éloigner des écrans d'environ 70 cm et faire des pauses régulières d'au moins 5 minutes.

Limiter la conduite de nuit chez les plus de 60 ans dont la baisse d'acuité visuelle augmente le risque d'accidents.

Porter des lunettes de sécurité en cas d'activité de jardinage ou de bricolage, en protection face aux corps étrangers.

=> Gérer le stress chronique

Gérer le stress au quotidien, en favorisant l'apaisement, garder son calme et sa bonne humeur au moyens d'activités physiques régulières, de repos, de sorties, de vacances, de techniques de relaxation (musicothérapie, hypnose).

Des traitements de phytothérapie et d'aromathérapie disponible en pharmacie, permettent de compléter l'apaisement. Sinon un appui psychothérapeutique sera nécessaire. Ne pas hésiter à en parler à son médecin et/ou son pharmacien.

L'ensemble de ces mesures prises peuvent être un bon moyen de prévenir la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées en attendant le développement d'une médication curative inexistante à ce jour.

10

Annexe 4 : Fiches de bon usage des traitements symptomatiques de la MA.

BON USAGE MEDICAMENTEUX DE LA MALADIE D'ALZHEIMER ET DES MALADIES APPARENTEES (MAMA)

La prise en charge **médicamenteuse** concerne essentiellement des **traitements symptomatiques** car il n'existe pas encore de traitement curatif. Cette prise en charge complète la prise en charge non médicamenteuse majoritaire dans la MAMA.

La polymédication est à réduire au maximum. Penser à utiliser un pilulier pour préparer les médicaments à l'avance et éviter les erreurs de prise. Il est déconseillé de faire de l'automédication sans l'avis préalable du pharmacien ou du médecin.

Les troubles psycho-comportementaux	Traitement à favoriser
Etat dépressif caractérisé	Antidépresseurs : Efficacité après 6 à 12 semaines en privilégiant la monothérapie - inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) : paroxétine, fluoxétine, sertraline... (1 st intention) - inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline et sérotonine (ISRNA) : venlafaxine, duloxétine (2 st intention) Surveiller et prévenir les effets indésirables (EI) des IRS : hyponatrémie, faiblesse sensorielle, chutes Eviter les autres produits sérotoninergiques (tramadol) Surveiller et prévenir les EI des ISRNA : hypotension ou hypertension artérielle
Etat anxieux	Les IRS sont à préconiser si l'anxiété est chronique, venlafaxine Recours possible avec les benzodiazépines (BZD) à demi-vie courte : lorazépam, oxazépam, alprazolam . La durée maximale du traitement doit être la plus courte possible. Les BZD sont à éviter le plus possible favorisant les troubles mnésiques et les chutes . L'arrêt du traitement doit être progressif avec une réduction mensuelle de 25% de la dose. Surveiller et prévenir les EI des BZD : agitation, confusion, chutes .
Troubles du sommeil	Mesures d'hygiène du sommeil (environnement calme, rituel au coucher) Hypnotiques apparentées des BZD : zolpidem et zopiclone (4 semaines maximum) Surveiller les EI : cauchemars, agitation, confusion, hallucinations diurnes, risque de chute
Etat d'agitation	Antipsychotiques (AP) : rispéridone, olanzapine, tiapride et les BZD sont utilisés ponctuellement et dans les états sévères. Les AP sont possiblement à déconseiller car exposent à risque d'AVC et de décès et à des EI nombreux : chutes, troubles du rythme, effets anticholinergiques, hypotension, chute, trouble postural, trouble de la déglutition, dyskinésie tardive . Surveiller les EI.

1

Conseils de bon usage de traitement : Ne pas hésiter à informer le pharmacien et/ou le médecin de toute difficulté concernant la prise de traitement

Antidépresseurs	Anxiolytiques	Hypnotiques	Antipsychotiques
Pour chaque classe de psychotrope un exemple de médicament			
IRS : ex : Fluoxétine (gélules ouvrables, comprimés sécables, solution) Respecter la posologie prescrite sur l'ordonnance. - Les gouttes ou les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau. - La solution est mesurée à l'aide d'une pipette graduée. - En cas d'oubli de prise unique le matin, la prendre dans la journée. - En cas d'oubli de prise unique le soir, sauter la prise et attendre le lendemain. - Ne jamais doubler les doses pour compenser l'oubli d'une prise.	BZD à demi-vie courte : ex : Lorazépam (comprimés sécables, solution gouttes) Respecter la posologie prescrite sur l'ordonnance : le soir au coucher - Les gouttes ou les comprimés sont à avaler avec un grand verre d'eau pendant ou en dehors des repas. - Les gouttes sont comptées au compte-goutte tenu verticalement. - En cas de retard de moins de deux heures, prendre immédiatement le médicament, au-delà sauter la prise et attendre le lendemain. - Ne jamais doubler les doses pour compenser l'oubli d'une prise.	Apparentées des BZD : zolpidem et zopiclone (comprimés sécables) - Respecter la posologie prescrite sur l'ordonnance limitée à 28 jours sans chevauchement. - Prise immédiate au coucher (15 à 30 minutes avant). - Les comprimés doivent être avalés sans les écraser de préférence avec un verre d'eau. - Ne pas reprendre de comprimé si le premier n'a pas été efficace - Ne pas interrompre le traitement brutalement sans avis médical.	AP atypique : ex : Rispéridone (comprimés sécables, orodispersible ou solution buvable) - Prise chaque jour, à heure régulière, avant, pendant, après le repas en respectant la posologie prescrite sur l'ordonnance : une ou deux fois par jour - Avaler avec un grand verre d'eau, sans croquer, ne pas avaler avec du thé. - Le comprimé orodispersible doit être utilisé immédiatement après la sortie de la plaquette, déposé sur la langue, se désagrège sans eau en quelques secondes. - En cas d'oubli de prise unique le matin, la prendre dans la journée. - En cas d'oubli de prise unique le soir, sauter la prise et attendre le lendemain.

2

Gestion et suivi des effets indésirables potentiellement présent :			
Antidépresseurs IRS : ex : Fluoxétine	Anxiolytiques BZD à demi-vie courte : ex : Lorazépam	Hypnotiques Apparentées des BZD : zolpidem et zopiclone	Antipsychotiques AP atypique : ex : Risperidone
<p>Céphalée => Paracétamol Fatigue, somnolence => Prévenir le médecin traitant pour la poursuite ou non du traitement Insomnie => Signaler au médecin Nausées, vomissements => Prise du traitement de préférence au milieu du repas. Si persistance demander l'avis du médecin et/ou pharmacien. Diarrhée => Riz, bananes des carottes, éviter les fruits crus et les produits laitiers, boire de l'eau. Signes d'alerte : Confusion, anxiété, mouvements incontrôlés, rigidité musculaire => Prévenir immédiatement le médecin</p>	<p>Fatigue, somnolence, faiblesse musculaire => Prévenir le médecin, repos, éviter l'utilisation de machines dangereuses nécessitant de l'attention. Confusion, troubles mnésiques réversible à l'arrêt du traitement => Signaler au médecin de l'intérêt de la poursuite du traitement Vertiges, troubles de l'équilibre, malaise en se levant => Se lever lentement. Si la position est couchée, s'asseoir un moment avant de se lever lentement. Faire contrôler la tension artérielle. Agressivité, irritabilité, excitation (rares) => Signaler au médecin</p>	<p>Confusion, troubles mnésiques réversible à l'arrêt du traitement => Signaler au médecin de l'intérêt de la poursuite du traitement Maux de tête, sensation ébrieuse Agressivité, irritabilité, excitation, cauchemars => Signaler au médecin Eruptions cutanées => Prévenir le médecin sans délai</p>	<p>Tremblements, rigidité, contractures musculaires => Signaler au médecin, réadapter le traitement. Somnolence, baisse de vigilance => Signaler au médecin pour réévaluer les doses Constipation => Favoriser les aliments riches en fibres (fruits crus et légumes verts), eau suffisante, présentation à la selle à heure régulière Hypotension orthostatique, vertiges, malaise en se levant surtout en début de traitement => Se lever lentement. Si la position est couchée, s'asseoir un moment avant de se lever lentement. Faire contrôler la tension artérielle. Bouche sèche => Boire de l'eau, spray de salive artificielle, bonne hygiène dentaire Trouble de la vision Eruptions cutanées, démangeaisons => Prévenir le médecin sans délai Incontinence urinaire => Signaler au médecin</p>

3

Les symptômes cognitifs	Modalités de prise des traitements en monothérapie Prescription initiale par le spécialiste (neurologue, psychiatre) et réévaluation de la tolérance à 4 semaine et évaluation à 6 mois
<p>Au stade léger (MMSE > 20) Amnésie progressive épisodique <i>Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</i></p>	<p>- Donépézil (ARICEPT®) de 5 à 10 mg/j, en 1 prise le soir au coucher (cp orodispersible ou pelliculé). Instauration à 5 mg/j et augmentation si nécessaire à 10 mg/j après 1 mois de traitement.</p> <p>- Galantamine (REMINYL®) de 16 à 24 mg/j en 2 prises matin et soir (cp pelliculé, solution buvable) ou en formes LP (gélules) en 1 prise le matin. La prise de préférence avec les repas. Instauration à 8 mg/j et progression de 8 mg après 1 mois par palier jusqu'à 16 à 24 mg/j.</p> <p>- Rivastigmine (EXELON®) de 6 à 12 mg/j sous formes orales en 2 prises matin et soir (gélule, solution buvable) au moment des repas ou sous formes de patchs à 4,6 mg/24h et 9,5 mg/24h.</p> <p>*Sous formes orales : Instauration à 1,5 mg 2 fois/j et progression de 3 mg par palier d'au moins 2 semaines jusqu'à 12 mg/j *Sous formes de patchs : Instauration à 4,6 mg/24h puis après 1 mois augmentation à 9,5 mg/24h.</p> <p>=> Il n'y a pas d'arguments pour privilégier un Inhibiteur de l'acétylcholinestérase plutôt qu'un autre. En cas d'intolérance, le remplacement par un autre peut être proposé. Il ne faut pas doubler la dose de traitement s'il y a oublié, attendre la dose suivante</p>
<p>Au stade modéré (10 < MMSE < 20) Syndrome aphasico-apraxo-agnosique <i>Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ou Antiglutamate</i></p>	<p>Donépézil (ARICEPT®) ou Galantamine (REMINYL®) ou Rivastigmine (EXELON®) ou</p> <p>- Mémantine (EBIXA®) de 10 à 20 mg/j, en 1 prise pendant ou en dehors des repas (cp pelliculé ou en solution buvable). Instauration à 5 mg/j et augmentation par palier de 5 mg toutes les semaines si nécessaire jusqu'à 20 mg/j. Il ne faut pas doubler la dose de traitement s'il y a oublié, attendre la dose suivante</p>
<p>Au stade sévère (MMSE < 10) Perte d'autonomie <i>Antiglutamate</i></p>	<p>- Mémantine (EBIXA®)</p> <p>Il ne faut pas doubler la dose de traitement s'il y a oublié, attendre la dose suivante</p>

4

Conseils de bon usage de traitement : Ne pas hésiter à informer le pharmacien et/ou le médecin de toute difficulté concernant la prise de traitement			
La forme galénique à administrer sera adapté à l'état physiologique et/ou pathologique du patient			
Donépézil (ARICEPT®)	Galantamine (REMINYL®)	Rivastigmine (EXELON®)	Mémantine (EBIXA®)
En cas de dysphagie ou de manque de collaboration du patient.			
- On favorise la forme de comprimé orodispersible. - Le comprimé peut être écrasé et mélangé à de la nourriture (ex : de la compote) - Administration : une prise quotidienne	- La gélule peut être ouverte et son contenu (ni écrasé, ni croqué) peut être mélangé à de la nourriture (compote) - S'assurer d'un apport liquidien adéquat pendant le traitement - Administration : une prise quotidienne - Conservation : 3 mois après ouverture du flacon	- On favorise la forme en patch transdermique avec l'assistance du patient par un aidant. Le patch est à appliquer : entier (non découpé) sur le haut ou le bas du dos, le haut du bras ou la poitrine, sur une peau saine, propre, sèche et imberbe. L'inscription d'une date sur le patch est nécessaire et l'administration se fera une fois par jour. - La gélule peut être ouverte et son contenu mélangé à de la nourriture (compote) - La solution orale peut être mélangée dans une boisson froide (eau, jus, boisson gazeuse)	- Amortir correctement la pompe doseuse pour obtenir la quantité exacte de médicament - Recueil dans un verre d'eau - Administration : une ou deux fois par jour à la même heure. - Conservation : 3 mois après ouverture du flacon
En cas d'intolérance gastro-intestinale			
- On favorisera le Donépézil car présente moins d'EI gastroduodénaux		- La forme en patch transdermique est à favoriser.	
En cas d'insuffisance rénale (IR) ou hépatique (IH)			
Aucun ajustement posologique	Maximum 16 mg/j en cas d'IR ou IH modéré Contre-indication en cas d'IR ou IH sévère	Contre-indication en cas d'IH sévère	Contre-indication en cas d'IR ou IH sévère
Gestion et suivi des effets indésirables : En cas de surdosage accidentelle : traitement asymptomatique par atropine			
Effets gastroduodénaux : dyspepsie, nausées, vomissements, diarrhée => Boire régulièrement sans attendre la sensation de soif anorexie, perte de poids => Prise en charge nutritionnelle hyperénergétiques et hyperprotidiqes (collation fraîche avec différents parfums entre les repas, crèmes, soupes ...), enrichir les plats avec du gruyère râpé, du beurre, de la crème fraîche, des œufs. Garantir un régime alimentaire équilibré. Mesure hebdomadaire du poids puis mensuelle si le statut nutritionnel s'améliore. Céphalée => Paracétamol, Etourdissements, Fatigue, vertiges => Prévenir le médecin traitant pour la poursuite ou non du traitement Insomnie, Cauchemars, agitation nocturnes => Signaler au médecin Effets cardiovasculaires : bradycardie, bloc cardiaque, syncope => ECG à l'instauration du traitement Crampes musculaires, Confusion => Prévenir le médecin traitant pour la poursuite ou non du traitement		Etourdissements=> Signaler au médecin Constipation=> Laxatif osmotique type macrogol Confusion=> Signaler au médecin Céphalée => Paracétamol Hypertension artérielle => Proposer la mesure de la tension artérielle Agitation=> Signaler au médecin Insomnie=> Signaler au médecin	
Rhinorrhée => Lavage nasale à l'eau de mer isotonique	Réactions cutanées graves => Signaler au médecin	Réaction transdermique : érythème, prurit => Signaler au médecin	

5

Annexe 5 : Fiche de rappel des médicaments à éviter en cas de troubles cognitifs.



LES MEDICAMENTS A EVITER EN CAS DE TROUBLES COGNITIFS (LISTE NON EXHAUSTIVE)

Indications	Classe	Médicaments à éviter	Médicaments à utiliser
Insomnie	BENZODIAZEPINES	Diazépam (VALIUM®) Nitrazépam (MOGADON®)	Zolpidem (STILNOX®) Zopiclone (IMOVANE®) (Durée la plus courte possible)
Troubles psychiatriques	ANTIPSYCHOTIQUES	Chlorpromazine (LARGACTIL®) Halopéridol (HALDOL®)	Risperidone (RISPERDAL®) Olanzapine (ZALASTA®)
ANTICHOLINERGIQUES cachés			
Nausées et vomissements	Antiémétiques	Métopimazine (VOGALENE®) Métoclopramide (PRIMPERAN®)	Extrait sec de gingembre (NAUSELIB®)
Allergies	Antihistaminiques	Dexchlorphéniramine (POLARAMINE®) Prométhazine (PHENERGAN®)	Desloratadine (AERIUS®) Lévocétirizine (XYZALL®)
Dépression	Antidépresseurs	Imipramine (TOFRANIL®) Clomipramine (ANAFRANIL®) Amitriptyline (LAROXYL®)	Fluoxétine (PROZAC®)
Incontinence urinaire	Antispasmodiques urinaires	Trospium (CERIS®) Oxybutynine (DITROPAN®)	Toltérodine (DETRUSITOL®) Solifénacine (TOVIAZ®)
Spasmes digestifs	Antispasmodiques intestinaux	Dihexyvérine (SPASMODEX®)	Phloroglucinol (SPASFON®)
Asthme	Bronchodilatateurs	Ipratropium (ATROVENT®) Tiotropium (SPIRIVA®)	Salbutamol (VENTOLINE®) Terbutaline (BRICANYL®)
Troubles parkinsoniens	antiparkinsoniens	Bipéridène (AKINETON®) Trihexyphénidyle (ARTANE®)	Lévodopa (L-DOPA®) Agonistes dopaminergiques
Toux sèche	Antitussifs	Noscapine (TUSSISEDAL®) Oxoméazine (TOPLEXIL®)	Pentoxyvérine (CLARIX®) Hélicidine (HELICIDINE®)
Collyres	mydriatiques	Cyclopentolate (SKIACOL®) Sulfate d'atropine (ATROPINE®)	Tropicamide (MYDRIATICUM®)

Bibliographie

- (1) : Recommandation_Maladie_d_Alzheimer_et_maladies_apparentées_Diagnostic_et prise en charge.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has.sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf Consulté le 11/03/2021.
- (2) : La démence à corps de Lewy [En ligne] Disponible sur : [La démence à corps de Lewy - Fédération pour la Recherche sur le Cerveau \(FRC\)](#) Consulté le 11/03/2021.
- (3) : les démences vasculaires [En ligne] Disponible sur : <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-neurologiques/syndrome-confusionnel-et-d%C3%A9mence/d%C3%A9mence-vasculaire> Consulté le 11/03/2021.
- (4) : Les dégénérescences lobaires fronto-temporales | France Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/les-maladies-apparentees/degenerescences-lobaires-fronto-temporales/> Consulté le 11/03/2021.
- (5) : Quelles sont les formes de démence et pourquoi les distinguer ? - Euforia [En ligne] Disponible sur : <https://info.euforia.ca/quelles-sont-les-formes-de-demence-et-pourquoi-les-distinguer/> Consulté le 11/03/2021.
- (6) : Equipes spécialisées Alzheimer à domicile : mesure 6 – Plan Alzheimer 2008-2012- diaporama n°8 [En ligne] Disponible sur : <https://slideplayer.fr/slide/517905/> Consulté le 23/01/2021.
- (7) : Capsule histoire : Les premiers cas du Dr. Alois Alzheimer [En ligne] Disponible sur : https://lecerveau.mcgill.ca/flash/capsules/histoire_jaune03.html Consulté le 23/01/2021.
- (8) : Maladie d'Alzheimer — Wikipédia [En ligne] Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Maladie_d%27Alzheimer#Histoire Consulté le 23/01/2021.
- (9) : La découverte maladie d'Alzheimer | Fondation Vaincre Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/decouverte/> Consulté le 23/01/2021.
- (10) : Les dates clés de la recherche sur la maladie d'Alzheimer - Fondation Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/les-dates-cles-de-la-recherche-sur-la-maladie-dalzheimer/> Consulté le 23/01/2021.
- (11) : Principaux repères de l'OMS sur la démence [En ligne] Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia> Consulté le 12/02/2021.
- (12) : Peut-on prévenir la maladie d'Alzheimer ? – conférence MA2 Pr Philippe Amouyel [En ligne] Disponible sur : <https://www.e-ma2.fr/cours/conference-prevention-de-la-ma-et-impact-en-sante-publique/> Consulté le 23/11/2020.
- (13) : Rapport Mondial Alzheimer 2015 – L'impact global des démences [En ligne] Disponible sur : <https://www.alzint.org/u/world-alzheimer-report-2015-summary-sheet-french.pdf> Consulté le 23/11/2020.

- (14) : Maladie d'Alzheimer : les chiffres de la pathologie [En ligne] Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-en-chiffres> Consulté le 23/11/2020.
- (15) : Expertises collectives - Maladie d'Alzheimer : Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux - INSERM_2008_maladie_alzheimer_enjeux.pdf [En ligne] Disponible sur : https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570630/file/INSERM_2008_maladie_alzheimer_enjeux.pdf Consulté le 23/11/2020.
- (16) : Cerveau : comprendre le fonctionnement du cerveau humain [En ligne] Disponible sur : <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/comprendre-le-cerveau-et-son-fonctionnement/> Consulté le 26/11/2020.
- (17) : Cerveau humain — Wikipédia [En ligne] Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Cerveau_humain#cite_note-20 Consulté le 27/11/2020.
- (18) : Anatomie du système nerveux central - Secteur de soins infirmiers [En ligne] Disponible sur : <https://www.soins-infirmiers.com/discipline/neurologie/anatomie-du-systeme-nerveux-central> Consulté le 27/11/2020.
- (19) : Mémoire · Inserm, La science pour la santé [En ligne] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/memoire/> Consulté le 27/11/2020.
- (20) : Dysfonctionnement cérébral en fonction de la localisation - Troubles du cerveau, de la moelle épinière et des nerfs - Manuels MSD pour le grand public [En ligne] Disponible sur : <https://www.merckmanuals.com/fr-ca/accueil/troubles-du-cerveau,-de-la-moelle-%C3%A9pini%C3%A8re-et-des-nerfs/dysfonctionnement-c%C3%A9bral/dysfonctionnement-c%C3%A9bral-en-fonction-de-la-localisation> Consulté le 27/11/2020.
- (21) : L'évolution des zones touchées | France Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://guide.francealzheimer.org/unit/levolution-de-la-maladie/?course=1188&parunit=2163> Consulté le 27/11/2020.
- (22) : LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX ! [En ligne] Disponible sur : https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_08/i_08_m/i_08_m_alz/i_08_m_alz.html Consulté le 23/02/2021.
- (23) : Connaissances fondamentales cascade amyloïde [En ligne] Disponible sur : https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_2.html Consulté le 23/02/2021.
- (24) : Physiopathologie - Fondation Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/la-maladie/allier-plus-loin/physiopath/> Consulté le 23/02/2021.
- (25) : HERVY Jordan. Thèse de doctorat de physique 2018. Modélisation de l'interaction dynamique protéines Tau-microtubules. Plaques Amyloïdes. [En ligne] Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02053825/document> Consulté le 23/02/2021.
- (26) : Dégénérescence neurofibrillaire et plaques amyloïdes [En ligne] Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Degenerescence-neurofibrillaire-et-plaques-amyloides-dans-le-cas-de-la-maladie_fig2_331486248 Consulté le 23/02/2021.
- (27) : La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [En ligne] Disponible sur : <http://acces.ens->

lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/mise-en-evidence-de-l2019implication-de-la-proteine-tau-hyperphosphorylee-dans-la-degenerescence-neurofibrillaire-de-type-alzheimer Consulté le 23/02/2021.

(28) : Protéine tau — Wikipédia [En ligne] Disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Prot%C3%A9ine_tau#/media/Fichier:TauProtein.jpg sur : Consulté le 25/02/2021.

(29) : HERVY Jordan. Thèse de doctorat de physique 2018. Modélisation de l'interaction dynamique protéines Tau-microtubules. Dégénérescences neurofibrillaires. [En ligne] Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-02053825/document> Consulté le 23/02/2021.

(30) : Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique - Autres systèmes de neurotransmission et modulation des récepteurs nicotiques - 6654.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6654.pdf> Consulté le 25/02/2021.

(31) : Retour aux sources : l'hypothèse cholinergique dans la maladie d'Alzheimer - Institut du Cerveau [En ligne] Disponible sur : <https://institutducerveau-icm.org/fr/actualite/retour-aux-sources-lhypothese-cholinergique-maladie-dalzheimer/> Consulté le 25/02/2021.

(32) : Les causes de la maladie d'Alzheimer - VIDAL [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/causes.html> Consulté le 25/02/2021.

(33) : LE CERVEAU À TOUS LES NIVEAUX ! [En ligne] Disponible sur : https://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_cr/d_08_cr_alz/d_08_cr_alz.html Consulté le 03/03/2021.

(34) : L'évolution des zones touchées | France Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://guide.francealzheimer.org/unit/levolution-de-la-maladie/> Consulté le 03/03/2021.

(35) : VIOLET Marie. Thèse de doctorat de Biologie-santé 2014. Fonctions atypiques de Tau en condition physiologique et pathologique. [En ligne] Disponible sur : <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01071706/document> Consulté le 23/02/2021.

(36) : Innovation dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.saintphilibert-lomme.fr/actualites-saint-philibert.html/les-premieres-tep-plaques-amyloides-ghicl.html> Consulté le 04/03/2021.

(37) : Diagnostic de la maladie d'Alzheimer - Fondation pour la Recherche sur Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/diagnostic/> Consulté le 04/03/2021.

(38) : Les symptômes : comprendre pour faire face | France Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/comprendre-la-maladie/la-maladie-dalzheimer/symptomes-comprendre-faire-face/> Consulté le 04/03/2021.

(39) : Sémiologie des fonctions cognitives | Collège des Enseignants de Neurologie [En ligne] Disponible sur : <https://www.cen-neurologie.fr/premier-cycle/s%C3%A9miologie-analytique/syndrome-myogene-myopathique/syndrome-myogene-myopathique-4> Consulté le 04/03/2021.

- (40) : Maladie d'Alzheimer-Troubles du comportement perturbateurs-Argumentaire.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf Consulté le 04/03/2021.
- (41) : Signes d'alerte et symptômes de la maladie d'Alzheimer - Fondation pour la Recherche sur Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/signes-dalertes-symptomes/#troublescomportement> Consulté le 04/03/2021.
- (42) : Livrable 1 anesm_troubles_comportement_1.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/anesm_troubles_comportement_1.pdf Consulté le 15/03/2021.
- (43) : Des symptômes psychologiques et comportementaux accompagnent le déclin cognitif [En ligne] Disponible sur : <https://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Synthese.html> Consulté le 15/03/2021.
- (44) : L'évolution de la maladie d'Alzheimer – VIDAL [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/evolution-formes.html> Consulté le 15/03/2021.
- (45) : Maladie d'Alzheimer : comment la pathologie évolue-t-elle au cours du temps ? [En ligne] Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-stades-evolution> Consulté le 18/03/2021.
- (46) : Prise en charge des complications de la maladie d'Alzheimer : mise au point | Springer Link [En ligne] Disponible sur : <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11836-008-0061-3> Consulté le 18/03/2021.
- (47) : A_GHISOLFI_MARQUE - perte_poids_denutrition_alzheimer_ghisolfi_marque.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/perte_poids_denutrition_alzheimer_ghisolfi_marque.pdf Consulté le 18/03/2021.
- (48) : Prise en charge urologique des vessies neurogènes : Partie 4 : Les pathologies en neuro-urologie : Chapitre K : Troubles vésico-sphinctériens et syndromes dégénératifs encéphaliques | Urofrance [En ligne] Disponible sur : <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/prise-en-charge-urologique-des-vessies-neurogenes-partie-4-les-pathologies-en-7> Consulté le 18/03/2021.
- (49) : bonne_pratique_alzheimer_v3.pdf [En ligne] Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/bonne_pratique_alzheimer_v3.pdf Consulté le 20/03/2021.
- (50) : reco2 clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf Consulté le 20/03/2021.
- (51) : ORGANISATION DES PARCOURS - note_documentaire_check-list_sortie_hospitalisation_web.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-05/note_documentaire_check-list_sortie_hospitalisation_web.pdf Consulté le 20/03/2021.

- (52) : MMSE - mmse.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-04/mmse.pdf> Consulté le 20/03/2021.
- (53) : Le test des 5 mots de Dubois pour l'évaluation de la mémoire épisodique verbale. [maeker.fr] En ligne] Disponible sur : <https://www.maeker.fr/fr/geriatrie/evaluations/5mots> Consulté le 25/03/2021.
- (54) : Automesure-Impédancemètres [En ligne] Disponible sur : <http://automesure.com/Pages/horloge.html> Consulté le 25/03/2021.
- (55) : Le Test Codex [En ligne] Disponible sur : <https://www.testcodex.org/> Consulté le 25/03/2021.
- (56) : gds30 - Échelle-de-dépression-gériatrique.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://medfam.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/16/2019/08/%C3%89chelle-de-d%C3%A9pression-g%C3%A9riatrique.pdf> Consulté le 30/03/2021.
- (57) : apathie_npi.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-09/apathe_npi.pdf Consulté le 30/03/2021.
- (58) : La prise en charge de la maladie d'Alzheimer - VIDAL [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/traitement.html> Consulté le 01/04/2021.
- (59) : Maladie d'Alzheimer : une prise en charge globale du patient [En ligne] Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/patient-alzheimer-prise-en-charge-globale> Consulté le 01/04/2021.
- (60) : Une mère et sa fille nettoient la vaisselle ensemble (stimulation). [En ligne] Disponible sur : http://www.aishaservices.com/nos-services/stimulation_intellectuelle Consulté le 01/04/2021.
- (61) : La stimulation cognitive dans la maladie d'Alzheimer | La Revue du Praticien [En ligne] Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/la-stimulation-cognitive-dans-la-maladie-dalzheimer> Consulté le 01/04/2021.
- (62) : Réadaptation cognitive pour les activités de vie quotidienne dans la maladie d'Alzheimer | Cairn.info [En ligne] Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2009-3-page-187.htm> Consulté le 01/04/2021.
- (63) : L'atelier-mémoire en gérontologie : une médiation groupale | Cairn.info [En ligne] Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-le-journal-des-psychologues-2013-2-page-47.htm> Consulté le 01/04/2021.
- (64) : Ateliers mémoire - Qu'est-ce que c'est ? - Fiches santé et conseils médicaux [En ligne] Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/social/personnes-agees/ateliers-memoire/quest-ce-que-cest> Consulté le 01/04/2021.
- (65) : Livrable 1 Troubles Comportement Anesm PDF - anesm_troubles_comportement_1.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-03/anesm_troubles_comportement_1.pdf Consulté le 01/04/2021.
- (66) : Activité d'écriture en atelier mémoire en centre Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.almage.com/focus-ateliers-memoire/> Consulté le 01/04/2021.

- (67) : La méthode de Validation® de Naomi Feil [En ligne] Disponible sur : <https://vfvalidation.fr/naomi-feil/la-methode-de-validation-de-naomi-feil/> Consulté le 01/04/2021.
- (68) : fiche-inm-therapie-reminiscence.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/fiche-inm-therapie-reminiscence.pdf> Consulté le 01/04/2021.
- (69) : Politique de l'évaluation des pratiques de l'HAS - 1.6_alternatives_non_medicamenteuses_-_aide_memoire_ami_alzheimer.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-02/1.6_alternatives_non_medicamenteuses_-_aide_memoire_ami_alzheimer.pdf Consulté le 01/04/2021.
- (70) : L'orthophonie [En ligne] Disponible sur : <https://aides.francealzheimer.org/accompagnement/moins-60-ans/a-domicile-moins-60-ans/dispositifs-daccompagnement-scenario-6-1/soins-et-accompagnement-au-domicile-scenario-6-1/lorthophonie/> Consulté le 01/04/2021.
- (71) : Diaporama - Orthophonie et maladie d'Alzheimer - Thierry ROUSSEAU [Mode de compatibilité] - 2_presse_alzh.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.orthophonistes.fr/upload/file/Alzheimer/2_presse_alzh.pdf Consulté le 01/04/2021.
- (72) : La kinésithérapie [En ligne] Disponible sur : <https://aides.francealzheimer.org/accompagnement/moins-60-ans/a-domicile-moins-60-ans/dispositifs-daccompagnement-scenario-6-1/soins-et-accompagnement-au-domicile-scenario-6-1/le-kinesitherapeute/> Consulté le 03/04/2021.
- (73) : Haute Autorité de santé - fiche_12_tnm_preserver_autonomie_cognitivo-fonctionnelle.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_12_tnm_preserver_autonomie_cognitivo-fonctionnelle.pdf Consulté le 03/04/2021.
- (74) : L'activité physique adaptée à la maladie d'Alzheimer – VIDAL [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/active-physique.html> Consulté le 03/04/2021.
- (75) : Méthode Pilate proposée aux résidents de l'EHPAD [En ligne] Disponible sur : <https://www.lanouvellerepublique.fr/indre-et-loire/commune/chambray-les-tours/l-activite-physique-pour-combattre-la-maladie-d-alzheimer> Consulté le 05/04/2021.
- (76) : FMA LETTRE N°22-30-11_LETTRE NEW - fma_lettre_nde22-web_bis.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/fma_lettre_nde22-web_bis.pdf Consulté le 03/04/2021.
- (77) : L'ergothérapie [En ligne] Disponible sur : <https://aides.francealzheimer.org/accompagnement/moins-60-ans/a-domicile-moins-60-ans/dispositifs-daccompagnement-scenario-6-1/soins-et-accompagnement-au-domicile-scenario-6-1/lergotherapie/> Consulté le 05/04/2021.
- (78) : Maladie d'Alzheimer : Réponses de Vianney, ergothérapeute [En ligne] Disponible sur : <https://www.tousergo.com/blog/2020/06/24/dossier-maladie-dalzheimer/> Consulté le 05/04/2021.

(79) : La musique pour lutter contre Alzheimer ? - Fondation Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/la-musique-pour-lutter-contre-alzheimer/> Consulté le 05/04/2021.

(80) : « Les bienfaits de la musicothérapie sont sous-estimés » | France Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/bienfaits-de-musicotherapie-estimes/> Consulté le 06/04/2021.

(81) : Musicothérapie en EHPAD [En ligne] Disponible sur : <https://santecool.net/maladie-dalzheimer-quelles-solutions-pour-une-meilleure-prise-en-charge-des-malades/> Consulté le 05/04/2021.

(82) : Maladie d'Alzheimer : les bienfaits de l'aromathérapie - Aidons les nôtres [En ligne] Disponible sur : <https://www.aidonslesnotres.fr/alzheimer/maladie-dalzheimer-les-bienfaits-de-laromatherapie/> Consulté le 11/04/2021.

(83) : Aromathérapie [En ligne] Disponible sur : <https://www.pressesante.com/arthritis-les-huiles-essentielles-qui-soulagent-la-douleur-et-ameliorent-la-qualite-de-vie/> Consulté le 11/04/2021.

(84) : Technologies (1/2) | Fondation Médéric Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/technologies-12-13> Consulté le 11/04/2021.

(85) : Luminothérapie [En ligne] Disponible sur : <https://www.justebien.fr/luminotherapie/> Consulté le 11/04/2021.

(86) : Que penser du Snoezelen en gérontologie ? [En ligne] Disponible sur : <https://snoezelen-france.fr/revue-de-presse/28-que-penser-du-snoezelen-en-gerontologie> Consulté le 13/04/2021.

(87) : La stimulation sensorielle Snoezelen – Almage [En ligne] Disponible sur : <https://www.almage.com/parenteles-de-reims-lapproche-snoezelen/> Consulté le 13/04/2021.

(88) : Snoezelen® [En ligne] Disponible sur : https://www.ugap.fr/deux-espaces-multi-sensoriels-snoezelen-pour-les-residents-de-lehpad-debrou_4513971.html Consulté le 13/04/2021.

(89) : Art-Thérapie [En ligne] Disponible sur : <https://www.sudouest.fr/landes/biscarrosse/l-art-therapie-au-secours-des-malades-d-alzheimer-2822935.php> Consulté le 13/04/2021.

(90) : 160503_livret_pedagogique_ludim.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.korian.com/sites/default/files/documents/160503_livret_pedagogique_ludim.pdf Consulté le 15/04/2021.

(91) : Activités jeux pour personnes Alzheimer - mémoire stimulation cognitive [En ligne] Disponible sur : <https://www.agoralude.com/blog/les-jeux-pour-les-personnes-atteintes-de-la-maladie-d-alzheimer-n8> Consulté le 15/04/2021.

(92) : Jeu d'assemblage [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-korian.com/sites/fondation/files/images/guide-jeu-en-ehpad-web.pdf> Consulté le 15/04/2021.

(93) : hygie_66.pdf p18 [En ligne] Disponible sur : https://affm-asso.fr/wp-content/uploads/2018/03/hygie_66.pdf Consulté le 15/04/2021.

- (94) : Hortithérapie [En ligne] Disponible sur : <https://www.mutuelle-et-famille.com/2018/10/10/lhortitherapie-un-traitement-par-le-jardinage/> Consulté le 15/04/2021.
- (95) : fiche-inm-interventions-animal.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/fiche-inm-interventions-animal.pdf> Consulté le 18/04/2021.
- (96) : Zoothérapie [En ligne] Disponible sur : <https://alzheimertemoignage.wordpress.com/2017/01/31/zootherapie-le-chien-therapeute-de-malades-atteint-dalzheimer/> Consulté le 18/04/2021.
- (97) : Robot Paro [En ligne] Disponible sur : <https://www.leparisien.fr/societe/correze-ce-robot-bebe-phoque-aide-les-malades-d-alzheimer-16-04-2018-7666635.php> Consulté le 20/04/2021.
- (98) : Autisme et Alzheimer : des robots médiateurs ? | CNRS [En ligne] Le journal Disponible sur : <https://lejournel.cnrs.fr/billets/autisme-et-alzheimer-des-robots-mediateurs> Consulté le 18/04/2021.
- (99) : PARO - Le robot Phoque assistant des soignants - Alzheimer - Polyhandicap - soins douloureux [En ligne] Disponible sur : <https://www.phoque-paro.fr/phoque-paro/> Consulté le 20/04/2021.
- (100) : Les jeux vidéo utiles pour les malades d'Alzheimer – Almage [En ligne] Disponible sur : <https://www.almage.com/les-jeux-video-utiles-pour-les-malades-dalzheimer/> Consulté le 20/04/2021.
- (101) : X-TORP | Curapy.com [En ligne] Disponible sur : <https://www.curapy.com/jeux/x-torp/> Consulté le 20/04/2021.
- (102) : Jeux vidéo : X-TORP [En ligne] Disponible sur : https://www.youtube.com/watch?v=J-oKbsr_3ko Consulté le 20/04/2021.
- (103) : Haute Autorité de Santé - Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_819667/fr/maladie-d-alzheimer-et-maladies-apparentees-prise-en-charge-des-troubles-du-comportement-perturbateurs Consulté le 22/04/2021.
- (104) : Le CMAI (Cohen-Mansfield Agitation Inventory) ou Echelle d'agitation de Cohen-Mansfield [En ligne] Disponible sur : [https://psychanalyse.com/pdf/EHELLE%20DE%20COHEN%20MANSFIELD%20\(1%20page%20-%2086%20ko\).pdf](https://psychanalyse.com/pdf/EHELLE%20DE%20COHEN%20MANSFIELD%20(1%20page%20-%2086%20ko).pdf) Consulté le 22/04/2021.
- (105) : reco2 clics_alzheimer_maladies_apparentees_prise_en_charge_troubles_comportement_perturbateurs.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/reco2clics_alzheimer_maladies_apparentees_prise_en_charge_troubles_comportement_perturbateurs.pdf Consulté le 22/04/2021.
- (106) : Dr Marie Sarazin. Cespharm- la maladie d'Alzheimer- Fiche technique- 2019.pdf [En ligne] Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/Actualites/Archives/Nouvelle-fiche-technique-sur-la-maladie-d-Alzheimer> Consulté le 22/04/2021

- (107) : Omédit Haute Normandie - protocole_troubles_psycho_comportementaux_janvier_2014.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.omedit-normandie.fr/media-files/4469/protocole_troubles_psycho_comportementaux_janvier_2014.pdf Consulté le 25/04/2021.
- (108) : Le Moniteur des Pharmacies – Cahier de formation n°176 – La maladie d’Alzheimer du 16 Février 2013. Vol. Cahier 2 n°2970. [Document].
- (109) : Controverses des médicaments symptomatiques spécifiques de la MA [En ligne] Disponible sur : https://controverses.minesparis.psl.eu/public/promo16/promo16_G27/www.controverses-minesparistech-6.fr/groupe27/vue-densemble/index.html Consulté le 25/04/2021.
- (110) : Les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer - Fondation pour la Recherche sur Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/prise-charge-traitements/medicamenteux/> Consulté le 25/04/2021.
- (111) : Les médicaments de la maladie d'Alzheimer – VIDAL [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/medicaments.html> Consulté le 25/04/2021.
- (112) : Médicaments de la maladie d'Alzheimer : les points essentiels [En ligne] Disponible sur : <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/stimulants-de-la-cognition-les-points-essentiels> Consulté le 25/04/2021.
- (113) : Synapse cholinergique et Mécanisme d’action des inhibiteurs de cholinestérases [En ligne] Disponible sur : <https://clemedicine.com/les-approches-pharmacologiques-des-demences/> Consulté le 25/04/2021.
- (114) : Une synapse glutamatergique et mode d’action de la Mémantine [En ligne] Disponible sur : <https://clemedicine.com/les-approches-pharmacologiques-des-demences/> Consulté le 25/04/2021.
- (115) : eVIDAL [En ligne] Disponible sur : <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/> Consulté le 26/04/2021.
- (116) : DOROSZ – Guide pratique des médicaments- 34^e édition - 2015 Editions Lemoine – chapitre 15 – Médicaments de la maladie d’Alzheimer. Anticholinestérases. pp 1198-1205.
- (117) : Maladie d'Alzheimer recommandation de la HAS - Vidal. [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/20284-maladie-d-alzheimer-la-has-recommande-le-deremboursement-de-4-medicaments-marisol-touraine-temporise.html> Consulté le 25/04/2021.
- (118) : Fiche médicament. - questions_alzheimer_fiche_bum_mars_2012.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-03/questions_alzheimer_fiche_bum_mars_2012.pdf Consulté le 25/04/2021.

- (119) : Alzheimer - Les aidants ? - Fiches santé et conseils médicaux
<https://sante.lefigaro.fr/sante/seniors/maladie-dalzheimer/comment-vivre-avec-accompagner>
Consulté le 27/04/2021.
- (120) : Dispositifs pour les aidants – France Alzheimer [En ligne] Disponible sur :
<https://aides.francealzheimer.org/category/aidants/> Consulté le 27/04/2021.
- (121) : Suivi_medical_des_aidants_naturels.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-03/maladie_dalzheimer_-_suivi_medical_des_aidants_naturels_-_synthese.pdf Consulté le 27/04/2021.
- (122) : Le droit au répit de l'aidant – France Alzheimer [En ligne] Disponible sur :
<https://aides.francealzheimer.org/accompagnement/moins-60-ans/a-domicile-moins-60-ans/dispositifs-pour-les-aidants-scenario-9-1/diver-scenario-9-1/le-droit-au-repit-de-laidant/>
Consulté le 27/04/2021.
- (123) : La communication avec une personne atteinte de troubles neurocognitifs [En ligne]
Disponible sur : <https://www.lappui.org/Conseils-pratiques/Alzheimer-et-autres-maladies-neurodegeneratives/La-communication-avec-une-personne-atteinte-de-troubles-neurocognitifs> Consulté le 27/04/2021.
- (124) : Alzheimer : 5 conseils pour mieux gérer l'apathie d'un proche | Cap Retraite [En ligne]
Disponible sur : <https://www.capretraite.fr/blog/maladie-alzheimer/alzheimer-5-conseils-gerer-lapathie-dun-proche/> Consulté le 29/04/2021.
- (125) : La gestion des comportements perturbateurs en tant que proche aidant [En ligne]
Disponible sur : <https://www.lappui.org/Conseils-pratiques/Alzheimer-et-autres-maladies-neurodegeneratives/La-gestion-des-comportements-perturbateurs> Consulté le 29/04/2021.
- (126) : 10 conseils pour aider une personne Alzheimer agressive | Cap Retraite [En ligne]
Disponible sur : <https://www.capretraite.fr/blog/maladie-alzheimer/alzheimer-surmonter-crisis-dagressivite/> Consulté le 29/04/2021.
- (127) : troubles comportement personnes âgées agressifs perturbateurs d'agitation pathologique démence personnes âgées [En ligne] Disponible sur :
<https://www.geriatrie-albi.com/CAP.html> Consulté le 29/04/2021.
- (128) : Alzheimer : 8 conseils pour gérer l'incontinence | Cap Retraite [En ligne] Disponible sur :
<https://www.capretraite.fr/blog/maladie-alzheimer/alzheimer-8-conseils-gerer-lincontinence/> Consulté le 29/04/2021.
- (129) : Dispositifs d'aides – France Alzheimer [En ligne] Disponible sur :
<https://aides.francealzheimer.org/category/accompagnement/> Consulté le 30/04/2021.
- (130) : Annuaire des points d'information | Pour les personnes âgées | Portail national d'information pour l'autonomie des personnes âgées et l'accompagnement de leurs proches [En ligne] Disponible sur : <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/> Consulté le 30/04/2021.
- (131) : Allocation personnalisée d'autonomie (APA) | service-public.fr [En ligne] Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F10009> Consulté le 02/05/2021.

- (132) : Allocation de solidarité aux personnes âgées (ASPA) | service-public.fr [En ligne] Disponible sur : <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16871> Consulté le 02/05/2021.
- (133) : Quelle est la définition de ASH ? | Mon Parcours Handicap [En ligne] Disponible sur : <https://www.monparcourshandicap.gouv.fr/glossaire/ash> Consulté le 02/05/2021.
- (134) : La protection juridique [En ligne] Disponible sur : <https://aides.francealzheimer.org/accompagnement/moins-60-ans/a-domicile-moins-60-ans/dispositifs-juridiques-scenario-8-1/protection-de-la-personne-scenario-8-1/la-protection-de-la-personne-quand-et-comment/> Consulté le 02/05/2021.
- (135) : MAIA : une méthode pour améliorer l'accompagnement des personnes âgées | CNSA [En ligne] Disponible sur : <https://www.cnsa.fr/outils-methodes-et-territoires/maia#maia-c-est-quoi-> Consulté le 02/05/2021.
- (136) : Les équipes spécialisées Alzheimer (ESA) <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/preserver-son-autonomie-s-informer-et-anticiper/a-qui-s-adresser/les-equipes-specialisees-alzheimer-esa> Consulté le 02/05/2021.
- (137) : Cespharm - Rôle du pharmacien [En ligne] Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/fr/Prevention-sante/L-education-pour-la-sante/Role-du-pharmacien> Consulté le 02/05/2021.
- (138) : Dispositifs de prise en charge et d'accompagnements de la Maladie d'Alzheimer [En ligne] Disponible sur : https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/lettre_de_lobs.30_web.pdf Consulté le 02/05/2021.
- (139) : Karim-Ali Belarbi. Cours latrogénie et la maladie d'Alzheimer 2019. (Faculté de Pharmacie de Lille).
- (140) : Les médicaments qui augmentent les risques de maladie d'Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.medisite.fr/medicaments-et-risques-sante-les-medicaments-qui-augmentent-les-risques-de-maladie-dalzheimer.5504120.70.html> Consulté le 02/05/2021.
- (141) : Protections en cas d'incontinence urinaire [En ligne] Disponible sur : <https://www.tena.fr/aidants-familiaux/produits/unisexe/protections-absorbantes-de-forme-anatomique-comfort/tena-comfort-plus-proskin> Consulté le 02/05/2021.
- (142) : A_GHISOLFI_MARQUE - perte_poids_denutrition_alzheimer.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/perte_poids_denutrition_alzheimer_ghisolfi_marque.pdf Consulté le 02/05/2021.
- (143) : La dénutrition | Manger Bouger [En ligne] Disponible sur : <https://www.mangerbouger.fr/Manger-mieux/Manger-mieux-a-tout-age/Seniors/La-denutrition> Consulté le 02/05/2021.
- (144) : Lit médicalisé Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.aidealautonomie.net/lit-medicalise-alzheimer-alzeis.html> Consulté le 02/05/2021.
- (145) : Le Moniteur des Pharmacies – Formation conseil– Maintien à domicile du 15 Septembre 2018. Cahier 2 n° 3238. [Document].

(146) : Avancées dans la recherche sur Alzheimer - En savoir plus [En ligne] Disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/savoir-plus-avancees-de-recherche/#traitements> Consulté le 03/05/2021.

(147) : La Maladie d'Alzheimer : Perspectives Thérapeutiques [En ligne] Disponible sur : http://alzheimer-recherche.org/wp-content/uploads/2012/05/perspectives_therapeutiques_09-01-08.pdf Consulté le 03/05/2021.

(148) : Maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques | Cairn.info [En ligne] Disponible sur : <https://www.cairn.info/revue-gerontologie-et-societe1-2009-1-page-209.htm> Consulté le 02/05/2021.

(149) : Perspectives thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer | La Revue du Praticien [En ligne] Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/perspectives-therapeutiques-dans-la-maladie-dalzheimer> Consulté le 02/05/2021.

(150) : VERDURAND Mathieu. Thèse de doctorat en Neurosciences et cognition 2008. Towards PET imaging of serotonergic neurotransmission in Alzheimer disease : from radioligands to animal models. [En ligne] Disponible sur : https://www.researchgate.net/figure/Voie-de-clivage-du-precuteur-de-la-proteine-amyloide-APP-dapres-Dodart-et-al-1999_fig1_281531831 Consulté le 02/05/2021.

(151) : Lilly arrête le développement de Sémagacestat pour la maladie d'Alzheimer sur la base des résultats préliminaires des essais cliniques de phase III | Eli Lilly and Company [En ligne] Disponible sur : <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/lilly-halts-development-semagacestat-alzheimers-disease-based> Consulté le 02/05/2021.

(152) : Un anticorps efficace contre la protéine Tau chez des souris atteintes d'Alzheimer - Fondation Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/un-anticorps-efficace-contre-la-proteine-tau-chez-des-souris-atteintes-dalzheimer/> Consulté le 02/05/2021.

(153) : Prévention du phénomène de nucléation et de la propagation des tauopathies par immunothérapie passive utilisant un anticorps ciblant une région centrale de la protéine tau – Inserm [En ligne] Disponible sur : <https://www.hal.inserm.fr/tel-02403746/> Consulté le 02/05/2021.

(154) : Focus sur l'aducanumab | France Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/conseil-scientifique-france-alzheimer-aducanumab/> Consulté le 02/05/2021.

(155) : Aducanumab : toutes les questions sur le nouveau traitement - Fondation pour la Recherche sur Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://alzheimer-recherche.org/16466/aducanumab-toutes-les-questions-sur-le-nouveau-traitement/> Consulté le 02/05/2021.

(156) : L'arme anti-Tau - PSP FRANCE [En ligne] Disponible sur : <http://www.pspfrance.org/m-251-l-arme-anti-tau.html> Consulté le 02/05/2021.

(157) : L'immunothérapie pour traiter la maladie d'Alzheimer | Salle de presse | Inserm [En ligne] Disponible sur : https://presse.inserm.fr/limmunotherapie-pour-traiter-la-maladie-dalzheimer/26111/?utm_content=bufferd5c69&utm_medium=social&utm_source=facebook.com&utm_campaign=buffer Consulté le 02/05/2021.

- (158) : Alves S., Churlaud G., Audrain M., et al. (2017). Interleukin-2 amyloid pathology, synaptic failure and memory in Alzheimer's disease mice. *Oxford Academic*.1;140(3):826-842. doi: 10.1093/brain/aww330.
- (159) : Une thérapie génique innovante dans la maladie d'Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/therapie-genique-innovante> Consulté le 02/05/2021.
- (160) : Une nouvelle voie thérapeutique : nouveaux projets financés en 2020 [En ligne] Disponible sur : <https://www.vaincrealzheimer.org/2020/02/04/nouvelle-voie-therapeutique-dr-leveillard/> Consulté le 02/05/2021.
- (161) : Maladie d'Alzheimer : 8 recherches innovantes financées par la FRM [En ligne] Disponible sur : <https://www.frm.org/nos-publications/actualites/8-recherches-innovantes> Consulté le 02/05/2021.
- (162) : Surveillance des Facteurs de risques des maladies non transmissibles - OMS [En ligne] Disponible sur : https://www.who.int/ncd_surveillance/media/en/608.pdf Consulté le 02/05/2021.
- (163) : Déterminants de santé - Dr José LABARERE. 2012. En ligne] Disponible sur : http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/labarere_jose/labarere_jose_p15/labarere_jose_p15.pdf Consulté le 02/05/2021.
- (164) : François Alla – Traité de santé publique (2016) – 3. Déterminants de santé – pp 15-18.
- (165) : Présentation PowerPoint - 201602_IFSI_déterminants_santé.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.chu-nantes.fr/medias/fichier/201602-ifs-determinants-sante_1455115718566-pdf Consulté le 03/05/2021.
- (166) : Quels sont les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer? - Euseria [En ligne] Disponible sur : <https://info.euseria.ca/quels-sont-les-facteurs-de-risque-de-la-maladie-dalzheimer/> Consulté le 03/05/2021.
- (167) : Maladie d'Alzheimer : facteurs de risque et facteurs protecteurs [En ligne] Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-facteurs-risques-et-protecteurs> Consulté le 03/05/2021.
- (168) : Alzheimer (maladie d') · Inserm, La science pour la santé [En ligne] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/dossier/alzheimer-maladie/> Consulté le 03/05/2021.
- (169) : Forme héréditaire d'Alzheimer | Fondation Vaincre Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/forme-hereditaire/> Consulté le 03/05/2021.
- (170) : Les facteurs de risque génétiques [En ligne] Disponible sur : <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/facteurs-de-risque-alzheimer> Consulté le 03/05/2021.
- (171) : Kunkle B., Grenier-Boley B., Sims R., et al. (2019). Genetic meta-analysis of diagnosed Alzheimer's disease identifies new risk loci and implicates A β , tau, immunity and lipid processing. *Nature Genetics*.51(3): 414–430. doi:10.1038/s41588-019-0358-2.
- (172) : La réserve, cérébrale et cognitive | Observatoire B2V des Mémoires [En ligne] Disponible sur : <https://www.observatoireb2vdesmemoires.fr/comprendre/la-reserve-cerebrale-et-cognitive> Consulté le 03/05/2021.

- (173) : Réserve cognitive: une façon de protéger son cerveau contre Alzheimer ? [En ligne] Disponible sur : <https://www.vaincrealzheimer.org/2019/03/06/reserve-cognitive/> Consulté le 03/05/2021.
- (174) : Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées – Haut conseil de la santé publique (HCSP) – 2017. [Document]
- (175) : Stern Y. (2009). Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 47(10) : 2015-2028
- (176) : Un niveau d'études plus élevé améliore la cognition après 65 ans · Inserm, La science pour la santé [En ligne] Disponible sur : <https://www.inserm.fr/actualite/niveau-etudes-plus-eleve-ameliore-cognition-apres-65-ans/> Consulté le 03/05/2021.
- (177) : Grasset L., Jacqmin-Gadda H., Proust-Lima C., et al. (2018). Temporal Trends in the Level and Decline of Cognition and Disability in an Elderly Population: The PAQUID Study. *Oxford Academic*. 1;187(10):2168-2176. doi: 10.1093/aje/kwy118.
- (178) : Dementia and Risk Reduction: An analysis of protective and modifiable risk factors - WorldAlzheimerReport2014.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.alzint.org/u/WorldAlzheimerReport2014.pdf> Consulté le 03/05/2021.
- (179) : Russ T. C., Hannah J., Batty G. D., et al. (2017). Childhood Cognitive Ability and Incident Dementia : The 1932 Scottish Mental Survey Cohort into their 10th Decade. *Epidemiology*. 28(3) : 361-364. doi: 10.1097/EDE.0000000000000626.
- (180) : Schweizer T., Ware J., Fischer C., et al. (2012). Bilingualism as a contributor to cognitive reserve : evidence from brain atrophy in Alzheimer's disease. *Cortex*. 48(8) : 991-6. doi: 10.1016/j.cortex.2011.04.009 .
- (181) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi - Le cerveau : un organe à utiliser sans modération – pp 44-45.
- (182) : Dufouil C., Pereira E., Chêne G. et al. (2014). Older age at retirement is associated with decreased risk of dementia. *Eur J Epidemiol*. 29(5) : 353-361. doi : 10.1007/s10654-014-9906-3.
- (183) : Meng A., Nexo M. A., Borg V. (2017). The impact of retirement on age related cognitive decline - a systematic review. *BMC Geriatr*. 17(1): 160. doi: 10.1186/s12877-017-0556-7.
- (184) : Kuiper J.S., Zuidersma M., Oude Voshaar R. C. et al. (2015). Social relationships and risk of dementia : A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Ageing Res Rev*. 22:39-57. doi: 10.1016/j.arr.2015.04.006.
- (185) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi - Notre humeur et la vie en société – pp 233-234.
- (186) : L'importance dans biomarqueurs dans la recherche - Fondation Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/limportance-des-biomarqueurs-dans-le-diagnostic-et-levolution-de-la-maladie/> Consulté le 08/05/2021.
- (187) : Suarez-Calvet M., Karikari T. K., Ashton N. J., et al. (2020). Novel tau biomarkers phosphorylated at T181, T217 or T231 rise in the initial stages of the preclinical Alzheimer's continuum when only subtle changes in A β pathology are detected. *EMBO Mol Med*. 12(12):e12921. doi: 10.15252/emmm.202012921.

- (188) : Biomarqueurs biologiques et imagerie de la maladie d'Alzheimer dans une population âgée sans atteinte cognitive | L'Institut Servier [En ligne] Disponible sur : https://institut-servier.com/sites/default/files/publications/Biomarqueurs_biologiques_et_imagerie_FR.pdf Consulté le 08/05/2021.
- (189) : Park M., Moon W-J., (2016). Structural MR Imaging in the Diagnosis of Alzheimer's Disease and Other Neurodegenerative Dementia: Current Imaging Approach and Future Perspectives. *Korean J Radiol.* 17(6) :867-845. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.6.827>.
- (190) : Letellier N., Gutierrez L. A., Carrière I. et al. (2018). Sex-specific association between neighbourhood characteristics and dementia : The Three-City cohort. *Alzheimers Dement.* 14(4):473-482. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.015.
- (191) : Van de Vorst I. E., Koek H. L., Stein C. E., et al. (2016). Socioeconomic Disparities and Mortality After a Diagnosis of Dementia : Results From a Nationwide Registry Linkage Study. *Am J Epidemiol.* 184(3):219-26. doi: 10.1093/aje/kwv319.
- (192) : Zhou W., Chen R., Hopkins A., et al. (2020). Association between socioeconomic status and incident stroke in China. *J Epidemiol Community Health.* 74(6): 519–526. doi: 10.1136/jech-2019-213515
- (193) : Maladie d'Alzheimer : facteurs de risque et facteurs protecteurs [En ligne] Disponible sur : <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-facteurs-risques-et-protecteurs#a> Consulté le 08/05/2021.
- (194) : Gottesman R. F., Schneider A. L., Zhou Y., et al. (2017). Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA.* 317(14):1443-1450. doi: 10.1001/jama.2017.3090.
- (195) : Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte Consulté le 08/05/2021.
- (196) : Duron E., Hanon O., (2008). Hypertension, cognitive decline and dementia. *Arch Cardiovasc Dis.* 101(3):181-9. doi: 10.1016/s1875-2136(08)71801-1.
- (197) : Gottesman R. F., Schneider A. L., Zhou Y., et al. (2017). Association between midlife vascular risk factors and estimated brain amyloid deposition. *JAMA.* 317(14):1443-1450. doi: 10.1001/jama.2017.3090.
- (198) : Hanon O. Hernandorena I. Correspondances en médecine cognition & vieillissement/n°1 Juin 2018. [En ligne] Disponible sur : <https://www.edimark.fr/ressources/hypertension-arterielle-troubles-cognitifs-figure-1> Consulté le 08/05/2021.
- (199) : Eyer S., Von Gunten., Monod S., et al. (2010). Approche préventive des pathologies démentielles– Revue médicale suisse n°270.[Document].
- (200) : Abell J. G., Kivimaki M., Dugravot A., Tabak A. G., et al. (2018). Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study : role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J.* 39(33):3119-3125. doi: 10.1093/eurheartj/ehy288.
- (201) : Prévalence et incidence du diabète [En ligne] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/diabete/articles/prevalence-et-incidence-du-diabete> Consulté le 08/05/2021.

- (202) : Norton S., Matthews F. E., Barnes D. E. et al. (2014). Potential for primary prevention of Alzheimer's disease : an analysis of population-based data. *Lancet Neurol.* 13(8):788-94. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70136-X.
- (203) : McIntosh E. C., Nation D. A. (2019). Importance of Treatment Status in Links Between Type 2 Diabetes and Alzheimer's Disease. *Diabetes Care.* 42(5):972-979. doi: 10.2337/dc18-1399.
- (204) : Alagiakrishnan K., Sankaralingam S., Ghosh M. et al. (2013). Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Discov Med.* 16(90):277-86.
- (205) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi - Un cerveau sain dans un corps sain – pp 154.
- (206) : Ribe E. M., Lovestone S. (2016). Insulin signalling in Alzheimer's disease and diabetes : from epidemiology to molecular links. *J Intern Med.* 280(5):430-442. doi: 10.1111/joim.12534.
- (207) : Marciniak E., Leboucher A., Caron E., et al. (2017). Tau deletion promotes brain insulin resistance. *J Exp Med.* 214(8):2257-2269. doi: 10.1084/jem.20161731.
- (208) : Doucet J., Le Floch J. P., Bauduceau B, et al. SFD/SFGG Intergroup. GERODIAB. (2012). Glycaemic control and 5-year morbidity/mortality of type 2 diabetic patients aged 70 years and older : 1. Description of the population at inclusion. *Diabetes Metab.* 38(6):523-30. doi: 10.1016/j.diabet.2012.07.001.
- (209) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi - Cerveau : Attention fragile – pp 80.
- (210) : Anstey K. J., von Sanden C., Salim A., et al.(2007). Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline : a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 166(4):367-78. doi: 10.1093/aje/kwm116.
- (211) : Rusanen M., Kivipelto., Quesenberry Jr C., et al.(2010). Heavy smoking in midlife and long-term risk of Alzheimer disease and vascular dementia. *Arch Intern Med.* 171(4):333-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.393.
- (212) : Chen R.(2012). Association of environmental tobacco smoke with dementia and Alzheimer's disease among never smokers. *Alzheimers Dement.* 8(6):590-5. doi: 10.1016/j.jalz.2011.09.231.
- (213) : Michael Rochoy. (2019). Recherche de facteurs associés à la maladie d'Alzheimer par réutilisation de base de données massives. Thèse scientifique.
- (214) : Mielke M. M., Zandi P. P., Shao H., et al.(2010).The 32 year relationship between cholesterol and dementia from midlife to late life. *Neurology.*75(21):1888-95. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181feb2bf.
- (215) : Bai F., Yuan Y., Shi Y., et al.(2016). Multiple genetic imaging study of the association between cholesterol metabolism and brain functional alterations in individuals with risk factors for Alzheimer's disease. 7(13):15315-28. doi: 10.18632/oncotarget.8100.
- (216) : Kivipelto M., Solomon A.(2006). Cholesterol as a risk factor for Alzheimer's disease-epidemiological evidence. *Acta Neurol Scand Suppl.* 185:50-7. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00685.x.

- (217) : McGuinness B., Craig D., Bullock R., et al. (2016). Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* (1):CD003160. doi: 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
- (218) : Loera-Valencia R., Vazquez-Juarez E., Munoz A. et al. (2021). High levels of 27-hydroxycholesterol results in synaptic plasticity alterations in the hippocampus. *Scientific reports.*
- (219) : Etude ESTEBAN 2014-2016 – Chapitre corpulence : stabilisation du surpoids et de l'obésité chez l'enfant et l'adulte. [En ligne] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/les-actualites/2017/etude-esteban-2014-2016-chapitre-corpulence-stabilisation-du-surpoids-et-de-l-obesite-chez-l-enfant-et-l-adulte> Consulté le 12/05/2021.
- (220) : Alford S., Patel D., Perakakis N., et al. (2018). Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease : weighing the evidence. *Obes Rev.* 19(2):269-280. doi: 10.1111/obr.12629.
- (221) : Kivimaki M., Luukkonen R., Batty G. D., et al. (2018). Body mass index and risk of dementia : Analysis of individual-level data from 1.3 million individuals. *Alzheimers Dement.* 14(5):601-609. doi: 10.1016/j.jalz.2017.09.016.
- (222) : Pugazhenth S., Qin L., Reddy P. H. (2017). Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 1863(5):1037-1045. doi: 10.1016/j.bbadis.2016.04.017.
- (223) : Maladie d'Alzheimer : quel rôle jouent l'obésité et le diabète de type II ? [En ligne] Disponible sur : <http://www.idf.inserm.fr/actualites/maladie-d-alzheimer-quel-role-jouent-l-obesite-et-le-diabete-de-type-ii> Consulté le 12/05/2021.
- (224) : Cecon E., Lhomme T., Maurice T., et al. (2021). Amyloid Beta Peptide Is an Endogenous Negative Allosteric Modulator of Leptin Receptor. *Neuroendocrinology.* 111(4):370-387. doi: 10.1159/000508105.
- (225) : Dake M. D., De Marco M., Blackburn D. J., et al. (2021). Obesity and Brain Vulnerability in Normal and Abnormal Aging : A Multimodal MRI Study. *J Alzheimers Dis Rep.* 5(1):65-77. doi: 10.3233/ADR-200267.
- (226) : PNNS | Manger Bouger [En ligne] Disponible sur : <https://www.mangerbouger.fr/PNNS> Consulté le 12/05/2021.
- (227) : Prévenir Alzheimer en mangeant sain et équilibré- Fondation Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/alzheimer-la-prevention-dans-votre-assiette/> Consulté le 12/05/2021.
- (228) : Schwarzing M., Pollock B. G., Hasan O.S.M., et al. (2018). Contribution of alcohol use disorders to the burden of dementia in France 2008-13 : a nationwide retrospective cohort study. *The Lancet Public Health.* DOI: [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(18\)30022-7](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(18)30022-7) Consulté le 13/05/2021.
- (229) : Santé publique France –Avis d'expert relatif à l'évolution du discours public en matière de consommation d'alcool en France - avis-alcool-040517.pdf (2017). p 149. [Document]. [En ligne] Disponible sur : <file:///C:/Users/Moi/AppData/Local/Temp/avis-alcool-040517.pdf>. Consulté le 14/05/2021.

- (230) : Sapinho D., Chan Chee C., Briffault X., et al. (2008). Mesure de l'épisode dépressif majeur en population générale : apports et limites des outils. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire*. [En ligne] Disponible sur : file:///C:/Users/Moi/AppData/Local/Temp/362508_doc00001831.pdf Consulté le 14/05/2021.
- (231) : Amieva H., Le Goff M., Millet X. et al. (2008). Prodromal Alzheimer's disease : successive émergence of the clinical symptoms. *Ann Neurol*. 64(5):492-8. doi: 10.1002/ana.21509.
- (232) : Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- (233) : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - Rapport [En ligne] Disponible sur : <http://dev4-afssaps-marche2017.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> Consulté le 14/05/2021.
- (234) : Benzodiazépine et Alzheimer : le risque augmente avec la durée de l'exposition | Salle de presse | Inserm [En ligne] Disponible sur : <https://presse.inserm.fr/benzodiazepine-et-alzheimer-le-risque-augmente-avec-la-duree-de-lexposition/15346/> Consulté le 15/05/2021.
- (235) : Gray S.L., Dublin S., Yu O., et al. (2016). Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline : prospective population based study. *BMJ*. 352:i90. doi: 10.1136/bmj.i90.
- (236) : Tannenbaum C., Martin P., Tamblyn R. et al. (2014). Reduction of Inappropriate Benzodiazepine Prescriptions Among Older Adults Through Direct Patient Education The EMPOWER Cluster Randomized Trial. *JAMA Intern Med*. 174(6):890-8. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.949
- (237) : Gray S.L., Anderson M.L., Dublin S. et al. (2015). Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia A Prospective Cohort Study. 175(3):401-7. doi: 10.1001/jamainternmed.2014.7663.
- (238) : Weigand A.J., Bondi M.W., Thomas K.R., et al. (2020). Association of anticholinergic medications and AD biomarkers with incidence of MCI among cognitively normal older adults. *Neurology*. 95(16):e2295-e2304. doi: 10.1212/WNL.0000000000010643.
- (239) : Desnoyer A., Guignard B., Lang P.O., et al. (2016). Potentially inappropriate medications in geriatrics : Which tools to detect them ? 45(11):957-970. doi: 10.1016/j.lpm.2016.06.033.
- (240) : Amieva H., Ouvrard C., Giulioli C., et al. (2015). Self-Reported Hearing Loss, hearing Aids, and Cognitive Decline in Elderly Adults : A 25-Year Study. *J Am Geriatr Soc*. 63(10):2099-104. doi: 10.1111/jgs.13649.
- (241) : Chen S.P., Bhattacharya J., Pershing S. (2017). Association of Vision Loss With Cognition in Older Adults. *JAMA Ophthalmol*. 135(9):963-970. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.2838.

- (242) : Davidson J.G.S., Guthrie D.M. (2019). Older Adults With a Combination of Vision and Hearing Impairment Experience Higher Rates of Cognitive Impairment, Functional Dependence, and Worse Outcomes Across a Set of Quality Indicators. *J Aging Health*. 31(1):85-108. doi: 10.1177/0898264317723407.
- (243) : Paik J.S., Ha M., Jung Y.H., Kim G.H., et al. (2020). Low vision and the risk of dementia : a nationwide population-based cohort study. *Scientific Reports*. Article number: 9109
- (244) : Leroi I., Simkin Z., Hooper E., et al. (2019). Impact of an intervention to support hearing and vision in dementia : The SENSE-Cog Field Trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 35(4):348-357. doi: 10.1002/gps.5231.
- (245) : Leroi I., Constantinidou F., Langenbahn D., et al. (2020). Hearing and Vision Impairment in People With Dementia : A Guide for Clinicians. *Physical Medicine and Rehabilitation*.
- (246) : Mez J. (2017). Clinicopathological Evaluation of Chronic Traumatic Encephalopathy in Players of American Football. *JAMA*. 318(4):360-370. doi: 10.1001/jama.2017.8334.
- (247) : Fann J.R., Ribe A.R., Pedersen H.S., et al. (2018). Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark : a population -based observational cohort study. *Lancet Psychiatry*. 5(5):424-431. doi: 10.1016/S2215-0366(18)30065-8.
- (248) : Evitez les situations stressantes... | France Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/evitez-situations-stressantes/> Consulté le 15/05/2021.
- (249) : Becker E., Rios C.L.O., Lahmann C., et al. (2018). Anxiety as risk factor of Alzheimer's disease and vascular dementia. *Br J Psychiatry*. 213(5):654-660. doi: 10.1192/bjp.2018.173.
- (250) : Explorer le cerveau pour comprendre le lien entre troubles du sommeil et maladie d'Alzheimer | Salle de presse | Inserm [En ligne] Disponible sur : https://presse.inserm.fr/explorer-le-cerveau-pour-comprendre-le-lien-entre-troubles-du-sommeil-et-maladie-dalzheimer/38684/#_ftn2 Consulté le 16/05/2021.
- (251) : Lloret M-A., Cervera-Ferri A., Nepomuceno M., et al. (2020). Is sleep disruption a cause or consequence of Alzheimer's disease ? Reviewing its possible role as a biomaker. *Int J Mol Sci*. 21(3):1168. doi: 10.3390/ijms21031168.
- (252) : Liguori., Placidi F., Izzi F., et al. (2020). Sleep dysregulation, memory impairment, and CSF biomarkers during different levels of neurocognitive functioning in Alzheimer's disease course. *Alzheimers Res Ther*. 12(1):5. doi: 10.1186/s13195-019-0571-3.
- (253) : Zhu X., Zhao Y. (2018). Sleep-disordered breathing and the risk of cognitive decline : a meta-analysis of 19940 participants. *Sleep Breath*. 22(1):165-173. doi: 10.1007/s11325-017-1562-x.
- (254) : Itzhaki R.F., Lathe R., Balin B.J. et al. (2016). Microbes and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 51(4):979-84. doi: 10.3233/JAD-160152.
- (255) : Harris S.A., Harris E.A. (2015). Herpes Simplex Virus Type 1 and Other Pathogens are Key Causative Factors in Sporadic Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*. 48(2):319-53. doi: 10.3233/JAD-142853.

- (256) : Linard M., Letenneur L., Garrigue I., et al. (2020). Interaction between APOE4 and herpes simplex virus type 1 in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 16(1):200-208. doi: 10.1002/alz.12008.
- (257) : Maladie d'Alzheimer : le virus de l'herpès sous surveillance [En ligne] Disponible sur : <https://www.frm.org/nos-publications/actualites/herpes-alzheimer> Consulté le 17/05/2021.
- (258) : Killin L.O., Starr J.M., Shiue I.J., et al. (2016). Environmental risk factors for dementia : a systematic review. *BMC Geriatr.* 16(1):175. doi: 10.1186/s12877-016-0342-y.
- (259) : Flaten T.P. (2001). Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Res Bull.* 55(2):187-96. doi: 10.1016/s0361-9230(01)00459-2.
- (260) : Luchsinger J.A., Reitz C., Honig L.S. et al. (2005). Aggregation of vascular risk factors and risk of incident Alzheimer disease. *Neurology.* 65(4):545-51. doi: 10.1212/01.wnl.0000172914.08967.dc.
- (261) : Scarmeas N., Luchsinger J.A., Schupf N. et al. (2009). Physical activity, diet, and risk of Alzheimer disease. *JAMA.* 302(6):627-37. doi: 10.1001/jama.2009.1144.
- (262) : Santé / Prévention - Définition du concept de « Prévention en Santé Publique » | AP-HM [En ligne] Disponible sur : <http://fr.ap-hm.fr/sante-prevention/definition-concept> Consulté le 17/05/2021.
- (263) : Bourdillon F., Brucker G., Tabuteau D. – Traité de Santé Publique – Edition Médecine -Sciences Flammarion - chapitre 15 – Prévention et promotion de la santé.
- (264) : Rapport Flajolet – Annexe1 La prévention : définitions et comparaisons - 5Flajolet_Annexe1_Vfinale - annexes.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/annexes.pdf> Consulté le 17/05/2021.
- (265) : Principaux repères de l'OMS sur la démence [En ligne] Disponible sur : <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia> Consulté le 18/05/2021.
- (266) : oms-plan-mondial-démence-infographie-2017.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/oms-plan-mondial-démence-infographie-2017.pdf?ua=1 Consulté le 18/05/2021.
- (267) : Projet de plan mondial d'action de santé publique contre la démence – Rapport du Directeur général- 2017. [En ligne] Disponible sur : https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA70/A70_28-fr.pdf Consulté le 18/05/2021.
- (268) : From plan to impact IV – *Progress towards targets of the WHO Global action plan on dementia* [En ligne] Disponible sur : <https://www.alzint.org/resource/from-plan-to-impact-iv/> Consulté le 27/05/2021.
- (269) : From plan to impact III – *Maintaining dementia as a priority in unprecedented times* [En ligne] Disponible sur : <https://www.alzint.org/resource/from-plan-to-impact-iii/> Consulté le 18/05/2021.
- (270) : Case study Japan - From plan to impact III. p 13. [Document] : from-plan-to-impact-2020.pdf
- (271) : From plan to impact II – *The urgent need for action.* [En ligne] Disponible sur : <https://www.alzint.org/resource/from-plan-to-impact-ii/> Consulté le 18/05/2021.

(272) : Case study Republic of Korea - From plan to impact III. p 20. [Document] : from-plan-to-impact-2019.pdf

(273) : Healthy Brain Initiative, State and Local Public Health Partnerships to Address Dementia: The 2018-2023 Road Map - 2018-2023-Road-Map-508.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.cdc.gov/aging/pdf/2018-2023-Road-Map-508.pdf> Consulté le 18/05/2021.

(274) : Case study Chile - From plan to impact III. p 19. [Document] : from-plan-to-impact-2019.pdf

(275) : NICE -impact-dementia.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/Media/Default/About/what-we-do/Into-practice/measuring-uptake/dementia-impact-report/nice-impact-dementia.pdf> Consulté le 23/05/2021.

(276) : Case study Iceland - From plan to impact III. p 20. [Document] : from-plan-to-impact-2020.pdf

(277) : Chapter 3 – Dementia risk reduction- From plan to impact III. p 31. [Document] : from-plan-to-impact-2020.pdf

(278) : Anstey K.J., Ee N., Eramudugolla R., et al. (2019). A Systematic Review of Meta-Analyses that Evaluate Risk Factors for Dementia to Evaluate the Quantity, Quality, and Global Representativeness of Evidence. *Journal of Alzheimer's disease*. 70(s1):S165-S186. doi: 10.3233/JAD-190181.

(279) : Prince M., Wimo A., Guerchet M., et al. (2015). World Alzheimer Report 2015 – The Global Impact of Dementia : An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. [En ligne] Disponible sur : <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> Consulté le 23/05/2021.

(280) : Scotland - From plan to impact IV. p 36. [Document] : from-plan-to-Impact- IV.pdf

(281) : Brain Health Scotland. [En ligne] Disponible sur : <https://www.brainhealth.scot/> Consulté le 23/05/2021.

(282) : Alzheimer Scotland. <https://www.alzscot.org/> Consulté le 23/05/2021.

(283) : USA - From plan to impact IV. p 37. [Document] : from-plan-to-Impact- IV.pdf

(284) : Indonesia - From plan to impact IV. p 38. [Document] : from-plan-to-Impact- IV.pdf

(285) : Maladie d'Alzheimer et autres démences [En ligne] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences/notre-action/#tabs> Consulté le 23/05/2021.

(286) : La Banque nationale Alzheimer, un outil pour la surveillance épidémiologique des démences en France ? [En ligne] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives/maladie-d-alzheimer-et-autres-demences/documents/rapport-synthese/la-banque-nationale-alzheimer-un-outil-pour-la-surveillance-epidemiologique-des-demences-en-france> Consulté le 23/05/2021.

(287) : Pourbienvieillir.fr [En ligne] Disponible sur : <https://www.pourbienvieillir.fr/> Consulté le 23/05/2021.

- (288) : Grand âge : repenser la prévention pour retarder l'entrée en dépendance placedelasante.mutualite.fr [En ligne] Disponible sur : <https://placedelasante.mutualite.fr/prevenir-le-grand-age-cest-quoi/> Consulté le 25/05/2021.
- (289) : Les ateliers de prévention - L'Assurance retraite [En ligne] Disponible sur : <https://www.lassuranceretraite.fr/portail-info/home/retraite/bien-vieillir-aides-conseils/vie-retraite/vieillir-atelier-prevention.html> Consulté le 26/05/2021.
- (290) : MSA - Bien vivre sa retraite [En ligne] Disponible sur : <https://www.msa.fr/lfy/retraite/bien-vivre> Consulté le 26/05/2021.
- (291) : PEPS Eurêka | Défi autonomie seniors [En ligne] Disponible sur : <https://www.defi-autonomie-seniors.fr/les-actions/ateliers-thematiques/muscler-vos-neurones/peps-eureka/> Consulté le 26/05/2021.
- (292) : MSA - Les Instants Santé [En ligne] Disponible sur : <https://www.msa.fr/lfy/sante/instants-sante> Consulté le 26/05/2021.
- (293) : Défi autonomie seniors | Bien vieillir en Hauts de France [En ligne] Disponible sur : <https://www.defi-autonomie-seniors.fr/> Consulté le 26/05/2021.
- (294) : MONALISA [En ligne] Disponible sur : <https://www.monalisa-asso.fr/> Consulté le 26/05/2021.
- (295) : Gestions-Hospitalières-corner-prévention-1.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://www.acteursdelaprevention.com/wp-content/uploads/2020/11/Gestions-Hospitalie%CC%80res-corner-pre%CC%81vention-1.pdf> Consulté le 26/05/2021.
- (296) : Diplôme universitaire Chargé de prévention en santé : webinar de présentation - Groupe Pasteur Mutualité [En ligne] Disponible sur : <https://www.groupepasteurmutualite.fr/actualites/diplome-univeristaire-charge-de-prevention-en-sante-webinar-de-presentacion/> Consulté le 26/05/2021.
- (297) : La Fondation Ramsay Santé s'associe à la Faculté de Médecine et des Sciences de la Santé de Brest pour la création d'un Diplôme d'Université dédié à la prévention en santé - Espace presse | Ramsay Santé [En ligne] Disponible sur : <https://presse.ramsayqds.fr/communiqu/204824/La-Fondation-Ramsay-Sante-s-associe-a-Faculte-de-Medecine-Sciences-de-Sante-de-Brest-pour-creation-d-Diplome-d-Universite-dedie-a-prevention-en-sante?cm=1> Consulté le 26/05/2021.
- (298) : Qu'est-ce que Le CMRR ? – INCR Institut des Neurosciences Cliniques de Rennes [En ligne] Disponible sur : <https://www.incr.fr/le-cmrr/>
- (299) : Réseau des consultations mémoire des Hauts de France [En ligne] Disponible sur : https://centre-memoire.chru-lille.fr/consult_hdf/1139147.html Consulté le 26/05/2021.
- (300) : PLAN ALZHEIMER - 1synthese.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/1synthese.pdf> Consulté le 27/05/2021.
- (301) : Le plan contre les maladies neuro-dégénératives 2014-2019 | Gouvernement.fr [En ligne] Disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/action/le-plan-contre-les-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019> Consulté le 27/05/2021.
- (302) : pmnd-rapport-evaluation.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/pmnd-rapport-evaluation.pdf> Consulté le 27/05/2021.

- (303) : plan_pmnd_version_longue.pdf [En ligne] Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_pmnd_version_longue.pdf Consulté le 11/11/2021.
- (304) : Livingston G., Huntley J., Sommerland A., et al.(2020). Dementia prevention, intervention, and care : 2020 report of the *Lancet* Commission. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6).
- (305) : Larsson S.C., Traylor M., Malik R., et al. (2017). Modifiable pathways in Alzheimer's disease : Mendelian randomisation analysis. *BJM*. 359:j5375. doi: 10.1136/bmj.j5375.
- (306) : Kremen W.S., Beck A., Elman J.A., et al. (2019). Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci*. 116(6):2021-2026. doi: 10.1073/pnas.1811537116.
- (307) : Chan D., Shafto M., Kievit R., et al. (2018). Lifestyle activities in mid-life contribute to cognitive reserve in late-life, independent of education, occupation, and late-life activities. *Neurobiol Aging*. 70:180-183. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.012.
- (308) : Kajitani S., Sakata K., Mckenzie C., et al. (2017). Occupation, retirement and cognitive functioning. *Ageing Soc*. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0144686X16000465>
- (309) : Xue B., Cadar D., Fleischmann M., et al. (2017). Effect of retirement on cognitive function : the Whitehall II cohort study. *Eur J Epidemiol*. 33(10):989-1001. doi: 10.1007/s10654-017-0347-7.
- (310) : Gavelin H.M., Lampit A., Hallock H., et al. (2020). Cognition-oriented treatments for older adults : a systematic overview of systematic reviews. *Neuropsychol Rev*. 30(2):167-193. doi: 10.1007/s11065-020-09434-8.
- (311) : Butler M., McCreedy E., Nelson V.A., et al. (2018). Does cognitive training prevent cognitive decline ? : A systematic review. *Ann Intern Med*. 168(1):63-68. doi: 10.7326/M17-1531.
- (312) : Maharani A., Dawes P., Nazroo J., et al. (2018). Longitudinal relationship between hearing aid use and cognitive function in older americans. *J Am Geriatr Soc*. 66(6):1130-1136. doi: 10.1111/jgs.15363.
- (313) : Nordstrom A., Nordstrom P. (2018). Traumatic brain injury and the risk of dementia diagnosis : a nationwide cohort study. *PLoS Med*. 15(1):e1002496. doi: 10.1371/journal.pmed.1002496.
- (314) : Peters R., Warwick J., Anstey K.J., et al. (2019). Blood pressure and dementia : what the SPRINT-MIND trial adds and what we still need to know. *Neurology*. 92(21):1017-1018. doi: 10.1212/WNL.00000000000007543.
- (315) : Peters R., Yasar S., Anderson C.S., et al. (2020). Investigation of antihypertensive class, dementia, and cognitive decline : a meta-analysis. *Neurology*. 94(3):e267-e281. doi: 10.1212/WNL.00000000000008732.
- (316) : Rehm J., Hasan O.S.M., Black S.E., et al. (2019). Alcohol use and dementia : a systematic scoping review. *Alzheimers Res Ther*. 11(1):1. doi: 10.1186/s13195-018-0453-0.
- (317) : Sabia S., Fayosse A., Dumurgier J., et al.(2018). Alcohol consumption and risk of dementia. 23 year follow-up of Whitehall II cohort study. *BJM*. 362.

- (318) : Koch M., Fitzpatrick A.L., Rapp S.R., et al. (2019). Alcohol consumption and risk of dementia and cognitive decline among older adults with or without mild cognitive impairment. *JAMA Netw Open*. 2(9):e1910319. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.10319.
- (319) : Albanese E., Launer L.J., Egger M., et al. (2017). Body mass index in midlife and dementia : systematic review and meta-regression analysis of 589649 men and women followed in longitudinal studies. *Alzheimers Dement*. 8:165-178. doi: 10.1016/j.dadm.2017.05.007.
- (320) : Choi D., Choi S., Park S.M. (2018). Effect of smoking cessation on the risk of dementia : a longitudinal study. *Ann Clin Transl Neurol*. 5(10):1192-1199. doi: 10.1002/acn3.633
- (321) : Pan X., Luo Y., Roberts A.R., et al. (2018). Secondhand smoke and women's cognitive function in China. *Am J Epidemiol*. 187(5):911-918. doi: 10.1093/aje/kwx377.
- (322) : Zotcheva E., Bergh S., Selbaek G., et al. (2018). Midlife physical activity, psychological distress, and dementia risk : the HUNT study. *J Alzheimers Dis*. 66(2):825-833. doi: 10.3233/JAD-180768.
- (323) : Almeida O.P., Hankey G.J., Yeap B.B., et al. (2017). Depression as a modifiable factor to decrease the risk of dementia. *Trans Psychiatry*. 7(5):e1117. doi: 10.1038/tp.2017.90.
- (324) : Bartels C., Wagner M., Wolfsgruber S., et al. (2018). Impact of SSRI therapy on risk of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's dementia in individuals with previous depression. *Am J Psychiatry*. 175(3):232-241. doi: 10.1176/appi.ajp.2017.17040404.
- (325) : Sommerlad A., Ruegger J., Singh-Manoux A., et al. (2018). Marriage and risk of dementia : systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 89(3):231-238. doi: 10.1136/jnnp-2017-316274.
- (326) : Saito T., Murata C., Saito M., et al. (2018). Influence of social relationship domains and their combinations on incident dementia : a prospective cohort study. *J Epidemiol Community Health*. 72(1):7-12. doi: 10.1136/jech-2017-209811.
- (327) : Livingston G., Sommerland A., Orgeta V., et al. (2017). Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet*. 390(10113):2673-2734. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6.
- (328) : Hersi M., Irvine B., Gomes J., et al. (2017). Risk factors associated with the onset and progression of Alzheimer's disease : a systematic review of the evidence. *Neurotoxicology*. 61:143-187. doi: 10.1016/j.neuro.2017.03.006.
- (329) : Horder H., Johansson L., Guo X., et al. (2018). Midlife cardiovascular fitness and dementia : A 44-year longitudinal population study in women. *Neurology*. 90(15):e1298-e1305. doi: 10.1212/WNL.0000000000005290.
- (330) : Kivimaki M., Singh-Manoux A., Pentti J., et al. (2019). Physical inactivity, cardiometabolic disease, and risk of dementia : an individual-participant meta-analysis. *BMJ*. 365.

- (331) : Power M.C., Adar S.D., Yanosky J.D., et al. (2016). Exposure to air pollution as a potential contributor to cognitive function, cognitive decline, brain imaging, and dementia : A systematic review of epidemiologic research. *Neurotoxicology*.56:235-253. doi: 10.1016/j.neuro.2016.06.004.
- (332) : Peters R., Ee N., Peters J., et al. (2019). Air pollution and dementia : a systematic review. *J Alzheimers Dis*. 70(s1):S145-S163. doi: 10.3233/JAD-180631.
- (333) : McMillan J.M., Mele B.S., Hogan D.B., et al. (2018). Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk : systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 6(1):e000563. doi: 10.1136/bmjdr-2018-000563.
- (334) : D’Cunha N.M., Georgousopoulou E.N., Dadigamuwage L., et al. (2018). Effect of long-term nutraceutical and dietary supplement use on cognition in the elderly : a 10-year systematic review of randomised controlled trials. *Br J Nutr*. 119(3):280-298. doi: 10.1017/S0007114517003452.
- (335) : Rutjes A.W., Denton D.A., Di Nisio M., et al. (2018). Vitamin and mineral supplementation for maintaining cognitive function in cognitively healthy people in mid and late life. *Cochrane Database Syst Rev*.12(12):CD011906. doi: 10.1002/14651858.CD011906.pub2.
- (336) : Pistollaton F., Iglesias R.C., Ruiz R., et al. (2018). Nutritional patterns associated with the maintenance of neurocognitive functions and the risk of dementia and Alzheimer’s disease : a focus on human studies. *Pharmacol Res*. 131:32-43. doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.012.
- (337) : Spira A.P., Gamaldo A.A., An Y., et al. (2013). Self-reported sleep and β -amyloid deposition in community-dwelling older adults. *JAMA Neurol*. 70(12):1537-43. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4258.
- (338) : Sindi S., Kareholt I., Johansson L., et al. (2018). Sleep disturbances and dementia risk : A multicenter study. *Alzheimers Dement*. 14(10):1235-1242. doi: 10.1016/j.jalz.2018.05.012.
- (339) : Shi L., Chen S.J., Ma M.Y., et al. (2018). Sleep disturbances increase the risk of dementia: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 40:4-16. doi: 10.1016/j.smr.2017.06.010.
- (340) : Bronskill S.E., Campitelli M.A., Laboni A., et al. (2018). Low-dose trazodone, benzodiazepines, and fall-related injuries in nursing homes : a matched-cohort study. *J Am Geriatr Soc*. 66(10):1963-1971. doi: 10.1111/jgs.15519.
- (341) : Andrieu S., Guyonnet S., Coley N., et al. (2017). Effect of long-term omega 3 polyunsaturated fatty acid supplementation with or without multidomain intervention on cognitive function in elderly adults with memory complaints (MAPT) : a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 16(5):377-389. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30040-6.
- (342) : Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., et al. (2015). A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER) : a randomised controlled trial. *Lancet*. 385(9984):2255-63. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60461-5.
- (343) : Richard E., Moll Van Charante E.P., Hoevenaer-Blom M., et al. (2019). Healthy ageing through internet counselling in the elderly (HATICE) : a multinational, randomised controlled trial. *Lancet*.

- (344) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi - Cerveau : Un organe à utiliser – pp 37-63.
- (345) : GRANDJEAN Sophie. Thèse d'exercice 2018.pdf [En ligne] Disponible sur : <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01841065/document> Consulté le 27/05/2021.
- (346) : Tout savoir sur la presbycousie [En ligne] Disponible sur : <https://www.elixir-audition.fr/audition/tout-savoir-sur-la-presbycousie/> Consulté le 27/05/2021.
- (347) : Molinier C.E., Fraysse B. Presbycousie | La Revue du Praticien [En ligne] Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/presbycousie> Consulté le 27/05/2021.
- (348) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Un cerveau sain dans un corps sain – pp 179-183.
- (349) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Cerveau : Attention fragile – pp 70-75.
- (350) : Prévention du Traumatisme Crânien - AFTC Gironde - Site officiel [En ligne] Disponible sur : <https://aftc-gironde.org/site/preventions/prevention-du-traumatisme-cranien/> Consulté le 27/05/2021.
- (351) : Dépliant – Traumatismes crâniens légers – information destinée au médecin généraliste.pdf [En ligne] Disponible sur : <http://www.france-traumatisme-cranien.fr/upload/ga-na-ralistes.pdf> Consulté le 27/05/2021.
- (352) : Traumatisme crânien - Quelle prévention ? - Fiches santé et conseils médicaux [En ligne] Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/sante/maladie/traumatisme-cranien/quelle-prevention> Consulté le 27/05/2021.
- (353) : Cespharm - Traiter l'hypertension artérielle pour prévenir les démences [En ligne] Disponible sur : <http://www.cespharm.fr/Prevention-sante/Actualites/Archives/Traiter-l-hypertension-arterielle-pour-prevenir-les-demences> Consulté le 27/05/2021.
- (354) : Haute Autorité de Santé - Prise en charge de l'hypertension artérielle de l'adulte [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2059286/fr/prise-en-charge-de-l-hypertension-arterielle-de-l-adulte Consulté le 28/05/2021.
- (355) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Un cerveau sain dans un corps sain – pp 148-150.
- (356) : Fayol A., Boutouyrie P. Diagnostic et traitement de l'hypertension artérielle : normes et divergences internationales | La Revue du Praticien [En ligne] Disponible sur : <https://www.larevuedupraticien.fr/article/diagnostic-et-traitement-de-lhypertension-arterielle-normes-et-divergences-internationales> Consulté le 27/05/2021.
- (357) : L'alcool : limiter sa consommation | Manger Bouger [En ligne] Disponible sur : <https://www.mangerbouger.fr/Les-recommandations/Reduire/L-alcool> Consulté le 28/05/2021.
- (358) : Evaluer sa consommation d'alcool : Consommation d'alcool à risque - Alcool Info Service [En ligne] Disponible sur : <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/consequences-alcool/consommation-a-risque> Consulté le 28/05/2021.
- (359) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Un cerveau sain dans un corps sain – pp 156-164.

- (360) : 4 août 2011 - reco2 clics_obesite_adulte_premiers_recours.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-10/reco2 clics_obesite_adulte_premiers_recours.pdf Consulté le 28/05/2021.
- (361) : Surpoids, obésité modérée et IMC | Centre de l'obésité et surpoids à Grenoble [En ligne] Disponible sur : <https://centre-obesite-surpoids-grenoble.com/surpoids-obesite-moderee> Consulté le 28/05/2021.
- (362) : Les bénéfices immédiats de l'arrêt du tabac - FFC [En ligne] Disponible sur : <https://fedecardio.org/je-m-informe/les-benefices-immmediats-de-l-arret-du-tabac/> Consulté le 28/05/2021.
- (363) : Bienvenue dans une vie sans tabac [En ligne] Disponible sur : <https://www.tabac-info-service.fr/> Consulté le 28/05/2021.
- (364) : Dispositif d'accompagnement à l'arrêt du tabac - Ministère des Solidarités et de la Santé [En ligne] Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/article/dispositif-d-accompagnement-a-l-arret-du-tabac> Consulté le 28/05/2021.
- (365) : Haute Autorité de Santé - Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_1718021/fr/arret-de-la-consommation-de-tabac-du-depistage-individuel-au-maintien-de-l-abstinence-en-premier-recours Consulté le 28/05/2021.
- (366) : Traitement des troubles dépressifs | ameli.fr | Assuré [En ligne] Disponible sur : <https://www.ameli.fr/lille-douai/assure/sante/themes/depression-troubles-depressifs/traitement> Consulté le 28/05/2021.
- (367) : Comment soigne-t-on la dépression ? – VIDAL [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/depression-adulte/traitements.html> Consulté le 28/05/2021.
- (368) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Notre humeur et la vie en société – pp 227-231.
- (369) : Nutrition et activité physique – Santé Publique France [En ligne] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique> Consulté le 28/05/2021.
- (370) : Bouger plus | Manger Bouger [En ligne] Disponible sur : <https://www.mangerbouger.fr/Bouger-plus> Consulté le 28/05/2021.
- (371) : air et santé : réduire les risques – Santé publique France [En ligne] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/pollution-et-sante/air/articles/pollution-atmospherique-que-peut-on-faire-pour-reduire-les-risques> Consulté le 28/05/2021.
- (372) : Politiques publiques pour réduire la pollution de l'air | Ministère de la Transition écologique [En ligne] Disponible sur : <https://www.ecologie.gouv.fr/politiques-publiques-reduire-pollution-lair> Consulté le 28/05/2021.
- (373) : Comment lutter contre la pollution de l'air ? - Atmo Réunion [En ligne] Disponible sur : <https://atmo-reunion.net/Comment-lutter-contre-la-pollution> Consulté le 28/05/2021.

- (374) : Recommandations Diabète de type 2 : prise en charge initiale – VIDAL [En ligne] Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/diabete-de-type-2-prise-en-charge-initiale-1440.html#prise-en-charge> Consulté le 30/05/2021.
- (375) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Un cerveau sain dans un corps sain – pp 154-156.
- (376) : diaporama_rbp_strat_medic_controle_glyce_diabete_t2.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-04/diaporama_rbp_strat_medic_controle_glyce_diabete_t2.pdf Consulté le 30/05/2021.
- (377) : 10IRP04_reco_Diabete_type_2 - 10irp04_reco_diabete_type_2.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-02/10irp04_reco_diabete_type_2.pdf Consulté le 30/05/2021.
- (378) : OMS/Europe | Nutrition - Favoriser une alimentation plus saine et plus durable – ce que le régime méditerranéen et le nouveau régime nordique ont à nous offrir [En ligne] Disponible sur : <https://www.euro.who.int/fr/health-topics/disease-prevention/nutrition/news/news/2018/5/fostering-healthier-and-more-sustainable-diets-learning-from-the-mediterranean-and-new-nordic-experience> Consulté le 30/05/2021.
- (379) : Les bienfaits du régime méditerranéen sur la santé | PiLeJe [En ligne] Disponible sur : <https://www.pileje.fr/revue-sante/regime-mediterraneen> Consulté le 30/05/2021.
- (380) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Un cerveau sain dans un corps sain – pp 112-123.
- (381) : Prévenir Alzheimer en mangeant sain et équilibré- Fondation Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/alzheimer-la-prevention-dans-votre-assiette/> Consulté le 30/05/2021.
- (382) : Le régime MIND : principes, coût, avantages, inconvénients [En ligne] Disponible sur : <https://www.doctissimo.fr/nutrition/sante-dans-l-assiette/alimentation-et-cerveau/regime-mind-cerveau-alzheimer> Consulté le 30/05/2021.
- (383) : Dufour A., Gruman R., Garnier C. Le régime MIND, le meilleur régime du monde pour le cerveau. (2017) – Editions Leduc.
- (384) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Un cerveau sain dans un corps sain – pp 123-135.
- (385) : Utilité clinique du dosage de la vitamine D - Note de cadrage [En ligne] Disponible sur : https://www.has-sante.fr/plugins/ModuleXitiKLEE/types/FileDocument/doXiti.jsp?id=c_1358488 Consulté le 30/05/2021.
- (386) : Feart C., Helmer C., Merle B., et al. (2017). Associations of lower vitamin D concentrations with cognitive decline and long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in older adults. *Alzheimers Dement.* 13(11):1207-1216. doi: 10.1016/j.jalz.2017.03.003.
- (387) : Xavier Gruffat - 5 aliments pour prévenir Alzheimer | Creapharma [En ligne] Disponible sur : <https://www.creapharma.ch/news/5-aliments-pour-pevenir-alzheimer.htm> Consulté le 31/05/2021.
- (388) : Smith A.D., Refsum H. (2016). Homocystéine, B vitamins, and cognitive impairment. *Annu Rev Nutr.* 36:211-39. doi: 10.1146/annurev-nutr-071715-050947.

- (389) : Amen D.G., Harris W.S., Kidd P.M., et al. (2017). Quantitative erythrocyte omega-3 EPA plus DHA levels are related to higher regional cerebral blood flow on brain SPECT. *J Alzheimers Dis.* 58(4):1189-1199. doi: 10.3233/JAD-170281.
- (390) : Small G.W., Siddarth P., Li Z., et al. (2018). Memory and brain amyloid and Tau effects of a bioavailable form of curcumin in Non-demented adults : a double-blind, placebo-controlled 18-month trial. *Am J Geriatr Psychiatry.* 26(3):266-277. doi: 10.1016/j.jagp.2017.10.010.
- (391) : Mazzanti G., Di Giacomo S. (2016). Curcumin and resveratrol in the management of cognitive disorders : What is the clinical evidence ? *Molecules.* 21(9):1243. doi: 10.3390/molecules21091243.
- (392) : Feng Y., Wang X. (2012). Antioxidant therapies for Alzheimer's disease. *Oxid Med Cell Longev.* 2012:472932. doi: 10.1155/2012/472932.
- (393) : Kryscio R.J., Abner E.L., Caban-Holt A., et al. (2017). Association of antioxidant supplement use and dementia in the prevention of Alzheimer's disease by vitamin E and selenium trial. (PREADViSE). *JAMA Neurol.* 74(5):567-573. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.5778.
- (394) : Laurent C., Eddarkaoui S., Derisbourg M., et al. (2014). Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiol Aging.* 35(9):2079-90. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027.
- (395) : Carman A.J., Dacks P.A., Lane R.F., et al. (2014). Current evidence for the use of coffee and caffeine to prevent age-related cognitive decline and Alzheimer's disease. *J Nutr Health Aging.* 18(4):383-92. doi: 10.1007/s12603-014-0021-7.
- (396) : Alzheimer : corriger sa vue pourrait réduire le risque de moitié [En ligne] Disponible sur : <https://www.pourquoidocteur.fr/Articles/Question-d-actu/34874-Alzheimer-corriger-vue-pourrait-reduire-risque-moitie> Consulté le 12/11/2021.
- (397) : Prendre soin de ses yeux : découvrez tous nos conseils [En ligne] Disponible sur : <https://www.institut-laser-vision.paris/sante-des-yeux/comment-prendre-soin-de-ses-yeux-au-quotidien/> Consulté le 12/11/2021.
- (398) : conseils bonne vision de l'œil pharmacien - [En ligne] Disponible sur : <https://www.pharmaciedumartinet.fr/article/sante-visuelle-avez-loeil-51129/pharmacie> Consulté le 12/11/2021.
- (399) : TCC : Hygiène du sommeil [En ligne] Disponible sur : <http://www.bichat-larib.com/sommeil.index.php?page=hygiene> Consulté le 30/05/2021.
- (400) : Philippe Amouyel – Le Guide Anti-Alzheimer (2018) – Editions Le cherche midi – Cerveau : Attention fragile – pp 96-106.
- (401) : Lin P.J., Yang Z., Fillit H.M., et al. (2014). Unintended benefits : the potential economic impact of addressing risk factors to prevent Alzheimer's disease. *Health Aff (Millwood).* 33(4):547-54. doi: 10.1377/hlthaff.2013.1276.
- (402) : Barton P., Andronis L., Briggs A., et al. (2011). Effectiveness and cost effectiveness of cardiovascular disease prevention in whole populations : modelling study. *BMJ.* 343:d4044. doi: 10.1136/bmj.d4044.

- (403) : 2015_09_28 Rapport FMA coût MA.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/sites/default/files/2015_09_28_rapport_fma_cout_ma.pdf Consulté le 30/05/2021.
- (404) : Nutri-Score [En ligne] Disponible sur : <https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/nutrition-et-activite-physique/articles/nutri-score> Consulté le 02/06/2021.
- (405) : plan_national_de_sante_publique__psnp.pdf [En ligne] Disponible sur : https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/plan_national_de_sante_publique_psn.pdf Consulté le 02/06/2021.
- (406) : Le programme ETP, “Vivre avec la maladie” | France Alzheimer [En ligne] Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/nos-actions-nos-missions/actions-adaptees-personnes-malades/programme-etp-vivre-maladie/> Consulté le 02/06/2021.
- (407) : Le Moniteur des Pharmacies du 4 Septembre 2021. Cahier 1 n° 3381. pp 36-38 [Document].
- (408) : INESSS_GUO_Alzheimer.pdf [En ligne] Disponible sur : https://www.inesss.gc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Webinaires/Octobre_2015/INESSS_GUO_Alzheimer.pdf Consulté le 02/06/2021.
- (409) : Jean-Marc Taymans. Cours Prise en charge pharmaceutique du patient à l’officine Troubles de mémoire et syndrome confusionnel 2019. (Faculté de Pharmacie de Lille).
- (410) : ICOPE MONITOR, une application pour prévenir le déclin des fonctions chez les personnes âgées - Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse [En ligne] Disponible sur : <https://www.chu-toulouse.fr/icope-monitor-une-application-pour-prevenir-le> Consulté le 10/12/2021.

SERMENT DE GALIEN



En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité. En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;
- De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;
- De coopérer avec les autres professionnels de santé.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date :

Signature de l'étudiant(e) et du Président du jury



Version validée par la conférence des Doyens des Facultés de Pharmacie le 7 février 2018

DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE – THESE D'EXERCICE

Nom et Prénom de l'étudiant : ALEXANDRE D'ÉLIE INE : 099.705.1082.B

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 10 / 12 / 2021 à 18 h. 15 Amphithéâtre ou salle : Curie

Engagement de l'étudiant - Charte de non-plagiat

J'atteste sur l'honneur que tout contenu qui n'est pas explicitement présenté comme une citation est un contenu personnel et original.

Signature de l'étudiant :



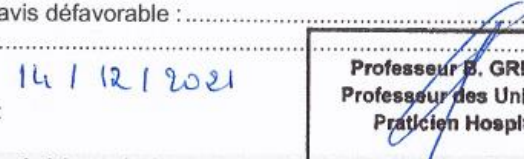
Avis du directeur de thèse

Nom : GRESSIER

Prénom : Bernard

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 14/12/2021
Signature: 

**Professeur B. GRESSIER
Professeur des Universités
Praticien Hospitalier**



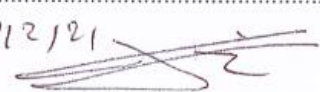
Avis du président du jury

Nom : DINE

Prénom : Thierry

- Favorable
 Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 14/12/2021
Signature: 

Décision du Doyen

- Favorable
 Défavorable

Le 17/12/2021

Le Doyen


D. ALLORGE



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
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
Année Universitaire 2021/2022

Nom : ALEXANDRE

Prénom : Joëlle

Titre de la thèse :

**Prévention de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA)
au moyen d'actions sur les facteurs de risques modifiables.**

Mots-clés : Prévention, maladie d'Alzheimer, facteurs de risque modifiables, facteurs protecteurs, santé publique.

Résumé : On ne dispose toujours pas de traitement curatif spécifique efficace de la maladie d'Alzheimer, qui reste la démence la plus courante et une menace face à l'augmentation de l'espérance de vie. De plus, les nouvelles thérapeutiques contre la maladie d'Alzheimer autorisées outre-Atlantique, par la FDA en 2021, rapportent des résultats controversés en terme de rapport bénéfices/risques; et les autorisations en France et en Europe ne sont pas encore adoptées.

Pour pallier cet écueil, trouver des solutions permettant d'agir avant l'apparition des symptômes de la maladie est une piste d'orientation majeure pour lutter contre la maladie. Des recherches ont été effectuées en ce sens, et ont permis d'apporter des preuves scientifiques appuyant l'identification de 12 facteurs de risques de la démence d'après le rapport 2020 des commissions du *Lancet*.

La modification de ces facteurs de risque (Le manque d'éducation, la perte auditive, les lésions cérébrales traumatiques, l'hypertension artérielle, la consommation d'alcool, l'obésité, le tabagisme, la dépression, l'isolement social, l'inactivité physique, la pollution de l'air, le diabète) incorporés dans un modèle de cycle de vie, permettrait de prévenir l'apparition de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées (MAMA), de retarder le déclin cognitif et de participer à la prise en charge. Ce rôle de prévention peut être attribuer au pharmacien d'officine entre autres professionnels de santé du fait de sa proximité avec les patients.

Membres du jury :

Président : Monsieur DINE Thierry, Professeur de Pharmacie clinique, Faculté de pharmacie de Lille.

Assesseur(s) : Monsieur GRESSIER Bernard, Professeur de Pharmacologie, Faculté de pharmacie de Lille.

Membre(s) extérieur(s) : Madame JOUGLEUX Sandrine, Docteur en pharmacie, titulaire d'une officine à Lille et maître de stage en 6^{ème} année officine.

