

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

Université Saad Dahleb Blida



Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

*Mémoire pour l'obtention du titre de Docteur en
Pharmacie*

*Quel est l'intérêt de l'utilisation des neuoleptiques
dans la maladie d'alzheimer?*

Session : Juillet 2019.

Présenté et soutenu par :

-ROUHOU Imane.

-NOUREDDINE Djihad Mebarka

Les membre du Jury :

Présidente : - Dr NAMANE.L

Maitre de conférence A en psychiatrie,EHS FF BLIDA.

Membres :-Dr DJERAF.N

Specialiste principal en psychiatrie,EHS FF BLIDA.

-Dr MEGUERBA.A

Specialiste en chef en psychiatrie,EHS FF BLIDA.

Encadreur :

-Pr BOUGUERMOUH.Y

Professeur en psychiatrie medecin chef de service C.

Année universitaire :2018/2019.

Remerciements

*Tout d'abord louange à «ALLAH» qui nous a guidées sur
le droit chemin tout au
long de ce travail et nous a inspirées les bons pas et les
justes réflexes, sans sa
miséricorde, ce travail n'aura pas abouti.*

*En second lieu nous tenons à exprimer toute notre
reconnaissance à notre
encadreur Pr. BOUGUERMOUTH Yacine, nous la
remercions de nous avoir encadrés et accepté de diriger ce
travail*

Nos vifs remerciements s'adressent également :
*Au Docteur NAMANE qui nous a fait l'honneur de
présider ce Jury,*
*Au Docteur MEGUERBA et Docteur DJERAF qui ont
accepté d'examiner et d'évaluer
ce travail.*

Remerciements

*Nous exprimons également nos sincères remerciements à
tous nos professeurs du département de pharmacie et au
personnel administratifs qui nous a supportées pendant ces
six années*

DEDICACE

Dédicaces

A ma très chère mère

Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon très cher Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous.

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien-être, ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes chères et adorables frères «MEROUANE» et «MED.AMINE» A mes sœurs «ASMA» et «SOUMIA» et ma belle-sœur «MALIA».

Pour tous ces moments vécus ensemble, et ceux que nous partagerons encore, Pour votre amour et votre soutien, Je ne peux jamais assez vous remercier, d'être à mes côtés. Je vous adore.

À MES CHERES PETITES NIECES «MERJEM» et «YASMINE»

Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.

Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers.

DEDICACE

À mon binôme et mon amie « DJIHAD »

Pour toutes ces années passées ensemble, tous les moments vécus ensemble, pour ton amitié et pour ton soutien. Tu auras toujours une place spéciale dans mon cœur.

*À la personne qui a été toujours à mes côtés, m'a aidée et m'encouragée, Je te suis profondément reconnaissant pour ce que tu as fait pour moi. Une chose est sûre : je n'oublierai jamais, Merci **AHMED***

À toute personne qui m'ont encouragée ou aidée au long de mes études.

ROUHOU Imane

DEDICACE

Je tiens d'abord à remercier mon dieu le tout puissant, de m'avoir donné le courage et la volonté d'élaborer ce travail.

Je dédie ce mémoire à :

Mes très chers parents ,

Que dieu me les garde , que je ne saurai jamais les remercier pour tout ce qu'ils m'ont apporté ,surtout ma mère pour tous les sacrifices qu'elle à consenti pour faire de moi ce que je suis aujourd'hui .

*Et je n'oublie pas ma deuxième familles **GASMI DJELOUL ET HALIMA** que dieu me les gardes et mon oncle **ROHOU AMMAR** et ma tante **KHOKHA** source de tendresse les mots sans insuffisants pour exprimer l'attachement et l'amour et l'affection que je porte pour vous.*

Ma grande mère, mes oncles et mes tentes

*Mes chères sœur **SIHAM, CHAIMAA ,HOUDA** et mon frère **MOHAMEDELAMINE.***

*Ma copine **IMENE** pour toute ces années passe ensemble, pour tes efforts dans ce mémoire, merci beaucoup pour tous et que dieu me te garde ma sœur tu auras toujours une plasse spéciale dans mon cœur .*

NOUREDDINE Djihad

TABLE DE MATIERES

Liste des tableaux	vi
Liste des figures	vii
Abréviations	viii
Introduction	1

PARTIE THEORIQUE

Chapitre I : *la maladie d'Alzheimer.*

I-Définition.....	05
II-historique.....	06
III-les facteurs de risque de la MA	07
III.1- Les antécédents familiaux et la génétique	07
III.1.1- Mutations pathologiques	07
III.1.2- Le gène ApoE4	08
III.2-Facteurs sociodémographiques et mode de vie	08
IV-Physiopathologie	09
IV.1-Caractéristiques neuropathologique.....	09
IV.2- Les mécanismes physiopathologiques	10
IV.2.1-LA PRODUCTION DE PEPTIDE Aβ.....	11
Comment se forme la plaque sénile ?.....	11
IV.2.2-Les dégénérescences neurofibrillaires.....	13
Comment se forment les dégénérescences neurofibrillaires ?.....	13
V- La clinique	15
V.1-les phases de la MA.....	15
V.2- Les stades de la MA	19
V.3-Les symptômes et signaux d'alerte	22
VI-Le diagnostic	23
VII. Le traitement de la MA	27
VII.1-Les traitements disponibles actuellement	27
VII.2- Les nouvelles cibles thérapeutiques.....	34
VII .3-Traitement non médicamenteux.....	34

Chapitre II : *Les neuroleptiques.*

➤ **Partie 01 :**

Médicament psychotrope

I-Qu'est-ce qu'un médicament psychotrope	36
II-Comment agissent les médicaments psychotropes	37
III-Les différentes familles de médicaments à effet psychotrope	38

➤ **Partie02 :**

les neuroleptiques

I –

Historique.....	39
I.1-Historique des premiers neuroleptiques.....	39
I.2- Classifications des neuroleptiques.....	40
I.2.1-La classification de Lambert et Revol (1960)	40
I.2.2-La classification de Deniker et Ginestet(1975).....	41
I.2.3Classification de Petit et Colonna (1978)	42
I.3-La naissance des antipsychotiques de deuxième generation.....	43
II.Les médicaments de première generation.....	43
II.1-Classification chimique.....	43
II .1.1-Les phénothiazines.....	44
II.1 .1.2-Les butyrophénones	44
II.1.3-Les benzamides.....	45
II.1.4-Les thioxanthènes.....	45
II.2- Profil pharmacologique de classe.....	45
III. Les médicaments de deuxième generation.....	46
III.1-Classification chimique.....	46
III.1.1-Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines.....	46
III.1.2-Les benzisoxazoles.....	47

III.1.3-Les dihydroquinolones.....	47
III.2-Profil pharmacologique de classe.....	48
IV-Action pharmacologique des neuroleptiques	48
V-Les différentes formes des neuroleptiques	49
VI- Le délai d'action des neuroleptiques.....	51
VII-Les principaux effets indésirables des neuroleptiques.....	51
VIII-Surveillance d'un traitement neuroleptique.....	52

**Chapitre III : l'intérêt des neuroleptiques dans le traitement de la maladie
d'alzheimer.**

I-la maladie d'alzheimer et les troubles de comportements.....	55
I.1-Définition.....	55
I.2-Symptômes psychologiques et comportementaux de la maladie d'Alzheimer.....	57
I.2.1-Troubles comportementaux.....	57
I.2.2-Troubles psychiatriques.....	57
II-la prise en charge thérapeutique des troubles de comportements dans a MA par les neuroleptiques.....	62

La PARTIE PRATIQUE
CHAPITRE I : Etude statistique

I-Introduction	65
II-Objectifs de l'étude	65
• Objectif principal .	
• Objectifs secondaires .	
III-Méthodologie de l'étude.....	65
IV-Déroulement de l'étude	65
V.RESULTATS.....	66

V.1-Caractéristiques des patients.....	66 V
.1.1-Répartition des patients selon le sexe.....	66V
.1.2-Répartition des patients selon l'âge.....	67
V .1.3-Répartition des patients selon les antecedents.....	67
V .1.4-Répartition des patients selon Le niveau intellectuel	69
V.1.5-Répartition des patients selon les troubles comportementaux.....	69
V .2-La Prescription des neuroleptiques.....	70
VI-ANALYSE ET DISCUSSION.....	72
VI.1-Sexe	72
VI.2-Age	72
VI.3- les antécédents	72
VI.4- Le niveau intellectuel	73
VI.5- les troubles de comportements	73
VI.6- la prescriptions des neuroleptiques.....	74
VI.6.1- l'intérêt de la prescriptions des neuroleptiques dans la MA	75
VI.6.2- les modalités de prescription des neuroleptiques.....	75
Chapitre II :cas clinique	
I-Nature de l'étude	76
II-Objectif de l'étude	76
III-Cas clinique [01]	76
III.1-Description du cas	76
III.2-L'examen du patient	77
III.3-Examens complémentaires	77
III.4-Discussion diagnostique	77
III.5-Conduite a tenir	77
a-Prise en charge Médicamenteuse .	
b-Prise en charge non médicamenteuse .	
III.6-Evolution	78
IV-Description du cas [02]	78

IV.1-Description du cas	78
IV.2-L'examen du patient	79
IV.3--Examens complémentaires	79
IV.4- Discussion diagnostique	79
IV.5- Conduite a tenir	79
III.6-Evolution	79
CONCLUSUION	80
REFERENCE	
ANNEXES	



LISTE DES TABLEAUX

Tableau -1-: Les phénothiazines.....	44
Tableau -2-: Les butyrophénones.....	44
Tableau -3-: Les benzamides.....	45
Tableau -4-: Les thioxanthènes.....	45
Tableau -5-: Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines.....	46
Tableau -6-: Les benzisoxazoles.....	46
Tableau -7-: Les dihydroquinolones.....	48
Tableau -8-: Tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques.....	54
Tableau -9-: Types de symptômes.....	60
Tableau -10- : répartition des patients selon les antécédents médicaux.....	68
Tableau -11- : répartition des patients selon les antécédents Familiales.....	68

LISTE DES FIGURES

Figure (1) : Plaques amyloïdes β révélées en immunohistochimie par des anticorps anti-amyloïde β	12
Figure (2) : Schéma représentatif du clivage de la protéine APP par trois sécrétases : α , β , γ	13
Figure(3) : Pathologie neurofibrillaire révélée par l'anticorps anti-tau.....	14
Figure(4): Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer.....	25
Figure(5): IRM cérébrale pour le diagnostic positif de la maladie d'Alzheimer.....	26
Figure (06) : présentation fonctionnel d'un synapse cholinergique.....	28
Figure (7): Représentation schématique du récepteur NMDA.....	32
Figure (8) : Schéma fonctionnel d'une synapse.....	36
Figure(9): Classification de Deniker et Ginestet d'après Franck et al.....	42
Figure (10) : Profil pharmacologique d'un neuroleptique d'après Stahl.....	46
Figure(11): Répartition des patients selon le sexe.....	66
Figure (12) : Répartition des patients selon le NI.....	69
Figure (13) : Répartition des patients selon les troubles comportementaux.....	70
Figure(14) : Repartition des patients selon la prise /ou non des NLs.....	71
Figure(15) : Répartition des neuroleptiques utilises.....	71

LISTE DES ABREVIATIONS

A β : peptide β Amyloïde

AChE : ACétyl choline estérase

Apo E : Apolipoprotéine E

APP :protéine précurseur de l'amyloïde

ChAT : Choline acétyltransférase

DNF : Dégénérescence neurofibrillaire.

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.

EEG : Électroencéphalographie .

FFMA : Forme Familiale de la maladie d'Alzheimer.

FNS : Numération de la formule sanguine.

HTA : Hypertension artérielle.

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique.

LP : libération prolongée.

MA : Maladie d'Alzheimer.

MMSE : mini mental state examination.

NI : Niveau intellectuel .

NL : neuroleptique.

NMDA: N-methyl –D-aspartate.

PS1 : présiniline 1.

PS2 : présiniline 2.

SPCD : Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence.

SPECT : Single photon emission computed tomography.

TDM : tomodensitométrie.

(τ): Protéine tau.

Glossaire des termes médicaux

- ❖ **Agnosie** : déficit intellectuel spécialisé, se traduisant par un trouble de la reconnaissance de l'environnement sensoriel tactile, auditif, visuel, spatial... Le sujet ne reconnaît pas ce qu'il voit, ou ce qu'il entend, ou ce qu'il touche... selon la zone de cerveau touché.

- ❖ **Apathie**: synonyme d'impassibilité, est un état d'indifférence à l'émotion, la motivation ou la passion. Un individu **apathique** manque d'intérêt émotionnel, social, spirituel, philosophique, parfois accompagné de phénomènes physiques.

- ❖ **Aphasie** : est un trouble du langage allant de la difficulté de trouver ses mots à une perte totale de la faculté de s'exprimer. Elle est causée par dommages du cerveau provoqués dans la majorité des cas par un accident vasculaire cérébral.

- ❖ **Apraxie** : désigne un trouble du mouvement, et plus exactement un trouble de la praxie au même titre que la dyspraxie. Par **définition**, la praxie correspond à la capacité à coordonner les mouvements volontaires effectués dans un but précis.

- ❖ **Atypique** : qui diffère du type habituel.

- ❖ **Démence** : est une sérieuse perte ou réduction des capacités cognitives suffisamment importante pour retentir sur la vie d'un individu et entraîner une perte d'autonomie. Les fonctions cérébrales particulièrement atteintes peuvent être la mémoire, l'attention, et le langage.

- ❖ **Dysgraphie** : est un problème d'écriture dans lequel les enfants ne parviennent pas à organiser et à coordonner leur écriture, ce qui la rend difficilement compréhensible. ...

INTRODUCTION

Chez les personnes dysgraphiques, aucun déficit neurologique ou intellectuel n'explique ce trouble.

- ❖ **Forme Sporadique** : des cas de maladies se produisant de façon plus ou moins isolée sans relation avec l'hérédité.

- ❖ **Neurotransmetteurs** : substance cérébrale qui assure une transmission d'information au niveau du neurone.

- ❖ **Pharmacovigilance** : organisation de la surveillance des effets indésirables graves ou inattendus des médicaments après leur commercialisation.

- ❖ **Psychotrope** : caractérise un médicament qui exerce une action sur le fonctionnement psychique.

- ❖ **Récepteurs** : structure de la cellule nerveuse où se fixent des molécules (médicament) ou des neurotransmetteurs qui peuvent les activer ou les bloquer suivant leur action.

- ❖ **Prion** est un agent pathogène constitué d'une protéine dont la conformation ou le repliement est anormal .

INTRODUCTION :

INTRODUCTION :

L'évolution démographique et le vieillissement progressif de la population laissent supposer que la maladie d'Alzheimer va devenir, dans les vingt prochaines années, un problème majeur de santé publique et de société (1).

En Algérie, la MA est encore sous-estimée, elle est restée longtemps dans l'ombre, et a souffert d'un manque de reconnaissance qui a certainement limité les moyens mis en oeuvre pour faire face au défi douloureux auquel les familles sont confrontées. Le diagnostic lorsqu'il est fait, intervient souvent tardivement. Les premiers symptômes cognitifs sont encore largement considérés comme des signes de vieillissement normal. En outre, ils surviennent fréquemment chez des patients atteints de multiples affections, que l'on juge à tort responsables de l'affaiblissement intellectuel.

Selon une statistique fournie par la Société algérienne de neurologie et de neurophysiologie clinique (SANNC), 100 000 personnes sont atteintes par le syndrome d'Alzheimer dans le pays. "C'est une estimation nationale réelle, même si nous ne recevons que 10 000 malades en consultation". Sur le territoire international L'Alzheimer touche déjà 26 millions de personnes dans le monde(2).

Les répercussions de la maladie d'Alzheimer sont multiples et touchent différentes sphères parmi lesquelles le fonctionnement cognitif. La perte de mémoire renvoie sans conteste au trouble le plus dramatiquement célèbre.

En l'occurrence, les troubles mnésiques sont multiples et évoluent en fonction de la progression de la pathologie. Parallèlement aux déficits mnésiques, la maladie d'Alzheimer touche d'autres sphères cognitives telles que les fonctions exécutives, définies comme les capacités permettant à l'individu de s'adapter à son environnement en faisant face aux situations nouvelles et complexes.

Ainsi, les fonctions exécutives sont engagées dans une large variété de situations de la vie quotidienne, et leur atteinte est pour une grande part à l'origine de la perte d'autonomie de la personne. L'ensemble des troubles psychologiques, cognitifs et non cognitifs dite

INTRODUCTION

comportementaux (dépression, agitation, hallucination) liés à la maladie d'Alzheimer entraînent la souffrance psychique de la personne présentant la maladie.

Le problème qui se pose c'est que Les personnes peuvent penser, a tort, que ces symptômes font partie du processus normal de vieillissement. Ils sont souvent confondus entre les aspects normaux et d'autres maladies neurologiques avec l'association des symptômes en dehors de tableau clinique de la MA.

Les traitements ne sont actuellement pas capables de guérir la maladie d'Alzheimer et ne permettent pas d'arrêter totalement son évolution. Mais c'est un traitement symptomatique..Quatre médicaments sont disponibles sur le marché. Ils ont pour but de traiter les troubles cognitif de la MA. Les médicaments sont le **Donépézil** (Aricept), la **Rivastigmine** (Exelon), la **Galantamine** (Reminyl) et la **Mémantine** (Exiba)(3).

Les troubles non cognitifs présente une place importante dans le tableau clinique de la MA sont parmi les symptômes les plus difficiles à contrôler pour les aidants formels et informel.

c'est pour cela un traitement de ces troubles comportementaux doit être prescrire au fur et à mesure le besoin et le cas de patient ce traitement représenté par la classe thérapeutique des neuroleptiques (les antipsychotiques) .

les neuroleptiques sont des médicaments psychotropes utilisés pour la première fois en psychiatrie dans les années 1950(4).

Le terme général « médicaments neuroleptiques (ou antipsychotiques)» regroupe des médicaments provenant de plusieurs familles chimiques. Globalement, leurs effets sont assez semblables.On distingue deux grandes catégories de neuroleptiques: ceux dits de première génération ou classiques et ceux dits de deuxième génération ou atypiques(4).

Les buts des neuroleptiques, intégrés dans une prise en charge globale, sont de diminuer la souffrance de la personne, d'améliorer son fonctionnement psychique .

Leurs principales indications sont la schizophrénie, la manie, les délires, l'agitation et l'agressivité – sont parfois prescrits chez les patients atteints de MA lorsqu'ils présentent ces troubles non cognitifs ou des symptômes neuropsychiatriques.

INTRODUCTION

Globalement les neuroleptiques exposent les patients aux mêmes risques d'effets indésirables, mais de façon variable. Tel ou tel effet est plus ou moins fréquent, ou plus ou moins intense avec tel ou tel médicament: des troubles moteurs (raideur musculaire, tremblements, etc.) plus fréquents avec les neuroleptiques dits classiques; des troubles métaboliques (prise de poids, diabète, etc.), plus fréquents avec les neuroleptiques dits de deuxième génération. Ces informations aident à choisir les médicaments à essayer en premier et les médicaments qu'il est préférable d'éviter car leur utilisation abusive en cas d'Alzheimer, a montré que ils provoquent des effets secondaires, potentiellement graves, la consommation des neuroleptiques chez 180.000 patients atteints de la MA, à l'origine de 1.620 d'accident vasculaire cérébral et 1.800 décès.

Mais il faut mentionner qu'il existe aussi de grandes différences individuelles. L'expérience de la personne permet de savoir comment elle réagit à un neuroleptique donné.

Et Malgré plusieurs alertes des autorités de santé sur les risques liés à la prise de neuroleptiques par les personnes âgées et, en particulier, celles atteintes de la maladie d'Alzheimer mais ils sont toujours utilisés dans la stratégie thérapeutique chez les patients déments(5).

Dans cette perspective, les travaux de la présente thèse s'articulent autour de l'intérêt des neuroleptiques dans la maladie d'Alzheimer. L'objectif principal est d'étudier dans quelle indication les neurologues prescrivent les antipsychotiques dans la maladie d'Alzheimer et l'efficacité de ces médicaments dans cette maladie devant un problème de contre indication des neuroleptiques dans la MA selon les dernières recherches sauf si ses derniers sont prescrits de façon prudente et prendre en compte l'état de patient.

Donc c'est quoi l'intérêt de cette classe thérapeutiques dans le traitement de MA?

Le premier chapitre de notre travail sera consacré à l'exposé théorique des données de la littérature concernant la maladie d'Alzheimer et ses conséquences psychologiques, comportementales, cognitives et non cognitives. Dans le deuxième chapitre on va parler sur la classe thérapeutiques des antipsychotiques et leur effet pharmacologique avec les indications et le 3ème chapitre est consacré au donnée bibliographique sur l'avantage des NLs dans le traitement de la MA.

INTRODUCTION

Le seconde partie ; la pratique dévisée en deux partie , etude statistique et cas clinique ;ces chapitres nous permettons de voir c'est quoi l'intérêt de prescrire les neuroleptiques chez les patients déments est ce que il y'aura une efficacité ?

Chapitre I :
la maladie
d'Alzheimer.

I-Définition :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative du cerveau conduisant progressivement et irréversiblement à la perte de la mémoire (amnésie) et des fonctions cognitives (aphasie, apraxie, agnosie)(6)

La MA est une affection qui associe des troubles du comportement ayant un retentissement sur la vie quotidienne des patients.

L'actuelle définition médicale de l'Alzheimer est elle-même issue des classifications du DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders). Schématiquement, la définition de la MA insiste sur deux points :

L'existence d'une démence, son installation et son développement progressifs(7)(8).

La démence est un syndrome caractérisé par:des troubles de la mémoire qui sont indispensables, des troubles d'au moins une autre fonction cognitive (langage, agnosies,praxies, fonctions dites exécutives c'est-à-dire celle comprenant la capacité de penser de façon abstraite, de planifier, initier, organiser dans le temps, contrôler et arrêter un comportement complexe).

Un ralentissement de ces troubles cognitifs sur les activités sociales, familiales ou professionnelles. Dans le cas contraire, on parle plutôt de détérioration mentale qui peut être légère ou modéré. Par définition, une cause psychiatrique doit avoir été éliminée (dépression, schizophrénie...)(9)

Cette démence est associée à deux types de lésions :

- Les plaques séniles (PS).
- Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF).

Si les lésions se développent assez tôt dans la vie, la maladie ne s'exprime habituellement que tardivement, l'âge étant le premier facteur de risque. Elle est parfois associée à des facteurs de risque identifiés comme un faible niveau culturel. Dans quelques rares cas (1 %

des cas), la maladie apparaît de manière précoce, avant l'âge de 50 ans, chez des sujets porteurs de mutations génétiques familiales(10).

II-historique : (11)

En **1907**, la maladie éponyme a été identifiée par le psychiatre et neuropathologiste allemand **Aloïs Alzheimer** (1864-1915). Il étudie le cas d'Auguste Deter, une patiente de 51 ans admise à l'Hôpital de Frankfort pour cause de démence. Elle présentait des troubles de la mémoire, un mutisme, une désorientation et des hallucinations. Après la mort de sa patiente, Alzheimer pratiqua l'autopsie de son cerveau et décrivit les deux lésions neuropathologiques principales de la maladie d'Alzheimer : les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Il conclut à une « maladie particulière du cortex cérébral ».

En **1910**, le nom de « maladie d'Alzheimer » fut donné à cette pathologie. Il est à noter que d'autres scientifiques ont participé à cette découverte : le psychiatre et neuropathologiste tchèque **Oskar Fischer** (1876-1942) avait décrit la présence des plaques séniles dans le cerveau de 12 patients âgés atteints de démence, et le médecin italien **Gaetano Perusini** (1879-1915), collaborateur d'Aloïs Alzheimer, a également contribué fortement à la découverte de cette pathologie. Le développement de nouveaux outils d'analyse (la microscopie, la coloration des coupes de tissu cérébral etc...) a permis à d'autres neurologues et psychiatres de décrire plus précisément la maladie d'Alzheimer et de la définir en tant qu'entité clinique.

C'est dans les **années 80** que les constituants biologiques des deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer ont été identifiés : la protéine bêta-amyloïde (A β) a été mise en évidence en 1984 par le pathologiste américain **George Glenner** comme étant le constituant majeur des plaques séniles. Le belge **Jean-Pierre Brion** a mis en évidence en 1985 la présence de la protéine tau anormalement phosphorylée accumulée dans les dégénérescences neurofibrillaires.

Dans les **années 90**, plusieurs gènes, responsables de la transmission de la maladie d'Alzheimer au sein de certaines familles, ont été identifiés : le gène APP situé sur le chromosome 21 (une de ces mutations a été découverte en 1991 par la présidente du comité scientifique de LECMA-Vaincre Alzheimer le Dr. **Marie-Christine Chartier-Harlin**) ; les

gènes PS1 et PS2, respectivement situés sur les chromosomes 1 et 14. Ces gènes mutés sont responsables de formes familiales précoces de la maladie (avant 60 ans). En 1993, il a été montré que l'allèle Apoε4 est le principal facteur de susceptibilité génétique dans le développement de la forme sporadique de la maladie d'Alzheimer. L'Apoε4 reste malgré tout un facteur de risque et il n'est pas suffisant pour développer à lui-seul la maladie.

III-les facteurs de risque de la MA :

Les études portant sur les facteurs de risque sont relativement récentes et beaucoup de données méritent confirmation. de nombreux facteurs mis en cause restent très discutés : les antécédents psychiatrique ,la vie en milieu rural, les solvants organiques, le syndrome d'apnée de sommeil ,l'anesthésie général, le tabac...mais on a trois facteurs de risque jouent un rôle particulièrement important : l'âge tout d'abord, les antécédents de MA chez les ascendantes la forme E4 de l'apolipoprotéine.

III.1- Les antécédents familiaux et la génétique :

III.1.1- Mutations pathologiques :

Elles indiquent incontestablement l'origine de la pathologie et démontrent que les gènes APP, PS1 et PS2 jouent un rôle central dans plus de 75 % des formes familiales.[12]

Les formes familiales pures (autosomiques dominantes) sont rares, (0.3 %) des personnes atteintes de la MA ont la forme « familiale » (FFMA) appelée « forme précoce de la maladie d'Alzheimer ».

On croyait autrefois que la forme sporadique de la MA appelée « forme tardive de la MA » n'était pas associée aux antécédents familiaux. On sait maintenant que le fait d'avoir un parent proche (père, mère, frère ou soeur) atteint, triple le risque de développer la MA.

Le risque augmente encore si les deux parents ont la maladie. [13]

III.1.2- Le gène ApoE4 :

Ce gène est le facteur de risque le plus important de la forme sporadique de la MA. Des trois variantes du gène ApoE (apoE2, apoE3 et apoE4), la variante apoE4 est associée à un risque accru de la MA. (14)

Les personnes dont la paire de gènes ApoE comprend un gène apoE4 courent trois fois le risque normal de développer la MA. En contrepartie, l'allèle $\epsilon 2$ de l'ApoE serait un facteur neuroprotecteur.

III.2-Facteurs sociodémographiques et mode de vie :

Les facteurs de risque sont de mieux en mieux connus ; L'âge et l'existence d'antécédents familiaux de démence sont les deux plus importants.

D'autres facteurs ont été retenus : sexe féminin ; facteurs de risque vasculaire ,triosimie21....

- L'âge est le facteur le plus important : prévalence et incidence progressent de façon exponentielle avec l'âge .A partir de 65 ans, toutefois, l'effet de l'âge moins marqué. L'étude des cerveaux de centenaires a en effet montré que l'on pouvait atteindre un âge très élevé sans avoir obligatoirement des lésions de type d'Alzheimer.
- La fréquence élevée de la MA ou syndrome apparenté chez les parents du sujet atteint a été trouvée dans la plupart des études. Lorsqu'un des parents au premier degré présente une démence le risque de développer une MA est le double de celui observé en population générale. Dans 7/ des cas environ, MA est familiale. Avec une transmission génétique sur le mode autosomique dominant. De nombreuses mutations ont été décrites dans ces familles ou la maladie est ainsi transmise de génération ; il s'agit de mutations situées sur le chromosome 21,14,1 .
- Dans les formes sporadiques de la maladie, un facteur génétique joue un rôle de facteur de risque ; il est lié au gène de l'apolipoprotéine E situé sur le chromosome 19. trois allèles sont possibles $\epsilon 2, \epsilon 3, \epsilon 4$ la présence de l'allèle $\epsilon 4$ est un facteur de risque de MA maintenant reconnu,

Donc on résume que les facteurs de risques sont :

- **Age**
- **Antécédents familiaux de démence**
- **Gene vulnérabilité allèle ε4 de l Apo E**
- **Sexe féminin surtout après 75 ans**
- **Terrain vasculaire ;tabac, maladies coronariennes, diabète traité, HTA systoliques , consommation des graisses animales**
- **Bas niveau socio culturel**
- **Antécédents de trisomie 21**
- **Petite taille de périmètre crânien.**

IV-Physiopathologie

IV.1-Caractéristiques neuropathologiques

Les études neuropathologie montrent que le volume du cerveau est diminué au cours de la MA. Cette atrophie n'est cependant pas homogène. Elle concerne principalement la région hippocampique, l'amygdale temporale et le pôle du lobe temporal (15).

Le poids du cerveau diminue lui aussi de façon hétérogène. Au décès, le poids du lobe temporal chez un patient atteint de maladie d'Alzheimer est en moyenne de 41 % plus léger, le lobe pariétal de 30 % et le lobe frontal de 14 % que chez une personne de même âge exempte de maladie neurologique. (16)

En revanche, le poids du lobe occipital est généralement similaire à celui des sujets témoins.

L'atrophie du cortex ne porte pas seulement sur la substance grise. Elle intéresse également la substance blanche. Le cortex tel qu'il peut être vu en coupe apparaît comme un long ruban, replié sur lui-même en circonvolutions. La perte de neurones et de connexions se produit en colonnes perpendiculaires à la surface du cortex.

Le caractère principale de la MA c'est la présence des lésions cérébrale qui ont une grande importance physiopathologique ; on peut les classer en deux catégories selon les protéines qui s'y accumulent :

-Plaques séniles : peptide β -amyloïde ($A\beta$).

-Dégénérescences neurofibrillaires : protéine Tau.

IV.2- Les mécanismes physiopathologiques :

Deux types de lésions cérébrales sont observés en histologie dans la maladie d'Alzheimer : les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et les plaques amyloïdes. Il est désormais admis que ces lésions sont les déclencheurs de la survenue d'autres processus pathologiques, qui seront décrits plus loin. Toutefois les phénomènes à l'origine de l'apparition de ces lésions ne sont pas encore connus, et l'influence des DNF et des plaques sur la cascade neurodégénérative est encore à l'étude.

- La plaque sénile (PS) : est une lésion sphérique ,extracellulaire, formée d'un noyau de substance amyloïde en son centre et d'une couronne de neurites(prolongement nerveux dégénérés) associé à cellules gliales.la substance amyloïde constituée essentiellement protéine appelée protéine β -amyloïde dérivée d'une molécule précurseur beaucoup plus grosse l'APP(Amyloïde Precursor Protein).Les PS sont principalement trouvées dans le cortex cérébral ;elles sont marquées par des anticorps A- β .
- La dégénérescence neurofibrillaire (DNF) : est une lésion intra-neuronale constitué de neurofilament anormaux organisés en pairs de filaments en hélice(PHF),l'analyse biochimique de ce lésion a permis de caractériser une protéine essentielle : le protéine tau (τ).Elle est dans ce cas anormale car hyperphosphorylée .Ces lésions sont marquées par des anticorps anti- τ PHF.

D'autres lésions non spécifiques ont été décrites : corps de Hirano, dégénérescence granulovasculaire, lésions de la substance blanche, prolifération gliale, dépôts de lipofuscine, angiopathie amyloïde.

Ces deux lésions sont toutefois nécessaires au diagnostic de certitude de MA ; Elle jouent un rôle essentiel dans la physiopathologie de cette maladie.

Dans la maladie d'Alzheimer, les premières lésions apparaissent dans un noyau du tronc cérébral, le locus cœruleus, dès l'âge de 40 ans. Elles gagnent ensuite d'autres territoires du cerveau et en particulier une région essentielle à la mémoire, l'hippocampe. Les régions corticales temporales suivies par le cortex frontal et pariétal sont successivement touchées suivant un schéma de progression bien établi (17). Ce cheminement est étroitement corrélé avec l'atteinte des fonctions cognitives et la démence.

Cette progression est d'abord asymptomatique. C'est avec l'atteinte des régions polymodales associatives que les signes de démence apparaissent. Ces observations suggèrent une progression des lésions des circuits neuronaux interconnectés.

Une corrélation précise existe entre l'importance et la topographie des DNF et la clinique contrairement au PS.

IV.2.1-LA PRODUCTION DE PEPTIDE A β :

Comment se forme la plaque sénile ?

Il faudra attendre les années 80 pour que la nature de ces lésions soit clairement décrite (18).

L'A β provient d'une protéine appelée l'Amyloid Protein Precursor (APP). L'APP est située à travers la membrane des neurones et elle est sectionnée par certains enzymes. Cette action libère l'A β à l'extérieur du neurone.

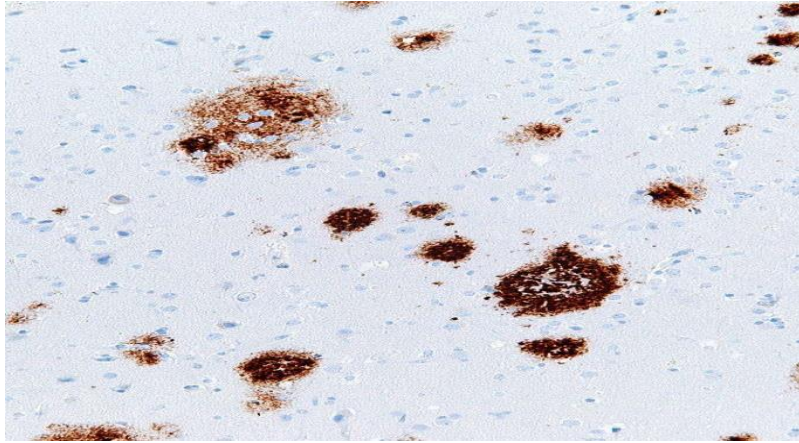


Figure (1) : Plaques amyloïdes β révélées en immunohistochimie par des anticorps anti-amyloïde β . D'après (Serrano-Pozo et al., 2011).(19)

Chez la personne non malade, cette protéine est normalement libérée puis dégradée dans l'organisme.

Dans le cas de la maladie d'Alzheimer, il existe un déséquilibre: l' $A\beta$ n'est plus bien régulée et se retrouve en trop grande quantité dans le cerveau. Elle s'agrège alors sous forme de fibrilles et forme des plaques insolubles (PS).

Les peptides $A\beta$ sont produits à partir de leur précurseur, la protéine β APP dans une voie de protéolyse que l'on appelle la voie amyloïdogène (schéma 1 ci-dessous). La première coupure est assurée par l'activité β sécrétase, la seconde par l'activité γ -sécrétase. Les clivages β - et γ -sécrétases se produisent dans des compartiments acides de la cellule (endosomes, lysosomes...). Les peptides $A\gamma$ ainsi produits, sont ensuite sécrétés à l'extérieur de la cellule (schéma 2 ci-dessous). Les activités β - et γ -sécrétases impliquées dans la production des peptides $A\beta$ constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

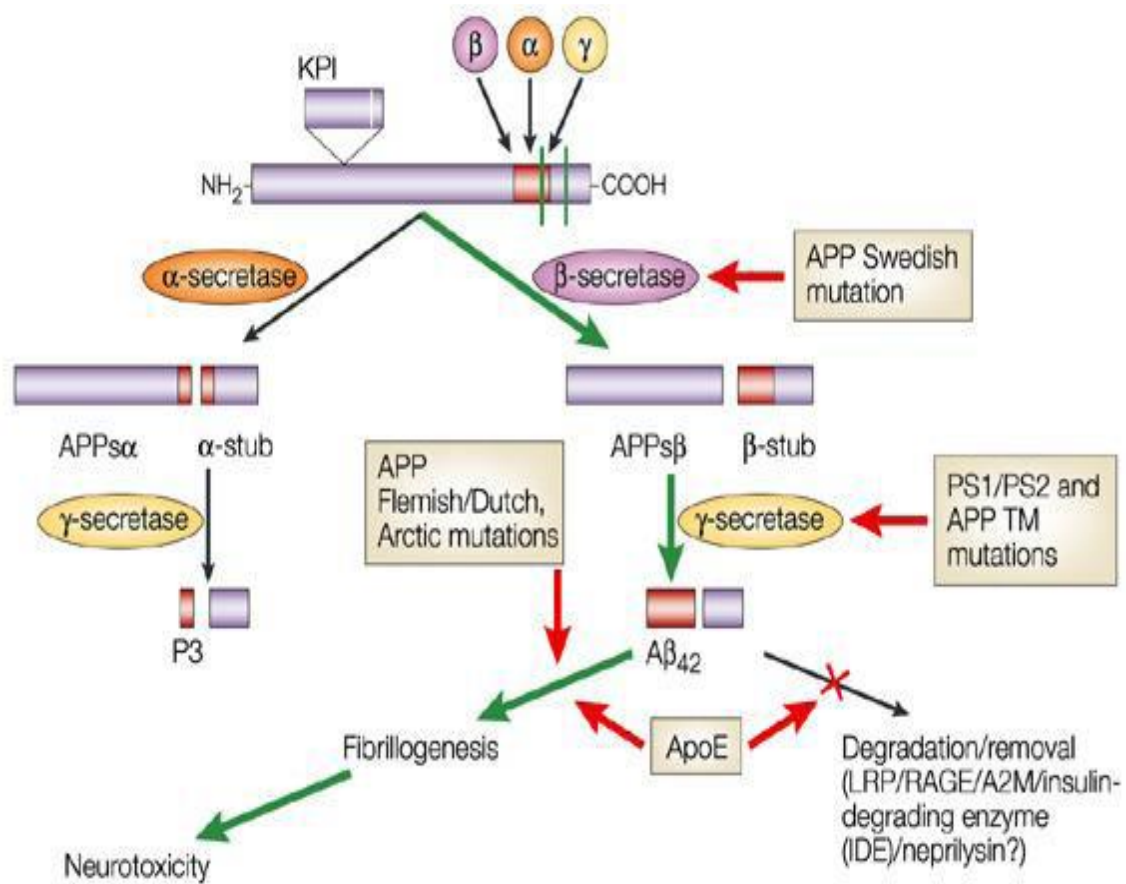


Figure (2) : Schéma représentatif du clivage de la protéine APP par trois sécrétases : α, β, γ. (20)

Parallèlement à la voie amyloïdogène, il existe une voie non amyloïdogène qui fait intervenir l'activité α-sécrétase. Cette voie de protéolyse, largement majoritaire, se produit au niveau de la membrane plasmique et est considérée comme non pathogène car elle empêche la production de peptides Aβ.

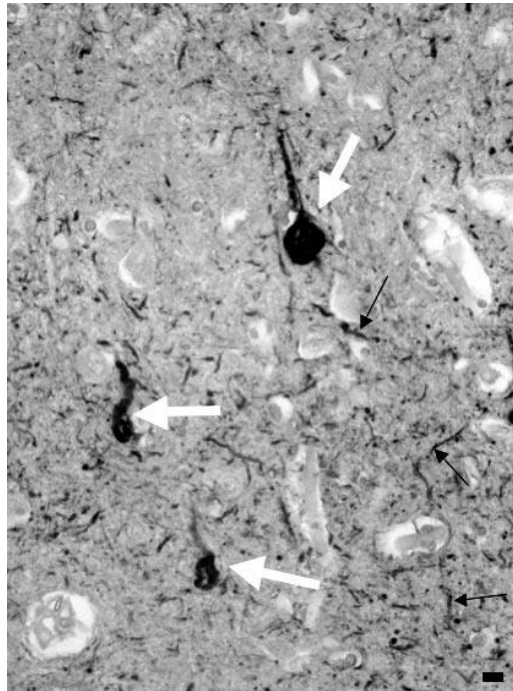
IV.2.2-Les dégénérescences neurofibrillaires:

Comment se forment les dégénérescences neurofibrillaires ?

Le cerveau est constitué de neurones et ils sont connectés entre eux pour former un vaste réseau. Des signaux chimiques passent d'un neurone à un autre pour transférer l'information. La protéine tau est normalement présente dans nos neurones et elle permet de maintenir le « squelette » du neurone. Dans la maladie d'Alzheimer, la protéine tau est modifiée chimiquement, elle devient défectueuse et se détache du « squelette » du neurone qui n'est plus maintenu. La protéine tau détachée s'accumule dans le neurone, s'agrège et forme des

filaments. Sans « squelette », les neurones dégèrent et les connections entre les neurones se perdent.

L'accumulation de la protéine tau dans le neurone forme la dégénérescence neurofibrillaire (DNF), et provoque à terme la mort du neurone.



Figure(3) : Pathologie neurofibrillaire révélée par l'anticorps anti-tau.

L'agent en cause est la protéine microtubulaire Tau. Les microtubules forment une partie de la « charpente » ou squelette des neurones et participent au transport de l'information. La protéine Tau est une protéine d'organisation, de stabilisation et de régulation de la dynamique de ces microtubules. La régulation de la fonction de liaison aux microtubules se fait par sa phosphorylation. Dans les dégénérescences neurofibrillaires, la protéine Tau est phosphorylée dans des proportions anormales et sur des sites anormaux, c'est à dire des sites qui ne sont normalement pas phosphorylés(21).

Dans la MA , les connaissances les plus récentes supposent que les DNF atteignent les neurones connectés d'un même circuit par un processus de transmission d'agents « pro-agrégatifs ». Ainsi, les agrégats de tau sont suffisants à eux seuls pour induire la propagation des DNF d'un neurone à un autre neurone connecté. Restons cependant prudents : ce

mécanisme peut être comparé à une propagation de type prion mais la protéine tau n'est pas un agent pathogène transmissible à proprement parler.

V- La clinique (UNE MALADIE HETEROGENE) : (22)

La MA est hétérogène dans ses modalités d'expression clinique. Les formes familiales sont caractérisées souvent par un âge de début plus précoce et des troubles neurologiques plus complexes.

Même s'il est classique de dire que la MA est hétérogène, un tableau clinique fréquent, si non constant, peut être décrit avec sa phase de début, sa phase d'état et sa phase terminale. Toutefois, la MA comme toute pathologie neurodégénérative va d'abord être caractérisée par une phase préclinique ou asymptomatique dont il est impossible de préciser la durée en l'absence de marqueurs diagnostiques facilement utilisables du vivant du malade. Cette phase asymptomatique est suivie d'une phase symptomatique d'abord pré-démontielle.

V.1-les phases de la MA:

a-La phase de début :

La phase de début est caractérisée essentiellement par des troubles de mémoire (touchant les faits récents) et par des symptômes psycho-comportementaux (apathie, désintérêt, irritabilité).

Elle peut passer inaperçue ou être interprétée à tort comme conséquence d'un syndrome dépressif.

➤ Les troubles cognitifs :

○ Les troubles de la mémoire :

Le début clinique est le plus souvent marqué par des troubles de la mémoire. Ils représentent, en effet, les symptômes révélateurs de la maladie dans 75% des cas. Ils ont acquis une valeur de prédicat et occupent une position centrale dans l'établissement de diagnostic.

Les faits récents :

Ils intéressent surtout les faits récents et commencent à retenir sur la vie quotidienne. Ils se caractérisent, en effet, par des difficultés à apprendre de nouvelles informations, des oublis concernant des épisodes vécus récemment, si le patient et même son entourage ne se plaignait pas d'une altération de la mémoire des faits anciens, celle-ci n'est toutefois jamais intacte. La discordance entre la discrétion des plaintes et l'importance des difficultés constatées par l'entourage ou objectives par les tests est très évocatrice des troubles mnésiques inaugurant une MA.

Ces troubles de la mémoire sont souvent méconnus ou mis sur le compte de l'âge par les proches mais aussi trop souvent par le médecin.

Un des problèmes essentiels est en effet de différencier MA débutante et troubles de la mémoire supposés être liés au vieillissement normal.

○ Les troubles du langage :

Ils sont, après les déficits intéressant la mémoire, les plus importants du fait de leur fréquence et de leur retentissement. Ils sont observés dans près de 50 % des cas dès le début de la maladie. Le langage écrit est souvent plus précocement touché que le langage oral. Le patient présente tout d'abord une altération des capacités narratives, puis une dysorthographe et enfin un début de dysgraphie.

-La dysorthographe intéresse d'abord les mots irréguliers alors que l'orthographe des mots simples est respectée.

-La dysgraphie peut se traduire par une tendance à l'utilisation préférentielle de lettres capitales par des troubles de l'agencement des lettres. Au niveau du langage oral, les troubles prennent la forme d'un manque du mot se manifestant par des hésitations, l'emploi de périphrases ou de phrases avortées.

○ La désorientation :

Les repères temporels et parfois même spatiaux, peuvent être précocement touchés. Les troubles attentionnels sont la règle avec difficultés croissantes pour focaliser et maintenir une attention de qualité.

La dyscalculie observée quelquefois précocement est liée en partie à ces troubles.

➤ **Les troubles non cognitifs**

Des modifications de l'effectivité et des troubles du comportement sont en règle déjà présents.

Dès le début de l'évolution et parfois de façon apparemment isolée se manifestent des troubles psycho comportementaux :tendance à isolement, apathie, désintérêt, abondons progressif d'activité jusque là fortement investies(garde des petits-enfants, bricolage, jardinage, voyage...) ces troubles sont souvent associés à de l'irritabilité,à de l'agressivité et à des explosions caractérielles inhabituelles.

Des troubles anxieux de divers type peuvent apparaitre.ils seraient une des traduction non cognitives les plus précoce de cette pathologie.

Un syndrome dépressif authentique peut aussi survenir parfois secondaire à la prise de conscience déprissions par le sujet de sa dégradation intellectuelle.il s'agit plus souvent des symptômes dépressif plutôt de dépression caractérise pourtant, dans un certain nombre de cas, le diagnostic de syndrome dépressif est porté à tout et retard celui MA.

b-Le phase d'état :

Dans la phase d'état,le tableau clinique est évocateur avec le tableau de la mémoire plus nets associés à d'autres altération cognitives,réalisent le syndrome classique aphaso-apraxo-agnosique.

Les troubles psychocomportementaux persistant

L'autonomie est réduite de façon significative.

➤ **Les troubles cognitifs :**

A la phase d'état, le syndrome démentiel est patient. l'atteinte des fonctions cognitives s'est aggravée progressivement, le malade perdant peu à peu son autonomie ; le maintien à domicile n'est possible qu'avec l'aide de son entourage.

• Les troubles de la mémoire :

Ils sont majeurs : les événements récents,même chargés affectivement, sont oubliés ;les défferents type repères personnels comme historiques ou socio-culturels tendent à s'effacer ; les capacités d'apprentissage sont sévèrement atteintes.

- Les troubles de l'orientation :

Les troubles de l'orientation temporelle sont constants.

Les troubles visuo-spatiaux sont fréquents (altération de la perception spatiale entraînant des difficultés dans la localisation des objets et des lieux) .

- Les troubles de langues :

Le discours est peu informatif,pauvre,voire déjà partiellement incohérent.

- Les troubles aparaxiques :

Ces troubles represente des difficultés dans la réalisation des moindres gestes quotidiens.

➤ **les troubles non cognitif :**

ces troubles est représenté par des **troubles psychocomportementaux** qui ont déjà présent dès le début ils se sont précisés.leur signification est complexe.

La nature et la gravité de ces troubles varient d'un patient a l'autre.ils sont mal tolérés par l'entourage et motivent souvent le placement en institution. Ils doivent etre diagnostiqués précocement car ils relévent souvent de thérapeutiques médicamenteuses.

- Les troubles de l'humeur : il s'agit plus de symptomes depressifs associes que de syndrome dépressif.ces réactions dépressives sont souvent associees a des troubles anxieux de divers types. A ce stade de la maladie comme au début ; les manifestaions psycho-comportementales du syndrome démentiel peuvent a tort etre interpretées comme conséquence d'une « depression ».
- Les modifications de la personnalité :sont la traduction directe du processus démentiel ; aspontanéité,indifférence affective,desintéret,démotivation....
- Les troubles de comportement moteur : il peut s'agir d'agitation,de fugue,de comportements agressifs verbaux ou physique .
- Les troubles psychotiques :caractérisent les formes déjà évoluées ou sont prédictifs d »un déclin cognitif rapide.

c-Le phase terminale:

En phase terminale , la perte d'autonomie est complète et les troubles psychocomportementaux majeurs (agitation, trouble de sommeil). Des symptômes neurologiques peuvent s'observer : crise épileptique, myoclonies,...

Cette phase est caractérisée par un syndrome démentiel d'intensité majeure : la communication est impossible, l'autonomie nulle. Peu à peu la marche devient difficile entraînant l'alitement continu avec un état grabataire et une attitude en triple flexion fréquente. L'incontinence sphinctérienne est totale. Une altération de l'état général évolue vers un état cachectique est la règle. Le décès survient 8 à 12 ans en moyenne après les premiers symptômes du fait des complications somatiques favorisées par le décubitus.

V.2- Les stades de la MA :

Les stades décrits ci-dessous donnent un aperçu général de la façon dont les capacités d'une personne évoluent au cours de la maladie. Les symptômes et l'évolution de la maladie d'Alzheimer peuvent varier considérablement d'un individu à l'autre.

Stade 1 : Aucune déficience (fonctions normales)

La personne ne présente aucun trouble de la mémoire. Aucun symptôme de démence n'est décelé lors d'un entretien avec un professionnel de la santé.

Stade 2 : Déficit cognitif très léger (pouvant être lié à l'âge ou aux premiers signes de la maladie d'Alzheimer)

La personne a parfois l'impression d'avoir des trous de mémoire, d'oublier des mots courants ou l'endroit où se trouvent certains objets de la vie quotidienne. Mais aucun symptôme de démence n'est détecté lors d'examens médicaux ou par les amis, la famille ou les collègues.

Stade 3 : Déficit cognitif léger (ces symptômes permettent de diagnostiquer chez certaines personnes, mais pas toutes, le stade précoce de la maladie d'Alzheimer)

Les amis, la famille et les collègues commencent à remarquer certains troubles. Lors d'un examen médical approfondi, les médecins sont capables de déceler des troubles de la mémoire ou de la concentration. Les difficultés courantes au stade 3 comprennent :

- des difficultés manifestes à trouver le bon mot ou nom ;

- des difficultés à se souvenir du nom de personnes rencontrées récemment ;
- avoir manifestement plus de difficulté à effectuer des tâches dans un contexte social ou professionnel ;
- oublier quelque chose juste après l'avoir lu ;
- perdre ou ranger au mauvais endroit un objet de valeur ;
- des difficultés accrues à planifier ou à organiser.

Stade 4 : Déficit cognitif modéré (stade léger ou précoce de la maladie d'Alzheimer)

À ce stade, un examen médical approfondi permet normalement de déceler des symptômes évidents de la maladie dans plusieurs domaines :

- l'oubli d'événements récents ;
- l'altération de la capacité à résoudre des calculs mentaux, notamment le décompte de 7 en 7 à partir de 100 ;
- des difficultés accrues à exécuter des tâches complexes, telles que la préparation d'un dîner pour des invités, le règlement des factures ou la gestion des comptes ;
- l'oubli de son propre passé ;
- des sautes d'humeur ou un effacement, notamment dans des situations socialement ou mentalement éprouvantes.

Stade 5 : Déficit cognitif modérément sévère (stade modéré ou intermédiaire de la maladie d'Alzheimer)

Des troubles de la mémoire et du raisonnement sont perceptibles et les personnes ont désormais besoin d'aide pour les activités quotidiennes. À ce stade, les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent :

- être incapables de se souvenir de leur propre adresse ou numéro de téléphone ou encore du lycée ou du collège qu'elles ont fréquenté ;
- être désorientées sur le plan temporo-spatial ;
- avoir des difficultés à résoudre des problèmes mathématiques simples, comme effectuer un décompte de 4 en 4 à partir de 40 et de 2 en 2 à partir de 20 ;
- avoir besoin d'aide pour choisir des vêtements adaptés à la saison ou à une occasion particulière ;
- se souvenir encore d'événements importants de leur vie ou de celle de leur famille ;
- être encore autonome pour manger ou aller aux toilettes.

Stade 6 : Déficit cognitif sévère (stade modérément sévère ou intermédiaire de la maladie d'Alzheimer)

Les troubles de la mémoire continuent de s'aggraver, des modifications de la personnalité peuvent apparaître et les personnes ont besoin d'une aide importante pour les activités quotidiennes. À ce stade, les personnes peuvent :

- ne plus se souvenir d'événements récents de leur vie ou de celle de leur entourage ;
- se souvenir de leur propre nom, mais avoir du mal à se souvenir de leur passé ;
- faire la différence entre des visages familiers et inconnus, mais avoir du mal à se souvenir du nom de leur conjoint ou du personnel soignant ;
- avoir besoin d'aide pour s'habiller convenablement et, sans supervision, faire des erreurs (par exemple, mettre leur pyjama par-dessus leurs vêtements ou inverser leurs chaussures) ;
- avoir des troubles majeurs au niveau du rythme de sommeil (dormir le jour et être actif la nuit) ;
- avoir besoin d'aide pour certains gestes liés à la toilette (par exemple, tirer la chasse d'eau, s'essuyer ou jeter le papier usagé) ;
- souffrir de plus en plus souvent d'incontinences urinaires ou fécales ;
- subir des modifications majeures de la personnalité ou du comportement, notamment ressentir de la défiance, avoir des hallucinations (croire, par exemple, que les membres du personnel soignant sont des imposteurs) ou présenter des troubles obsessionnels compulsifs comme se tordre les doigts ou déchirer du papier ;

Stade 7 : Déficit cognitif très sévère (stade sévère ou avancé de la maladie

d'Alzheimer) Au cours de la phase terminale de la maladie, la personne n'est plus capable d'interagir avec son entourage, d'avoir une conversation, ni de contrôler ses gestes. Elle peut encore prononcer des mots ou des phrases.

- À ce stade, la personne requiert une aide importante pour les activités quotidiennes telles que manger ou aller aux toilettes. Elle peut ne plus être capable de sourire, de se tenir assise et de lever la tête. Ses réflexes deviennent anormaux. Ses muscles se raidissent. Elle commence à avoir des troubles de la déglutition.

V.3-Les symptômes et signaux d'alerte : (23)

La maladie d'Alzheimer débute par des **troubles de la mémoire** : la personne malade a de plus en plus de mal à se souvenir des faits récents (contrairement aux souvenirs anciens qui sont davantage conservés). Puis se développent d'autres troubles comportementaux au fur et à mesure que la maladie progresse dans le cerveau, comme une **aphasie** (=difficulté à trouver les mots justes et perte progressive de la parole), une **agressivité ou une apathie**.

Aux stades avancés de la maladie, les personnes développent une **apraxie** (=troubles de la réalisation de certains gestes quotidiens) et une **agnosie** (=perte de la reconnaissance d'objets et de personnes) et deviennent totalement dépendantes. Ce stade sévère se termine par le décès de la personne malade, non pas à cause de la maladie, mais à la suite d'autres complications comme une infection, un arrêt cardiaque ou une dénutrition.

La MA est à l'origine de nombreux symptômes ;

1^e signe : les pertes de mémoire.

Ces oublis perturbent la vie quotidienne. La personne malade est incapable d'acquérir de nouvelles informations et elle a de plus en plus de difficultés à se souvenir des faits récents. Ces troubles de la mémoire s'accompagnent parfois de ce que l'on appelle l'anosognosie. C'est à dire que la personne malade ne se rend pas compte de la sévérité de ses problèmes de mémoire, qu'elle a tendance à attribuer simplement à son âge. N'ayant pas conscience du caractère pathologique de ses difficultés, la personne accepte mal l'aide et les mises en garde de ses proches contre certaines situations à risques, telles que la cuisine au gaz ou la conduite automobile.

2^e signe : les troubles du langage.

La personne atteinte de la maladie a du mal à trouver ses mots. Elle présente depuis peu des problèmes pour s'exprimer. Cette aphasie peut entraîner une perte progressive de la parole.

3^e signe : la perte de la faculté de jugement.

La personne malade voit sa capacité à évaluer justement les situations diminuée. Elle souffre de troubles du raisonnement.

4^e signe : les difficultés dans la planification ou la résolution de problèmes.

La personne malade peine beaucoup à planifier un simple rendez-vous ou à résoudre les petits problèmes du quotidien.

5^e signe : le retrait dans le travail ou les activités sociales.

La personne malade a l'air de perdre tout intérêt à la vie en société. Elle a tendance à s'isoler et à ne plus participer aux activités qu'elle aime habituellement.

VI-Le diagnostic :

le diagnostic de démence est clinique :

- il repose essentiellement sur l'étude de la cognition et de comportement. Les données cliniques de l'examen doivent être complétées par les indications fournies par l'entourage.
- L'utilisation de tests psychométriques et d'échelles d'évaluation est recommandée.

VI.1-l'observation de patient est fondamentale :

Il peut sembler perdu anxieux...peut être agressif. Fuyant les questions répandant par des pirouettes.....dans les cas les plus évolués le patient ne comprend pas ce qui lui arrive, ce qu'il fait.

VI.2-l'interrogatoire du patient et de sa famille est indispensable :

La comparaison des données fournies par le malade et par son entourage est riche d'enseignement sur le degré de détérioration et d'anosognosie.

VI.3-les études des fonctions cognitives :

Les études des fonctions cognitives sont au centre de la démarche diagnostique. Elle doit s'attacher à évaluer systématiquement les différents aspects du fonctionnement cognitif.

- ✓ les capacités d'attention : elles sont estimées par le degré d'adhésion à la conduite de l'examen, par répétition de listes de chiffres, par des exercices de calcul mental simple.

- ✓ la mémoire : elle est explorée en demandant au sujet d'évoquer les faits récents et anciens de son histoire et en évaluant ses possibilités d'apprentissages et d'évocation.
- ✓ en ce qui concerne le langage : il s'agit de repérer les troubles phoniques.
- ✓ les activités gnosiques ;elles sont étudiées en évaluant les possibilités de reconnaissance ou d'identifications d'objets.
- ✓ les fonctions exécutives :correspondent à l'élaboration de stratégies intellectuelles, à l'initiation et à l'organisation de l'action.
- ✓ capacités de jugements :elle sont évaluées par la recherche d'une perte de l'autocritique, d'une incapacité à formuler une opinion autonome et adéquate à la situation.
- ✓ la capacité de raisonnement : jugé sur la possibilité de résoudre des problèmes simples, d'interpréter correctement un proverbe et sur les capacités à extraire des similitudes et des différences.

❖ **Les tests :**

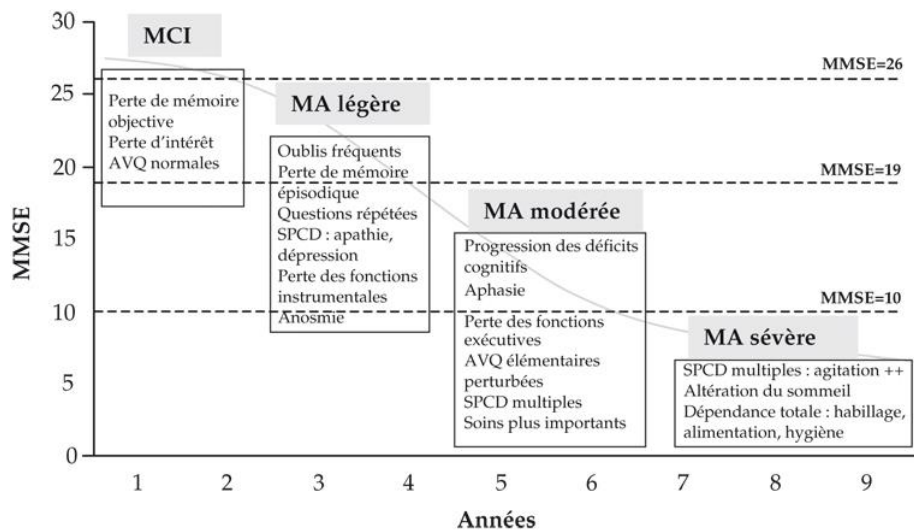
Un certain nombre de tests permettent de préciser la nature et l'importance des troubles cognitifs et ainsi les constatations cliniques en faveur du diagnostic de démence. L'évolution neuropsychologique précise ne peut être réalisée que dans des centres experts, un test toutefois peut être effectué simplement en pratique médicale courante :il s'agit Mini Mental State MMS. Ce test permet une évaluation globale du fonctionnement cognitif.il a l'avantage d'être simple d'utilisation rapide dans sa réalisation, le score donne une idée du degré de détérioration cognitive.

a-score MMSE:

Le MMSE fournit une idée au diagnostic de démence mais en aucun cas il ne peut fournir une indication sur le type de démence.

Le score maximal est de 30,le seuil de démence est en général fixé à 23-24 la démence considérée comme légère lorsque le score est entre 20 et 23,comme modérée, pour un score

entre 10 et 20 sévère lorsqu'il est inférieur à 10. l'interprétation des résultats doit tenir compte de l'âge mais surtout du niveau d'éducation. (l'annexe-2- fiche de score MMSE).



Figure(4): Progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer (24).

Par ailleurs, un certain nombre de tests rapidement réalisés peuvent être utilisés dans le cadre d'une consultation non spécialisée permettant de mettre en évidence une perturbation discrète du fonctionnement cognitif : apprentissage de mots avec rappel différé, avec et sans indiciage, pour explorer la mémoire épisodique, test de fluence verbale (set test d'Issac

b-Les critères de diagnostic du DSM-IV :

Le diagnostic positif de démence est essentiellement clinique fondé sur la mise en évidence d'une altération du fonctionnement cognitif retentissant sur la vie quotidienne. Les critères diagnostiques du DSM-IV renvoient à ces données cliniques. Le diagnostic de démence, selon ces critères, s'appuie sur l'existence d'un déficit de la mémoire à court et à long terme et sur la présence d'au moins un des signes suivants : altération de la pensée, de jugement, aphasie, apraxie, agnosie, ... ces troubles doivent être à l'origine d'une altération de la vie professionnelle, sociale ou familiale. Ils ne doivent pas dépendre d'une confusion mentale ou d'une dépression.

- **Seule la mise en évidence par biopsie cérébrale ou par autopsie des lésions caractéristiques de la MA permet un diagnostic de certitude. Sans données neuropathologique, le diagnostic de MA ne peut être porté qu'en terme de probabilité.**

- **Une altération progressive de la mémoire puis des autres fonctions cognitives, avec en particulier un syndrome aphaso-apraxo-agnosique, conduisent à la perte d'autonomie, évoque de façon précise le diagnostic.**

- **La présence d'une atrophie pariéto-temporale en imagerie morphologique, et d'un hypofonctionnement de même localisation en imagerie cérébrale fonctionnelle, peut dans certains cas renforcer l'orientation clinique.**

- **Les examens complémentaires :**

Il n'y a pas de marqueur diagnostique dans MA certains examens complémentaires peuvent toutefois utiles dans le démarche de diagnostic positif.

- En routine :

-TDM cérébrale.

-EEG standard.

-Bilan biologique : FNS, VS, ionogramme glycémie.

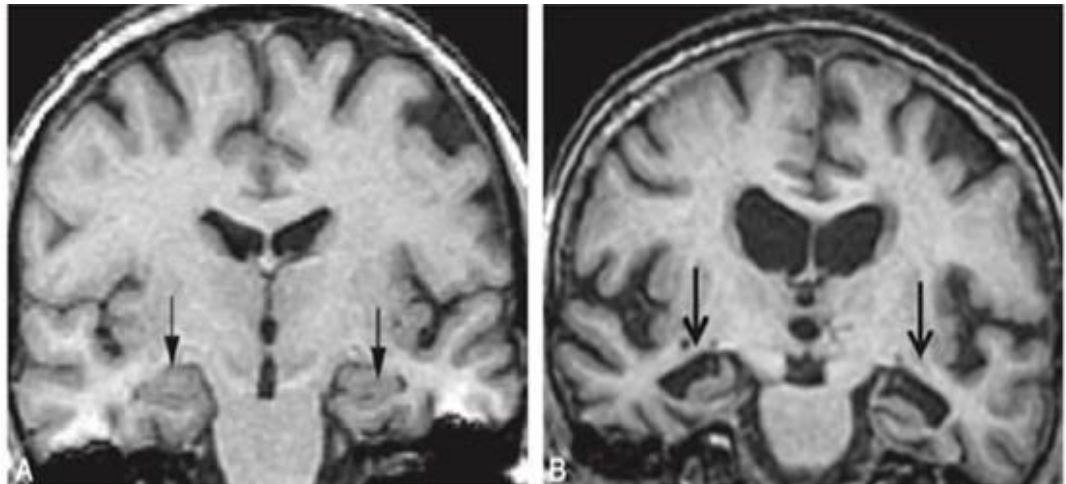
- Cas spécial :

-IRM encéphalique.

-SPECT.

-Bilan biologique :B12,TSH, bilan hépatique.

L'imagerie morphologique cérébrale : par TDM ou par IRM peut objectiver une atrophie marquée au niveau des région pariéto-temporales intéressées de façon privilégiée par le processus d'Alzheimer. Les études volumétriques en IRM du lobe temporelle et surtout du complexe amygdale-hippocampique pourraient à l'avenir trouver une place dan la demarche de diagnostic.



Figure(5): IRM cérébrale pour le diagnostic positif de la maladie d'Alzheimer.(25)

La tomographie d'émission mono photonique SPECT méthode d'imagerie cérébrale fonctionnelle lorsqu'elle peut être réalisée renforce souvent l'argumentaire diagnostique.

Les tests génétique : les examens visant à objectiver l'existence de mutations génétiques sur les chromosomes 1,14,21 le génotype de l'apolipoprotéine E qui est en faveur d'un risque plus important de MA.

VII. Le traitement de la MA

VII.1-Les traitements disponibles actuellement :

Les thérapeutiques visant à :

- Stabiliser ou au moins freiner la progression de la maladie .

- Améliorer les troubles psycho-comportementaux souvent associés.

Le traitement à visée symptomatique joue sur les conséquences des lésions, mais non sur leurs causes. Ce traitement symptomatique est prescrit pour limiter le déficit en neurotransmetteurs en rétablissant une neurotransmission normale concernant essentiellement le système cholinergique et améliorer ainsi la sémiologie clinique ou retarder la progression des déficits observés.

Le gain thérapeutique obtenu disparaît après arrêt du traitement.

Parmi les traitements disponibles actuellement, on distingue les thérapies agissant sur la voie cholinergique avec les anticholinestérasiques (AChE) et la mémantine qui agit sur la voie du glutamate (26).

VII. 1.1-Inhibiteurs de la cholinestérase :

L'atteinte précoce et intense de la voie cholinergique a conduit à l'élaboration de stratégies thérapeutiques d'activation de cette voie par l'inhibition de l'activité enzymatique des cholinestérases en augmentant le taux de l'acétylcholine (ACh) cérébrale (27) pour assurer une neurotransmission normale.

VII.1.1.1-mode d'action :

Les anticholinestérasiques sont les premiers médicaments ayant une action démontrée dans la MA . Ils augmentent la quantité d'Acétyl Choline (ACh) dans la synapse, en bloquant l'acétylcholine-estérase (AChE), qui dégrade l'ACh dans la fente synaptique.

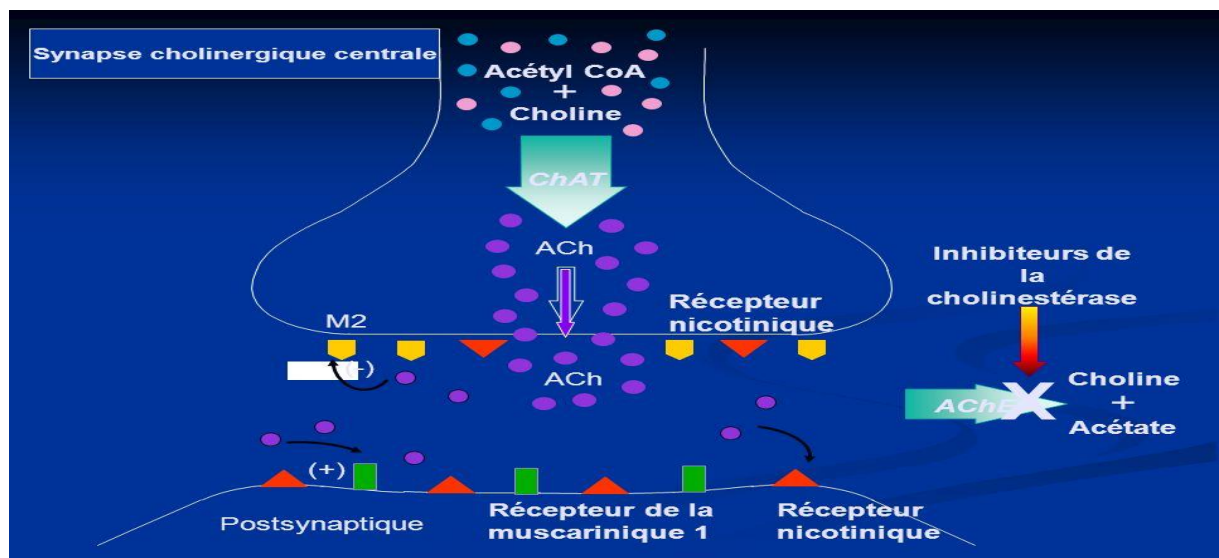


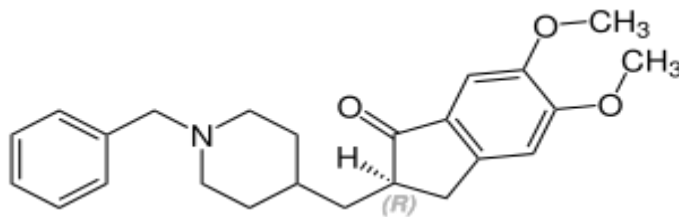
Figure (06) : présentation fonctionnel d'un synapse cholinergique.

VII.1.1.2-les médicaments anticholinergiques :

Trois médicaments sont actuellement disponibles sur le marché: le donepezil, la rivastigimine et la galantamine..le tacrine n'est plus prescrite en raison d'un risque d'hépatotoxicité sévère.

- Anticholinestérasiques à action réversible: la réversibilité rapide nécessite la présence permanente de l'inhibiteur pour avoir une efficacité

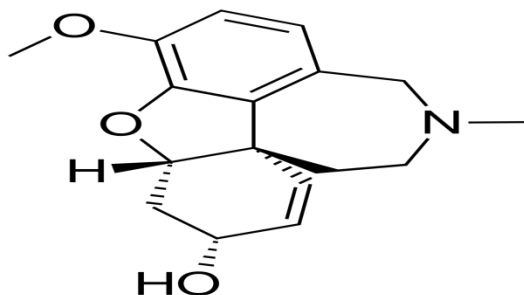
–**Donépézil**(Aricept®).Il permet d'atténuer les symptômes légers, modérés et avancés de la maladie. Il est vendu sous forme de comprimés. (1 prise par jour, à 5 puis 10 mg)



Molécule de donépézil

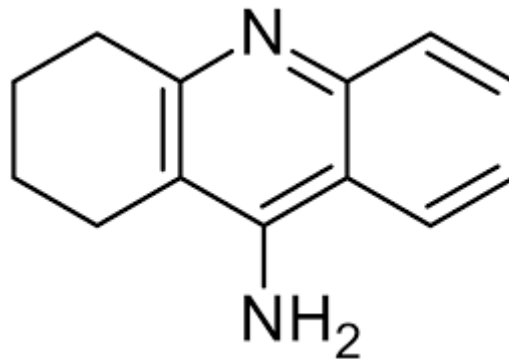
–**Galantamine** (Reminyl®) le dernier anticholinestérasique potentialise l'action de l'acétyl-choline par action sur récepteur nicotinique .

deux prises par jour, à quatre puis 8mg, jusqu'à une dose quotidienne totale de 24mg; ou sous forme LP avec une prise par jour).



Molécule de la Galantamine

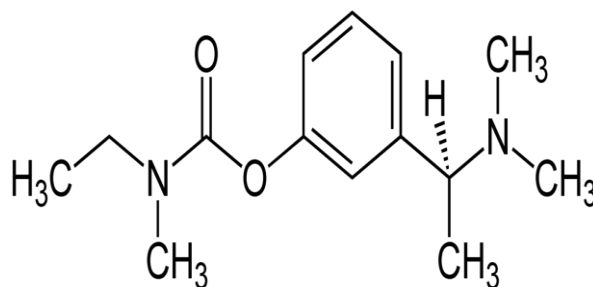
–**Tacrine**(Cognex®).La posologie efficace a été estimée à 120-160 mg. Les principaux effets secondaires étaient une toxicité hépatique par ces métabolites **benjlol imposant un suivi régulier du taux des transaminases hépatiques et empêchant souvent d’avoir un dose efficace et des troubles digestifs, plus rarement des effets neuropsychiatriques ou cardiovasculaires+++livre venjlo...c’est pour cela ce dernier il était retiré du marché.



Molécule de tacrine

- Anticholinestérasiques à action pseudo-irréversibles:dont la réversibilité est plus lente formant un complexe enzyme dérivé carbamylé stable .l’enzyme sous sa forme carbamylée est hydrolysée lentement et l’effet perssiste même que l’inhibiteur a disparu .

–**Rivastigmine**(Exélon®)La rivastigmine est un inhibiteur cholinesterase imposant des adaptations posologiques pour avoir un dose optimale de 6 à 12 mg/j quiinhibe l’acetylcholinesterase mais egalemt la butyryl- cholinesterase contrairement au donepezil et a la galantamine Durant 24h, l’organisme absorbe lentement le PA.



Molécule de rivastigmine

a.L'indication :

Ces médicaments sont indiqués dans le traitement symptomatique de la MA dans ses formes légères à modérément sévères.

b.Propriétés pharmacocinétiques

la propriété principale : les IACH Traversent la barrière hémato encéphalique ;c'est une nécessité pour soit le médicament efficace.

c.Métabolisme :

–Hépatique via les cytochromes (CYP450) concernant ces molécules ; Tacrine, Donézépil, Galantamine ; à l'origine d'interactions médicamenteuses connues avec ISRS (paroxétine, fluoxétine) et le Kétoconazole (inhibiteur de CYP3A4) (27) .

–Non hépatique: Rivastigmine(métabolisme plasmatique par les estérases).

d.effets indésirables :

Les effets indésirables des anticholinestérasiques sont principalement digestifs (nausées, vomissements, diarrhée ...), en partie fonction de la rapidité de titration. De rares effets cardio-vasculaires (bradycardie, syncope) ont été rapportés de meme que des effets généraux (asthénie, amaigrissement) et psychotropes (insomnie, confusion Rêves avec agitation motrice , cauchemars ,Crampes musculaires ,Confusion).

Les contre-indications sont rares, des précautions étant recommandées en cas d'insuffisance hépatique ou de troubles du rythme cardiaque.

VII.1. 2-Antagonistes glutaminergiques :

Cette famille ne comporte qu'un seul médicament et est apparu en 2002. Ce dernier est prescrit pour un traitement symptomatique des stades modérément sévère à sévère. La

molécule de glutamate (ou forme ionisée de l'acide glutamique) est un des neurotransmetteurs excitateur les plus importants dans le système nerveux central. Elle est responsable d'une excitation toxique de ce dernier. Lorsque la concentration en glutamate est trop excessive dans la fente synaptique, il va tellement stimuler les neurones qu'il provoquera leur mort. Présent en grande quantité dans l'environnement des neurones, il contribue donc à la maladie d'Alzheimer en détruisant ces derniers.

VII.1. 2.1-Mode d'action :

L'antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA agit sur ces derniers en bloquant la fixation du glutamate permettant de limiter l'effet neurotoxique de ce neurotransmetteur .

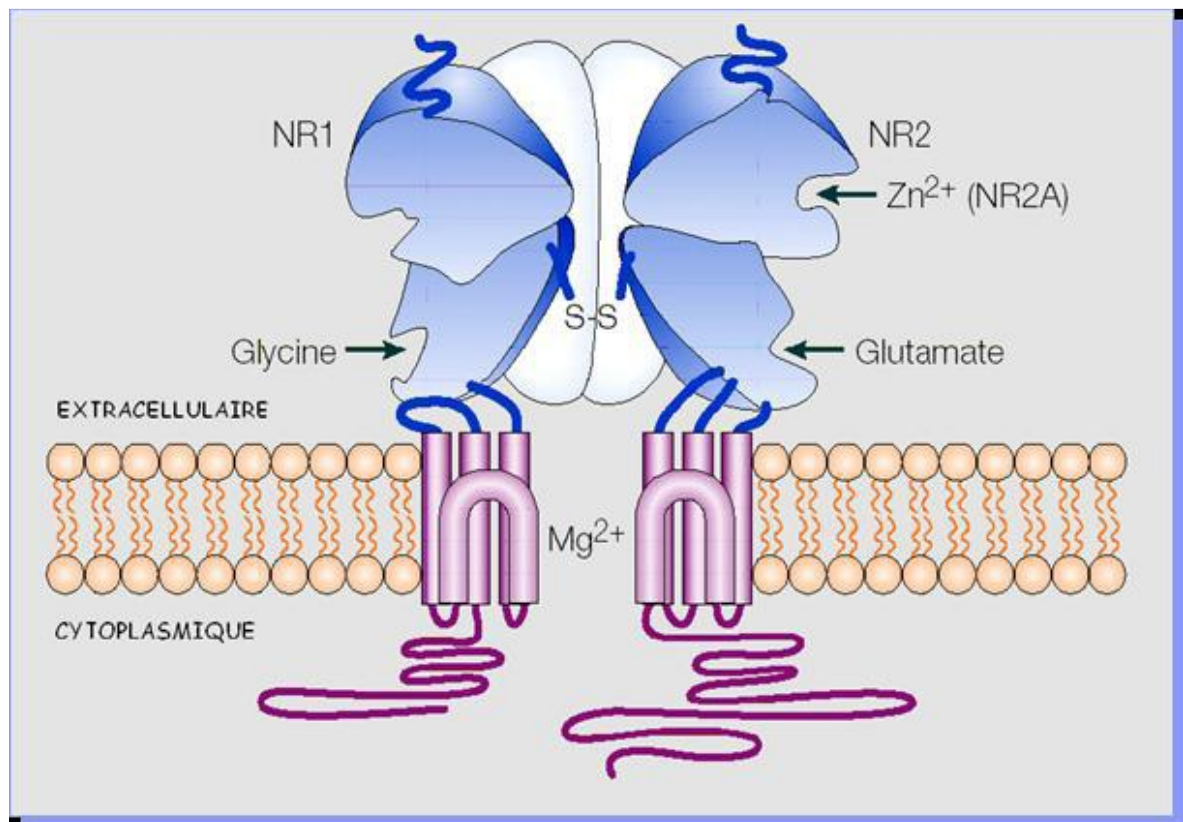


Figure (7):

Représentation schématique du récepteur NMDA.

VII.1. 2.2-La mémantine : (Ebixa®)

c'est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA. Elle dispose d'une autorisation de mise sur le marché pour les stades modérées à sévères de la MA.



a-Indication :

était initialement réservée aux formes modérément sévères et sévères de la maladie. L'indication a été récemment élargie. Sa tolérance est bonne. Son augmentation posologique se fait également de manière progressive. Quelques études récentes semblent être en faveur d'une efficacité potentialisée du traitement lorsque l'EBIXA* est associé à la classe des inhibiteurs des acétyl choline estérase.

b-Effets indésirables : (28)

- Constipation.
- Confusion.
- Céphalée.
- Hypertension artérielle.
- Agitation.
- Insomnie.

De plus, les médecins sont fréquemment amenés à prescrire des traitements comportementaux non spécifiques à la maladie d'Alzheimer (co-prescription) notamment

lorsque le patient présente des troubles non cognitifs de dépression, d'hallucinations ... En outre, près de 40% des malades sous « anti- Alzheimer » bénéficient d'un traitement antidépresseur. Ainsi, les co-prescriptions seront le plus souvent des antidépresseurs, des neuroleptiques

VII.2- Les nouvelles cibles thérapeutiques

Les perspectives actuelles s'orientent vers les dépôts A β et les DNF. Ces traitements sont potentiellement capables de modifier l'évolution naturelle de la maladie et d'agir sur les mécanismes d'action physiopathologiques présumés de la maladie par opposition aux traitements symptomatiques.

VII.2.1- Les thérapies anti-A β :

On distingue plusieurs types de médicaments anti-A β :

- les médicaments qui assurent la promotion de la clearance de A β (immunothérapie active et passive) ;
- les médicaments qui inhibent ou modulent la production de A β ;
- les médicaments antiagrégants A β .

VII.2.2- Les thérapies anti-Tau:

L'hyper phosphorylation de la protéine Tau au cours de la MA perturbe la fonction biologique normale de ces protéines. Cette perte de fonction peut être rétablie par la déphosphorylation à l'aide de phosphatases.

- Le méthylthioninium chloride (Trx0014) a mis en évidence des résultats encourageants
- Des anticorps monoclonaux anti-Tau sont actuellement en cours de développement (phase préclinique) (28).

VII .3-Traitement non médicamenteux :

Ils peuvent être regroupés de différentes façons selon le type de stimulation.

1-la stimulation cognitive :

- La rééducation de la mémoire.
- Rééducation de langage, de la communication.
- Relaxation.
- Activités récréatives.

2-la stimulation du comportement :

- Application de principes généraux, dont le principe de renforcement.
- Approche comportementale, stimulation de la présence d'un proche lors de conservation téléphoniques SPT.

3-la stimulation sensorielle :

- Aromathérapie.
- Musicothérapie.
- Luminothérapie.
- Technique dite Snoezelen.

4-la simulation de l'activité motrice :

- Exercices de gymnastique douce.
- Danse.
- marche.

Chapitre II :
Les neuroleptiques.

Partie 01 : Médicament psychotrope

I-Qu'est-ce qu'un médicament psychotrope :

C'est un médicament qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique.

Au niveau du système nerveux, l'activité psychique se traduit par des réactions biochimiques au sein des cellules nerveuses (appelées « neurones »). Les neurones synthétisent des substances appelées neurotransmetteurs (ou neuromédiateurs), dont les plus connus sont : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline.

Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement normal des neurones mais peuvent aussi, lorsqu'ils sont en quantité anormalement importante ou au contraire insuffisante, entraîner des troubles, qui se manifestent par certaines pathologies comme la schizophrénie, les troubles de l'humeur ou les troubles anxieux. Ce fonctionnement est d'une grande complexité, car il fait intervenir de nombreux systèmes biochimiques(29).

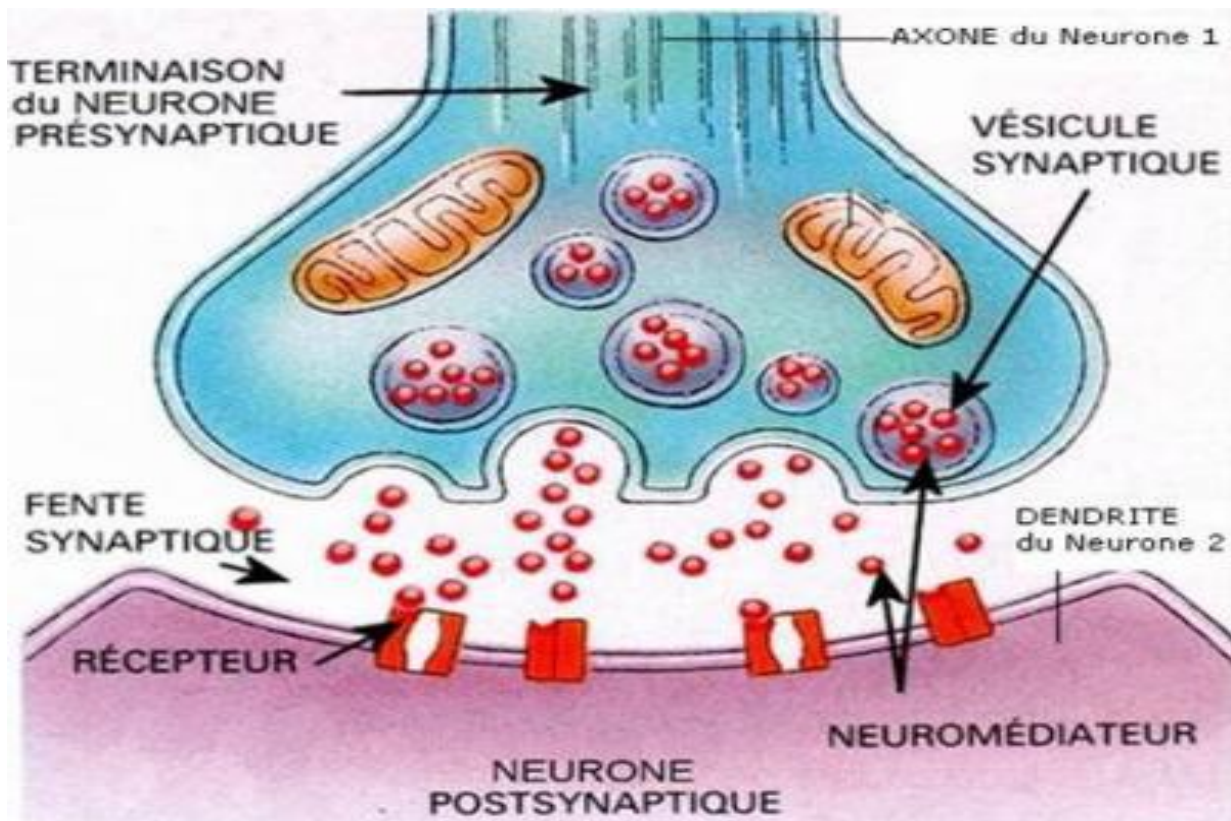


Figure (8) : Schéma fonctionnel d'une synapse

La recherche scientifique a pu démontrer que des anomalies de biologie cérébrale étaient associées aux troubles psychiques. On sait par exemple que des anomalies du système sérotoninergique (c'est-à-dire l'ensemble des neurones qui utilisent la sérotonine comme neurotransmetteur) sont observées à la fois dans les troubles de l'humeur, dans les troubles psychotiques et schizophréniques et dans les troubles anxieux.

Les médicaments psychotropes modulent les effets des neurotransmetteurs : ils améliorent ou stabilisent les anomalies de fonctionnement des cellules nerveuses.

Toutefois, il faut être très prudent sur les liens de causalité. En effet, si certains antidépresseurs ont un effet sur les neurotransmetteurs comme la sérotonine, cela ne signifie pas que la cause de la dépression est un manque de sérotonine. « Un niveau bas de sérotonine ne cause pas la dépression, pas plus qu'un niveau bas d'aspirine ne cause un mal de tête ».

II-Comment agissent les médicaments psychotropes :

Les médicaments psychotropes, suivant leurs propriétés spécifiques, se fixent au niveau des récepteurs neuronaux et entraînent des modifications biochimiques dans le but d'améliorer la neurotransmission.

Bien qu'on ne connaisse pas parfaitement le mécanisme d'action de ces médicaments, on sait identifier leurs effets et les utiliser pour soulager les troubles psychiques. On sait quel type de médicament sera efficace pour un trouble donné et quelles précautions sont à prendre avec chaque médicament. Tous les médicaments, en particulier les neuroleptiques, n'agissent pas sur les mêmes récepteurs, ce qui explique la variabilité des réponses à ces médicaments.

La mise au point d'une nouvelle molécule nécessite au moins dix ans de recherches cliniques, pendant lesquelles toutes les informations sont recensées et font l'objet de nombreuses expertises et essais cliniques, avant la mise sur le marché.

Après sa commercialisation, un nouveau médicament fait l'objet d'une surveillance continue par les centres régionaux de Pharmacovigilance. Tout effet grave ou inattendu causé par un médicament doit être signalé rapidement par tout personnel soignant.

III-Les différentes familles de médicaments à effet psychotrope :

On distingue cinq grandes classes de médicaments :

- Les neuroleptiques et/ou antipsychotiques,
- Les antidépresseurs,
- Les régulateurs de l'humeur ou normothymiques,
- Les tranquillisants ou anxiolytiques,
- Les somnifères ou hypnotiques.

On utilise également fréquemment d'autres médicaments, en particulier :

- Les antiépileptiques (utilisés pour traiter l'épilepsie, les troubles de l'humeur et parfois certaines douleurs),
- Les correcteurs, médicaments parfois associés aux neuroleptiques dans le but de corriger certains effets indésirables.

Partie2 : les neuroleptiques

I -Historique:

I.1-Historique des premiers neuroleptiques:

Les neuroleptiques sont un vaste groupe de médicaments ayant en commun des effets sédatifs sur le système nerveux central, dont la découverte s'est faite par étapes successives. Les premières recherches sur les neuroleptiques concernent la famille des phénothiazines et remonteraient à la fin du XIXème siècle, initialement dans le but de développer des médicaments antipaludéens et antihistaminiques . Par la suite, la prométhazine –médicament antihistaminique antitussif encore commercialisé de nos jours sous le nom de Rhinathiol® est découverte. Cette molécule suscite l'intérêt des chercheurs à cause de son effet fortement sédatif. C'est dans ce contexte qu'est développée la chlorpromazine (Largactil®), premier médicament considéré comme neuroleptique. Par la suite, d'autres neuroleptiques ont été mis sur le marché, de la famille des phénothiazines ou d'autres familles de molécules (butyrophénones thioxanthènes, benzamides, etc.)

La thérapie médicamenteuse de la psychose a vu le jour avec la découverte des effets de la chlorpromazine en 1952. Ce n'est que trois ans plus tard, en 1955, que le terme de neuroleptique, se traduisant littéralement par « qui prend le nerf », est utilisé.

A cette époque, Jean Delay et Pierre Deniker proposent comme indication de la chlorpromazine le traitement des épisodes aigus des psychoses. En effet, il a été observé une réduction des phénomènes aigus et de l'agitation et d'autre part, une amélioration du contact des malades. Suite à ces observations, ces deux psychiatres français définissent en 1957 les caractéristiques psychophysiologiques des neuroleptiques (30–31) :

- Création d'un état d'indifférence psychomotrice ; neutralité émotionnelle
- Réduction des symptômes psychotiques aigus et chroniques (angoisse, hallucinations, autisme)
- Efficacité vis-à-vis des états d'excitation et d'agitation
- Production d'effets secondaires neurologiques : extrapyramidaux et neurovégétatifs
- Action sous corticale prédominante

Par la suite, la deuxième molécule ayant une propriété désinhibitrice comme la réserpine, découverte en 1954 (32).

Une troisième molécule est découverte en 1958 : l'halopéridol, faisant partie de la classe des butyrophénones (33).

Les effets neurologiques, décrits dans la définition du neuroleptique, apparaissent à ce moment inévitable. Ce n'est qu'avec la découverte, dans les années 1990, de la nouvelle génération de neuroleptiques, que la tolérance neurologique des traitements s'est vue améliorée.

I.2- Classifications des neuroleptiques:

Après la découverte de plusieurs molécules neuroleptiques, diverses classifications ont vu le jour au cours du temps. Nous allons les détailler brièvement pour comprendre les classifications actuelles et les différences entre la première et la deuxième génération de traitements.

I.2.1-La classification de Lambert et Revol (1960) : (34,35)

Après la définition du neuroleptique proposée par Delay et Deniker, Lambert et Revol proposent une classification en 1960 qui représente les neuroleptiques sur un axe horizontal allant du pôle « sédatif » au pôle « incisif » ou « réducteur », c'est-à-dire les molécules responsables de l'effet antipsychotique le plus fort.

Les molécules les plus sédatives sont représentées à l'époque par la cyamémazine, Tercian® et la lévomépromazine, Nozinan®. Leurs effets indésirables prédominants sont les effets neurovégétatifs.

L'halopéridol commercialisé sous le nom Haldol® est la molécule ayant le plus d'effet incisif. Les manifestations extrapyramidales constituent son principal effet indésirable.

Ces effets indésirables seront développés plus loin.

I.2.2-La classification de Deniker et Ginestet (1975): (,21,23,24,25)(34,36,37,38)

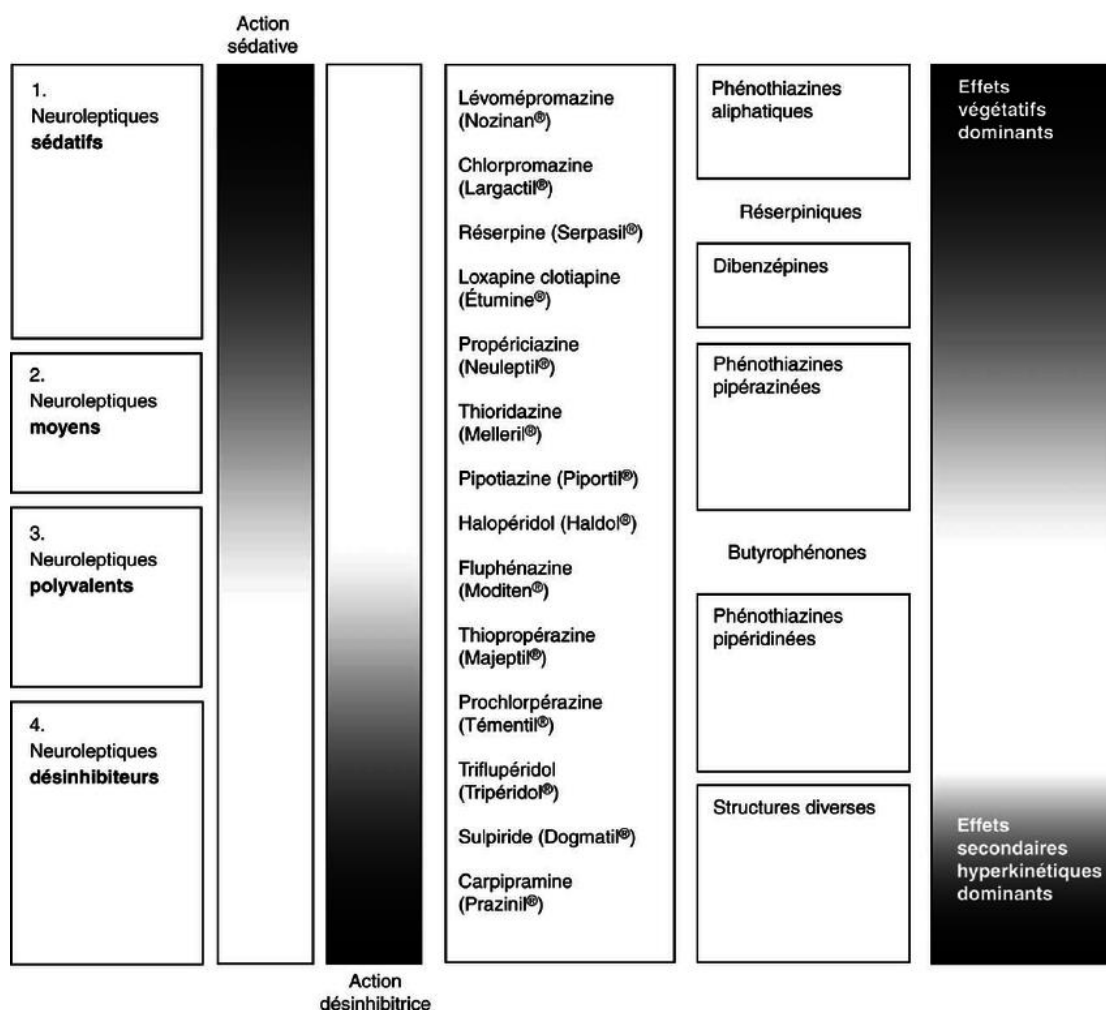
Cette classification distingue quatre catégories de neuroleptiques :

- Les sédatifs : lévomépromazine (Nozinan®) ou chlorpromazine (Largactil®) par exemple. Les effets indésirables neurovégétatifs sont les plus fréquents. Cela fait référence à la classification de Lambert et Revol en 1960.

- Les moyens : propériciazine (Neuleptil®) ou thioridazine (Melleril®) par exemple. Leur action thérapeutique et leurs effets indésirables sont limités. Ils présentent une action anxiolytique et ont peu d'effets antipsychotiques.

- Les polyvalents : halopéridol (Haldol®) par exemple. Leur caractéristique est une action antipsychotique dominante. Ils ont, soit une propriété sédatrice, soit une propriété désinhibitrice plus marquée qui se rajoute à l'effet antipsychotique.

- Les désinhibiteurs : sulpiride (Dogmatil®) ou prochlorpérazine (Témentil®) par exemple. Les effets indésirables dominants sont les troubles hyperkinétiques.



Figure(9): Classification de Deniker et Ginestet d'après Franck et al. (37)

I.2.3 Classification de Petit et Colonna (1978): (21,23,25) (34,36,38)

Cette classification se focalise sur la mono- ou bipolarité des molécules neuroleptiques. Ils ont mis en évidence qu'une molécule comme la pipotiazine (Piportil®), l'halopéridol (Haldol®) ou la fluphénazine (Moditen®) a une action différente en fonction de la posologie utilisée. C'est-à-dire qu'à faible dose, un effet anti-déficitaire est retrouvé et qu'à forte dose, la molécule a une action anti-hallucinatoire. Un tel médicament est alors qualifié de bipolaire. Les thérapies mono-polaires n'exercent qu'une seule action quelque soit la dose, il n'y a pas d'inversion d'effet.

En conclusion du paragraphe sur les classifications historiques, celles-ci ne sont valables que pour les neuroleptiques de première génération.

I.3-La naissance des antipsychotiques de deuxième generation:

Ce n'est que dans les années 1990 que la deuxième génération de traitement voit le jour (30,39). Il apparaît alors qu'ils provoquent moins d'effets indésirables de type neurologiques. Cependant, la propriété d'engendrer des effets neurologiques fait partie intégrante de la définition du neuroleptique de Delay et Deniker proposée en 1957. Le terme d'atypique est alors employé afin de marquer une différence entre les deux générations. De plus, nous parlerons de neuroleptiques pour qualifier les médicaments de première génération et d'antipsychotiques pour ceux de la deuxième. Ainsi, l'action antipsychotique est préférentiellement mise en avant au détriment des effets neurologiques.

L'historique de la thérapeutique antipsychotique permet de mettre en évidence la complexité de la classe des neuroleptiques, tant dans sa classification que dans les différents effets cliniques observés. Cette famille médicamenteuse est certainement une des plus complexes et diversifiées, car une donnée n'est souvent valable que pour une molécule ou un faible nombre de molécules. Nous allons à présent détailler la pharmacologie de cette classe qui témoignera de sa singularité.

II. Les médicaments de première generation:

Les médicaments de première génération sont qualifiés de neuroleptiques conventionnels, classiques ou typiques. Les molécules présentées par la suite sont sur le marché français en 2016.

II.1-Classification chimique :(40,41)

La première génération de traitement compte quatre grandes familles chimiques :

- les Phénothiazines
- les Butyrophénones
- les Benzamides
- les Thioxanthènes

Il existe une cinquième classe de structure proche de certains antipsychotiques atypiques, la famille des dibenzoxazépines : elle comporte la loxapine (Loxapac®).

II .1.1-Les phénothiazines:

Sans rentrer dans le détail des structures chimiques, cette classe est représentée par les molécules suivantes : la chlorpromazine (Largactil®), la lévomépromazine (Nozinan®), la cyamémazine (Tercian®), la fluphénazine (Modécate®), la propériciazine (Neuleptil®) et la pipotiazine (Piportil®).

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Chlorpromazine	Largactil®	1952
Lévomépromazine	Nozinan	1956
Cyamémazine	Tercian®	1971
Fluphénazine	Modécate®, Moditen®	1971
Propériciazine 1963	Neuleptil®	1963
Pipotiazine	Piportil®	1972

Tableau -1-: Les phénothiazines

II.1 .1.2-Les butyrophénones :

Elles sont représentées par les médicaments suivants :

l'halopéridol (Haldol®), le droperidol (Droleptan®) et la pipampérone (Dipipéron®). Une dernière molécule, le pimozide (Orap®) est classée comme apparentée aux butyrophénones.

D.C.I	Spécialité	Date de l'AMM
Halopéridol	Haldol	1960
Droperidol	Droleptan	1998
Pipampérone	Dipipéron	1965
Pimozide	Orap	1971

Tableau -2-: Les butyrophénones

II.1.3-Les benzamides:

Nous retrouvons trois molécules : le sulpiride (Dogmatil®), l'amisulpride (Solian®) et le tiapride (Tiapridal®). Cependant, l'amisulpride est considéré comme un médicament de deuxième génération.

D.C.I	Spécialité	Date de l'AMM
Sulpiride	Dogmatil	1968
Amisulpride	Solian	1986
Tiapride	Tiapridal	1974

Tableau -3-:Les benzamides

II.1.4-Les thioxanthènes:

Cette classe comporte deux molécules : le flupenthixol (Fluanxol®) et le zuclophenthixol (Clopixol®)

D.C.I	Spécialité	Date de l'AMM
Flupenthixol	Fluanxol®	1983
Zuclophenthixol	Clopixol®	1987

Tableau -4-:Les thioxanthènes.

II.2- Profil pharmacologique de classe:

La propriété clef de la pharmacologie des neuroleptiques mise en évidence dans les années 1970 est l'antagonisme D2 sur la voie dopaminergique méso-limbique. Cependant, cet antagonisme n'est pas sélectif de la voie méso-limbique. L'action est retrouvée sur les voies nigro-striée, méso-corticale et tubéro-infundibulaire (42). Cette action est alors responsable des effets bénéfiques sur la symptomatologie positive mais également des effets indésirables.

D'autre part, trois autres propriétés pharmacologiques sont communes et plus responsables d'effets indésirables que d'effets recherchés : un antagonisme muscarinique M1, un antagonisme histaminique H1 et un antagonisme adrénergique α_1 (43).

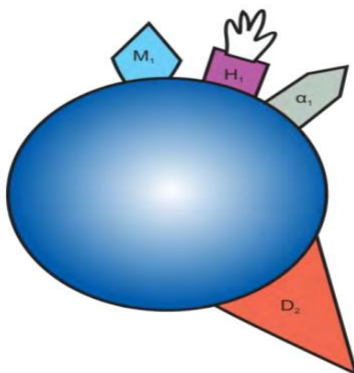


Figure (10) : Profil pharmacologique d'un neuroleptique d'après Stahl (43)

III. Les médicaments de deuxième génération:

Les médicaments de deuxième génération sont appelés les antipsychotiques atypiques. Dans plusieurs études, l'efficacité à long terme des antipsychotiques atypiques est équivalente à l'halopéridol voire même supérieure sur certaines dimensions, notamment sur les symptômes négatifs et cognitifs. Nous retrouverons une meilleure tolérance neurologique mais de nouveaux effets indésirables apparaissent, tels que les effets cardiométaboliques. Les molécules présentées par la suite sont sur le marché français en 2016.

III.1-Classification chimique:(40,41)

Il existe trois familles chimiques au sein des médicaments de deuxième génération. Il ne faut cependant pas oublier l'amisulpride faisant partie des benzamides (classe chimique de première génération).

III.1.1-Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines:

La classe des dibenzodiazépines compte le chef de file des antipsychotiques de deuxième génération : la clozapine (Leponex®). Elle a été synthétisée en 1959, puis abandonnée en

1975 à cause d'effets indésirables hématologiques, notamment des cas mortels d'agranulocytose (34). Néanmoins elle fut réintroduite en 1991 du fait qu'elle ait montré son efficacité dans les formes résistantes de la schizophrénie et qu'elle soit la seule molécule indiquée pour traiter une psychose chez un patient parkinsonien. Nous y 39 retrouvons également l'olanzapine (Zyprexa®). Une troisième molécule, la quétiapine (Xéroquel®), fait partie de la classe des dibenzothiazépines.

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Clozapine	Léponex®	1991
Olanzapine	Zyprexa®, Zypadhéra®	1996
Quétiapine	Xéroquel®	2010

Tableau -5-: Les dibenzodiazépines et les dibenzothiazépines

III.1.2-Les benzisoxazoles:

La rispéridone (Risperdal®) est la seule molécule représentant cette classe chimique. Son métabolite actif, la palipéridone (Xeplion®) est utilisée comme antipsychotique à action prolongée.

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Rispéridone	Risperdal®, Risperdal Consta®	1995
Palipéridone	Xeplion®	2011

Tableau -6-: Les benzisoxazoles

III.1.3-Les dihydroquinolones:

Une seule molécule est retrouvée dans cette classe : l'aripiprazole (Abilify®). Cependant nous verrons par la suite que cette molécule n'a pas exactement les mêmes propriétés pharmacologiques que les autres médicaments de deuxième génération, ce qui amène certains chercheurs à la classer comme un antipsychotique de troisième génération.

D.C.I	Spécialités	Date de l'AMM
Aripiprazole	Abilify®, Abilify maintena®	2004

Tableau-7-:Les dihydroquinolones

III.2-Profil pharmacologique de classe:

Le double antagonisme dopaminergique D2 et sérotoninergique 5HT2A est la principale caractéristique des antipsychotiques de deuxième génération, ce qui les différencie des neuroleptiques de première génération. Plus précisément, Meltzer en 1989 (36), a défini un rapport entre le taux d'occupation des récepteurs sérotoninergiques 5HT2A et ceux dopaminergiques D2 qui permet de différencier la première de la deuxième génération de neuroleptiques/antipsychotiques

$$\frac{\text{Taux d'occupation des récepteurs 5HT2A}}{\text{Taux d'occupation des récepteurs D2}} \quad \left\langle \begin{array}{|c|} \hline 1 \\ \hline \end{array} \right.$$

Lorsque le taux est inférieur à 1, le médicament a plus d'affinité pour les récepteurs dopaminergiques, ce qui le classe dans la première génération de traitement

Lorsque le rapport est supérieur à 1, l'affinité du médicament est supérieure pour les récepteurs 5HT2A. Cette propriété fait partie de la définition de l'atypicité d'une molécule.

IV- Action pharmacologique des neuroleptiques :

- ✓ Première génération : les neuroleptiques connus depuis la Chlorpromazine (Largactil®) sont l'Haloperidol (Haldol®), la Cyamémazine (Tercian®) la Lévo-mépromazine (Nozinan®), le Flupentixol (Fluanxol®), la Loxapine (Loxapac®) et le Zuclopenthixol (Clopixol®). Ces produits ont les actions suivantes :

- antihallucinatoire : ils diminuent les hallucinations auditives, visuelles, sensitives ou autres.
 - antidélirante : ils atténuent ou font disparaître les idées délirantes.
 - sédatrice : ils apaisent et diminuent l'anxiété, l'agitation ou l'agressivité, qui accompagnent les précédents symptômes.
 - désinhibitrice : ils améliorent le contact du patient avec la réalité.
- ✓ Deuxième génération : les neuroleptiques que l'on appelle aussi « antipsychotiques » ou « neuroleptiques atypiques » sont la Clozapine (Leponex®), l'Amisulpride (Solian®), la Risperidone (Risperdal®), l'Olanzapine (Zyprexa®), l'Aripiprazole (Abilify®), la Quétiapine (Xeroquel®), le Xeplion® palmitate de palipéridone et l'Asenapine (Sycrest®).

Il faut souligner que ces médicaments sont aussi efficaces que les neuroleptiques de première génération sur les signes positifs (délire, hallucinations, excitation), semblent plus efficaces sur les signes négatifs (ralentissement, retrait affectif, qui ressemblent à la dépression), et améliorent la cognition (processus de la pensée, de la mémoire, de la concentration, de l'apprentissage).

Ils n'ont pas les effets indésirables neurologiques sérieux graves et sévères que sont les dyskinésies tardives de la première génération. Cela ne veut pas dire qu'ils sont dénués d'effets secondaires. Cependant, ils apportent un plus en terme fonctionnel et ainsi, améliorent la qualité de vie des patients. À long terme et associés à d'autres traitements psychosociaux, ils permettent une meilleure insertion dans la communauté.

Par ailleurs la possibilité d'une prise unique journalière peut être plus simple qu'avec les neuroleptiques classiques.

V- Les différentes formes des neuroleptiques :

La forme orale se présente en comprimé, en solution buvable ou en comprimé orodispersible. Elle est à prendre régulièrement une ou deux fois par jour, selon la

prescription médicale. Cette forme nécessite une attention quotidienne et une bonne implication du patient et de son entourage.

Cette forme est en général utilisée dans la phase initiale de la prise en charge.

La forme injectable existe sous deux présentations :

- **à effet immédiat**, qui peut être administrée en urgence en cas de crise d'agitation par exemple, avant de prendre le relais par une forme orale,
- **à effet prolongé** dit «Neuroleptique à Action Prolongée» (NAP), dont l'action se maintient plusieurs semaines. Un des principaux avantages est de garantir une meilleure observance du traitement par le patient, et de prévenir ainsi les rechutes.

Actuellement cette forme à « action prolongée » existe pour cinq neuroleptiques : Haloperidol action prolongée (Haldol decanoas®), Pipotiazine action prolongée (Piportil L4®), Flupentixol libération prolongée (Fluanxol LP®), Fluphénazine action prolongée (Modecate®) et Zuclopendixol action prolongée (Clonixol AP®).

Parmi les antipsychotiques de deuxième génération, on compte depuis 2005 la Risperidone action prolongée (Risperdal consta LP®) qui a une durée d'action de 14 jours, mais dont les trois à quatre premières semaines de traitement doivent être accompagnées par une supplémentation orale de Risperidone (Risperdal®).

L'Olanzapine action prolongée (Zypadhera®) est un traitement commercialisé en 2010 et réservé à l'usage hospitalier. Il doit être prescrit à raison d'une injection toutes les deux ou quatre semaines et ne nécessite pas obligatoirement une supplémentation orale. L'injection doit être réalisée dans une structure d'hospitalisation .

VI- Le délai d'action des neuroleptiques:

La réponse au traitement neuroleptique apparaît en 2 ou 6 semaines. Une réponse insuffisante après 6 semaines impose une modification de posologie(44)ou un changement de molécule.

Un neuroleptique d'action prolongée prend le relais d'une forme orale, suivant l'équivalence de la dose orale, mais il est parfois utile de ré-évaluer la posologie du neuroleptique d'action prolongée après la troisième ou quatrième injection, en fonction des effets ressentis par le patient.

VII- Les principaux effets indésirables des neuroleptiques:

La sédation : diminution de l'état d'agitation pouvant entraîner un « ralentissement » physique et psychique, voire une sensation de fatigue.

Les troubles neurologiques : raideur de la marche, difficulté à effectuer certains mouvements, mouvements involontaires du visage. Ces effets sont toutefois beaucoup moins fréquents avec les neuroleptiques atypiques (deuxième génération). Ces effets dits « extrapyramidaux » peuvent être corrigés.

Les troubles neuro-végétatifs : sécheresse de la bouche ou salivation excessive, sécheresse des yeux et vision floue, constipation, hypotension en se levant, difficulté à uriner.

L'augmentation d'appétit et l'attirance pour les aliments sucrés : la prise de poids est à surveiller dès les premières semaines de traitement.

Les troubles hormonaux (troubles des règles) et les troubles sexuels (impuissance ou frigidité, troubles de la libido).

Les effets indésirables doivent être consignés régulièrement par le patient et/ou l'équipe soignante, et évoqués lors de la consultation médicale où ils devront être évalués, et éventuellement corrigés pour ne pas entraver la qualité de vie du patient.

Sur le plan pharmacologique, les consensus internationaux sont de plus en plus suivis(45). L'utilisation d'un neuroleptique de 2^e génération (ou antipsychotique) en monothérapie est recommandée dans les cas suivants :

- premier épisode de troubles psychotiques,
- rechute sous neuroleptiques conventionnels,
- mauvaise réponse au traitement initial, avec une période de transition entre les 2 molécules neuroleptiques.

Face aux situations particulières suivantes :

- agressivité : neuroleptiques conventionnels (première génération)
- agitation, excitation : Valproate de Sodium (Depakine®) ou benzodiazépine + neuroleptique conventionnel (première génération),
- dysphorie, risque suicidaire : neuroleptique de 2^o génération (antipsychotique atypique) ou Clozapine (Leponex®)
- résistance à 2 traitements bien conduits, ou dyskinésies : Clozapine (Leponex®).

VIII-Surveillance d'un traitement neuroleptique:

Les effets neurologiques gênants (contractures musculaires, raideur, tremblements) peuvent apparaître après l'instauration d'un traitement ou un changement de médicament ou une augmentation de dose. Ils peuvent être corrigés par des médicaments antiparkinsoniens dits « correcteurs » ou par une diminution de la posologie suivant l'avis médical.

La sédation est un effet indésirable courant : il faut vérifier si la posologie est bien adaptée , une altération de la vigilance doit faire suspecter un surdosage. La prudence doit être recommandée en cas de conduite automobile ou utilisation de machines.

Les effets métaboliques : augmentation de l'appétit, prise de poids, augmentation du périmètre abdominal, soif intense et troubles de métabolisme glucidique et lipidique doivent être surveillés dès le début du traitement. Si besoin, ils peuvent nécessiter une consultation diététique ou d'un spécialiste endocrinologue. Ces effets sont plus fréquemment rencontrés avec les neuroleptiques atypiques, en particulier Clozapine (Leponex®) et Olanzapine (Zyprexa®), puis Risperidone (Risperdal®), Le palmitate de palipéridone (Xeplion®) et Amisulpride (Solian®), mais ils ne sont pas systématiques pour tous les patients.

Les effets neurovégétatifs comme la sécheresse de bouche, la constipation, les difficultés à uriner, sont à surveiller régulièrement et peuvent être accentués par les traitements « correcteurs ».

Les vertiges et les malaises doivent faire suspecter une hypotension orthostatique.

Les effets endocriniens à corriger éventuellement : irrégularité des règles, tension des seins, troubles sexuels (frigidité, impuissance), doivent être régulièrement évalués au cours du traitement.

Molécules	Chlorpromazine	Halopéridol	Clozapine	Rispéridone	Aripiprazole
Propriétés					
Affinité(s) la (les) plus forte(s) pour les récepteurs	H1, M1, α 1	D2, D4	H1, M1, α 1	5HT2A	D2
Affinité pour les autres récepteurs	D2	H1, M1, α 1	5HT2A > D2	α 1, D2, D3, D4	5HT1A, D3, 5HT2A
Effets indésirables	Sédation, hypotension orthostatique, syndrome atropinique	Syndrome extrapyra- midal, syndrome malin des neurolepti- ques	Agranulocytose, prise de poids, diabète, sédation, syndrome atropinique, hypotension orthostatique, troubles cardiaques	Hyperprolacti- némie, sédation, prise de poids	Agitation, insomnie, troubles extrapyramidaux

Tableau -8-Tableau récapitulatif sur les propriétés pharmacologiques

Chapitre III :
*l'intérêt des
neuroleptiques dans le
traitement de la maladie
d'alzheimer.*

I-la maladie d'alzheimer et les troubles de comportements:

L'expression de la maladie d'Alzheimer peut être différente d'une personne malade à l'autre. Son évolution aussi. On parle beaucoup des altérations des fonctions liées à la connaissance dites cognitives, notamment la mémoire, mais les émotions et le comportement peuvent aussi être touchés.

les symptômes dits cognitifs de MA sont liés à la mémoire, au langage, à la reconnaissance, au jugement, au raisonnement ou à la compréhension sont les premiers troubles visible.

les troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer. Fréquemment observés dans cette affection, ils peuvent précéder le diagnostic de la maladie et ont un impact sur le déclin cognitif (46).

L'idée reçue selon laquelle la maladie d'Alzheimer affecte uniquement la mémoire est donc fautive : c'est bien plus large que cela.

les signes des troubles de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur ou du comportement, observés avec une grande fréquence chez les patients déments. On le sait peu mais ses symptômes peuvent bouleverser, avec plus ou moins d'intensité.

Les troubles comportementaux liés à une lésion cérébrale en général. Il paraît important de s'intéresser à ces altérations car ce sont peut-être ces éléments là qui posent le plus de problèmes au quotidien, pour les malades et leurs proches

I.1-Définition :

Le concept de comportement peut prendre différentes significations selon l'approche choisie. Fortement lié à la notion d'émotion, le comportement est difficilement conceptualisable en un modèle théorique. Cette notion reste définie par de multiples variabilités intra et interindividuelles.

Si l'on s'interroge sur le comportement du point de vue neuropsychologique, on peut voir qu'il existe fréquemment une perturbation comportementale après une lésion cérébrale focale ou diffuse(47).

Plus précisément, de nombreux troubles comportementaux et émotionnels ont été décrits au décours d'une lésion du lobe frontal. En 1975, Blumer et Benson (47) ont dissocié deux syndromes comportementaux en fonction de la localisation de l'atteinte cérébrale. Ainsi, une lésion du cortex préfrontal dorsolatéral entraînerait une « pseudo-dépression », caractérisée par une apathie, des sentiments de tristesse, des idées suicidaires. Une lésion du cortex orbitofrontal engendrerait un tableau inverse nommé « pseudo-psychopathie » avec euphorie, jovialité excessive, impulsivité ou encore comportements sociaux inadaptés.

Le lobe frontal étant connecté avec une multitude d'autres structures cérébrales corticales et sous corticales, de nombreuses lésions peuvent induire des perturbations d'ordre comportemental. En clinique, il est rare d'observer l'un de ces deux tableaux de manière précise, le praticien se retrouvera davantage confronté à une présentation mixte avec tantôt des signes de « pseudo-dépression », tantôt des éléments traduisant une « pseudo-psychopathie » (48)

Au-delà du point de vue neuroanatomique, il est important de considérer d'autres aspects tels que l'environnement, les relations ou l'univers culturel, qui peuvent être déterminants pour telle ou telle altération. En effet, l'ensemble des perturbations comportementales peut avoir des répercussions sur le quotidien des sujets, que ce soit au niveau personnel, relationnel et/ou professionnel. Ces troubles semblent d'ailleurs fréquemment poser plus de difficultés que les troubles cognitifs purs (47).

Par ailleurs, il est important, mais délicat, de distinguer les troubles psychologiques et comportementaux inhérents à une lésion cérébrale et ceux induits par les réactions des malades face aux difficultés engendrées par ces lésions. En effet, les troubles comportementaux prennent probablement leur origine dans une intrication complexe entre facteurs psychologiques, sociaux et biologiques(49).

I.2-Symptômes psychologiques et comportementaux de la maladie d'Alzheimer :

Trois types de troubles du comportement peuvent survenir au cours d'une maladie neurodégénérative (50) : des troubles en lien avec des lésions cérébrales, c'est-à-dire les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. Il existe également des troubles comportementaux d'apparition rapide, en lien avec des problèmes somatiques, un traitement médicamenteux ou une prise de toxiques. Enfin, des troubles comportementaux peuvent être liés à des situations relationnelles ou contextuelles néfastes pour le patient. Il est important de pouvoir dissocier ces trois éléments.

Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence sont sous-tendus par la localisation de la lésion cérébrale, les modifications des neurotransmetteurs et les conséquences des déficits cognitifs (50).

I.2.1-Troubles comportementaux : (33)(51)

•Troubles du comportement moteur

- Agitation .
- Comportement agressif.
- Comportements stéréotypés.

•Troubles des conduites élémentaires

- Troubles du comportement alimentaire
- Troubles du comportement sexuel
- Troubles du rythme veille- sommeil

I.2.2-Troubles psychiatriques :

- Troubles de l'humeur
 - Symptômes dépressifs
 - Troubles anxieux

- Modifications de la personnalité
 - Indifférence affective
 - Désintérêt, démotivation
 - Anhédonie

- Troubles psychotiques
 - Idées délirantes
 - Hallucinations
 - Paranoïa

✓ **Les troubles de comportements :**

L'agitation est une activité verbale, vocale ou motrice inappropriée, ne résultant pas selon un observateur extérieur d'un besoin ou d'un état de confusion. Elle peut être verbale (cris, verbalisations stéréotypées) ou physique (activités excessives, inappropriées ou sans objectif précis).

L'agressivité peut être physique ou verbale, et est un comportement qui est perçu par l'entourage du patient comme violent envers les personnes ou les objets. Elle est souvent assimilée à une menace ou un danger pour l'environnement ou le patient lui-même. L'agressivité peut être la conséquence de l'agitation, mais peut être indépendante.

Lastéréotypie ou **comportement stéréotypé** est un ensemble de gestes répétitifs, rythmés sans but apparent.

✓ **Les symptômes psychotiques:**

Les idées délirantes (*delusion*) sont des perceptions ou des jugements erronés de la réalité par le sujet. Les thèmes les plus fréquents sont le vol, le préjudice, la non-identification du domicile ou d'un membre très proche de la famille (délire de la présence d'un imposteur ou de sosies), l'abandon, la jalousie. Le sentiment d'être abandonné, rejeté, est fréquent en institution. Le délire peut être en relation avec des hallucinations sensorielles. Le caractère délirant du symptôme est lié au fait que le patient a la conviction que ces éléments irréels

qu'il rapporte sont vrais.

Les hallucinations sont des perceptions sensorielles (visuelles, auditives ou tactiles) sans objet réel, alors que les illusions sont des déformations ou des interprétations de perceptions réelles. L'ensemble des modalités sensorielles peut être affecté.

Opposition	Attitude verbale ou non verbale de refus d'accepter des soins, de s'alimenter, d'assurer son hygiène, de participer à toute activité.
Agitation	Comportement moteur ou verbal excessif et inapproprié.
Agressivité	Comportement physique ou verbal menaçant ou dangereux pour l'entourage ou le patient.
Comportements moteurs aberrants	Activités répétitives et stéréotypées, sans but apparent ou dans un but inapproprié : déambulations, gestes incessants, attitudes d'agrippement, etc.
Désinhibition	Comportement inapproprié par rapport aux normes sociales ou familiales : remarques grossières, attitudes sexuelles incongrues, comportement impudique ou envahissant.
Cris	Vocalisations compréhensibles ou non, de forte intensité et répétitives.
Idées délirantes	Perceptions ou jugements erronés de la réalité, non critiqués par le sujet. Les thèmes les plus fréquents sont la persécution (vol, préjudice), la non-identification (délire de la présence d'un imposteur ou de sosies), l'abandon, la jalousie.
Hallucinations	Perceptions sensorielles sans objet réel à percevoir, alors que les illusions sont des déformations ou des interprétations de perceptions réelles. Elles sont le plus souvent visuelles.

Troubles du rythme veille/sommeil	Troubles de la durée, de la qualité du sommeil, mais aussi par une inversion du cycle nyctéméral, dépassant le cadre polyphasique du sommeil physiologique de la personne âgée.

Tableau-9- : Types de symptômes

II-la prise en charge thérapeutique des troubles de comportements dans a MA par les neuroleptiques:

La plupart des personnes atteintes de MA (touchent 80% des patients) présentent des troubles de comportements et de l'humeur dues aux des facteurs écologiques (liés à l'environnement et l'entourage, aux aidants et aux professionnels) et par des facteurs propres à la personne ou à la maladie qui compliquent la cohabitation au quotidien.

ses symptômes se traduisent notamment par de l'irretabiité l'agressivité, de l'agitation , des hallucinations et des idées délirantes .

Une prise en charge globale doit donc être associé à une prise en charge psychologique et organisationnelle pour diminuer un peu de ses signes , mais lorsque les symptômes deviennent trop difficiles à gérer pour les patients et pour leurs proches, Et en cas ou ses troubles psychotiques deviennent sévères et non contrôlables autrement, après échec des autres mesures non médicamenteuses, il est alors recommandé de procéder un traitement médicamenteux.

Pour le traitement les neuroleptique sont au premier plan parmi les psychotropes(52).

Les **neuroleptiques** utilisés pour le traitement des symptômes (tels que l'agitation, l'agressivité, les troubles du sommeil ou les hallucinations) associés à la MA agissent en entraînant un **effet calmant et antipsychotique** auprès des patients.

Neuroleptiques Ces médicaments permettent de réduire la concentration de la dopamine dans le cerveau, entraînant ainsi un effet calmant(53) .

Il n'est pas recommandé de prescrire un neuroleptique classique dans les pathologies démentielles tels MA en raison d'un risque élevé d'évènements indésirables graves (syndrome extra-pyramidal, chute, accident vasculaire cérébral, pneumopathie d'inhalation, syndrome malin des neuroleptiques, décès notamment).

De plus, les neuroleptiques classiques comme l'haloperidol* provoquent souvent des troubles de la mobilité, notamment de la marche, entravant du coup l'autonomie de la personne. C'est pourquoi les médecins préfèrent prescrire des neuroleptiques dits atypiques.(54)

Parmi les effets secondaires indésirables relativement fréquents, on compte la somnolence, l'incontinence et une aggravation de l'état mental. C'est pourquoi un traitement par neuroleptiques doit impérativement se faire à des doses aussi faibles et sur une période aussi courte que possible sans relâcher de vigilance médicale(54) et leurs utilisation est souvent contestée, et devrait toujours principalement tenir compte des avantages dont bénéficient le patient et son entourage.

Les symptômes pouvant s'atténuer avec le temps, un contrôle doit être effectué régulièrement afin de vérifier si un tel médicament est encore indiqué.

Les antipsychotiques de dernière génération (rispéridone, olanzapine, aripiprazole clozapine) apportent un bénéfice modéré sur les SPCD d'une manière globale. Pour des prescriptions de courte durée (entre 3 et 18 semaines), ils semblent avoir un effet modéré principalement sur les troubles du comportement de type agressivité(55), notamment avec la rispéridone (posologie de 2 mg/j).

L'effet de ces molécules sur les troubles psychotiques est plus contrasté, mais a cependant été rapporté dans différentes études.

La posologie de l'une des deux molécules les plus étudiées dans ce domaine peut être envisagé : rispéridone à une posologie de 0,25 mg à 1 mg par jour ou olanzapine à une posologie de 2,5 à 5 mg par jour et , aripiprazole 10mg/jour(27).

En cas de prescription, il est recommandé de suivre les règles ci-dessous :

- évaluer systématiquement le risque d'événements cérébro-vasculaires, cardiaques, neurologiques, cognitifs et métaboliques ;
- identifier, documenter et quantifier systématiquement les symptômes cibles à corriger ;
- choisir l'antipsychotique après une analyse individuelle des bénéfices/risques : demi-vie courte, effet anticholinergique faible ;

- informer systématiquement le patient ou l'aidant sur le rapport bénéfices/risques du traitement ;
- utiliser systématiquement la posologie initiale la plus basse possible, de l'ordre du quart des posologies usuelles chez l'adulte jeune, puis l'augmenter progressivement si besoin ;
- prescrire le traitement pour une durée très limitée ;
- réévaluer systématiquement, au moins toutes les semaines, la tolérance physique, neurologique et cognitive et l'efficacité symptomatique ;
- arrêter les antipsychotiques dès que l'état clinique le permet ou dès que les autres mesures thérapeutiques sont devenues efficaces.

Dans la maladie d'Alzheimer, un antipsychotique ne peut être prescrit que chez des patients recevant déjà un traitement par inhibiteur de l'acétylcholinestérase, sauf en cas de contre-indication ou d'intolérance à ce dernier .

La PARTIE PRATIQUE

Partie 01 : Etude statistique

I. Introduction :

La pratique de l'interet des neuroleptiques dans le traitement de la MA bien précisé dans les troubles de comportement (spcd) considérer leur utilisation est bénéfique .quelles sont ces indications ? et l'efficacité ?

II. Objectifs de l'étude :

- **Objectif principal :**

L'objectif principal de l'étude réalisée dans le cadre de ce mémoire est mettre en évidence l'intérêt des neuroleptiques et leurs utilisation chez les sujets atteints de la maladie d'Alzheimer.

- **Objectifs secondaires :**

-Étudier les proportions de prescriptions des neuroleptiques chez les sujets déments dans le services neurologie.

-Déterminer les modalités de prescriptions des neuroleptiques : molécule , posologie

-Déterminer s'il existe un lien entre l'amélioration des cas de patients et la prescription de neuroleptiques dans les derniers 3 ans , ce qui permettrait d'identifier des déterminants de la prescription de neuroleptiques pour eux qui ont la MA.

- précise la dose efficace .

III. Méthodologie de l'étude:

il s'agit d'une etude retrospective sur dossiers .le methodologie retenue est approprie pour evaluer la prescription des neuroleptiques au Centre d'alzheimer CHU frantz fanon blida,l'objectif de ce travail etant d'obtenir des données descriptives .

a- Critères d'inclusion:

Etaient retenue dans cette etude; les sujets ages plus de 50 ans presentant des troubles de comportements.

b- Critères d'exclusions:

Les personnes d'ages moins de 50ans ne presentment pas troubles de comportement ; ont été exclus de cette etude.

IV. Déroulement de l'étude :

Une fiche de renseignements pour chaque patient a été établie. [Annexe -02-] Les variables retenues ont été notamment : le sexe ,l'âge , Antécédents médicaux personnel (HTA –diabète...), Antécédents familiales , Présence des troubles comportementaux (**troubles non cognitifs**) les quels ? le stade de la MA ,le traitement.

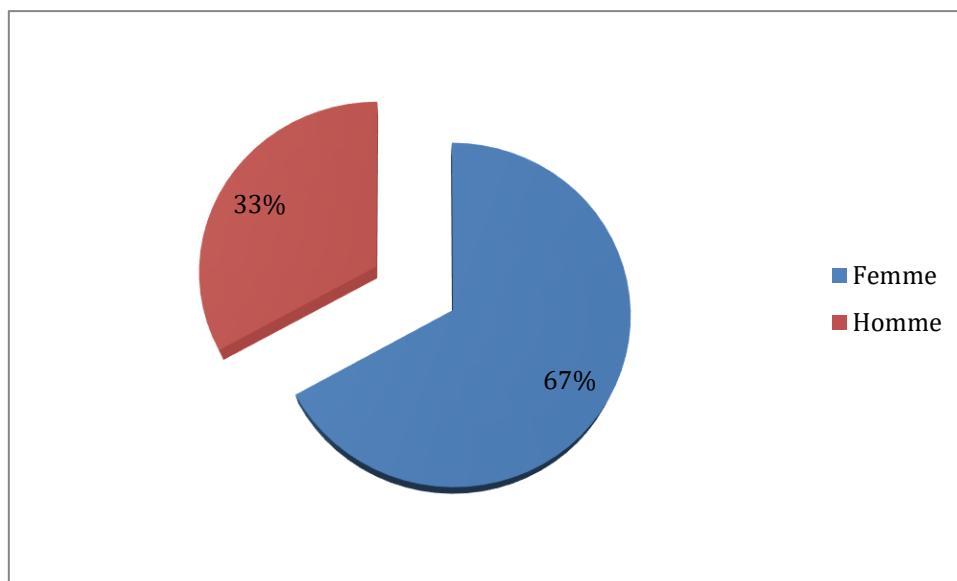
puis on été assisté des séances de consultation avec les médecins neurologues au sein de centere d'Alzheimer CHU Frantz fanon Blida ou on a étudié 2 cas cliniques.

130 dossiers ont été étudiés à CHU FF au niveau de centre de mémoire service neurologie .

V. RESULTATS

V .1-Caractéristiques des patientes :

V .1.1-Répartition des patients selon le sexe :



Figure(11): Répartition des patients selon le sexe.

Commentaire :

Le sexe est l'un des principaux facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer.

67% des sujets étudiés sont des femmes .

Pour les hommes (33%) .

V .1.2-Répartition des patients selon l'âge:

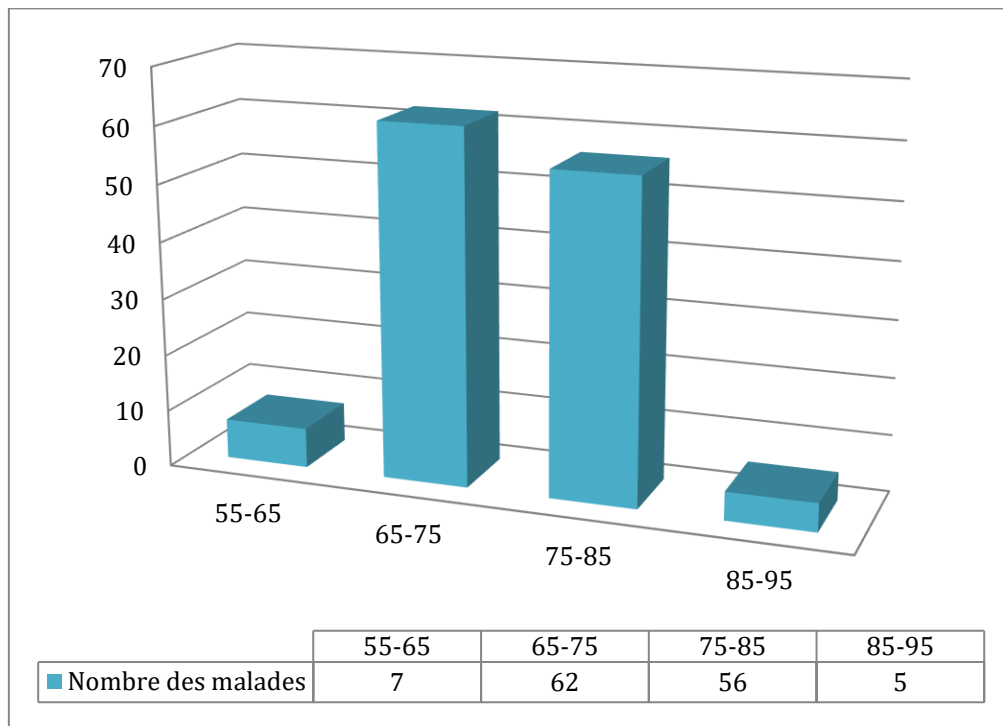


Figure (12) : Répartition des patients selon l'âge.

Commentaire :

L'âge moyen pour le quel les gens sont plus exposé au risque d'avoir un démance de type alzheimer est entre [65-75] et [75-85] ou on retrouve 47% et 43% respectivement.

V .1.3-Répartition des patients selon les antécédents:

- les antécédents médicaux :

	Effectif	Pourcentage
HTA	36	27,69%
Diabète	29	22,30%
HTA+Diabète	57	43,84%
Autre (IR-Cardiopathie..)	3	2,30%
R.A.S	5	3,84%
TOTAL	130	100,0%

Tableau -10- : répartition des patients selon les antécédents médicaux.

Commentaire :

La majorité des patients avaient des antécédents cardiovasculaires : nous les détaillerons ci-après. Près de la moitié des patients avaient une hyper tension et diabète type 2 c'est 43,84% (n=57)

Une faible population qui a aucun antécédent médical c'est environ 3,84% (n=5).

- Antécédents familiales :

	Effectif	Pourcentage
Presence d'un membre de famille touché par la MA	12	9,23%
Absence	118	90,76%

Tableau -11- : répartition des patients selon les antécédents Familiales.

Commentaire :

On trouve que 9,23% (n=12) des patients inclus ont eu au moins un membre de famille a eu la MA

V .1.4-Répartition des patients selon Le niveau intellectuel :

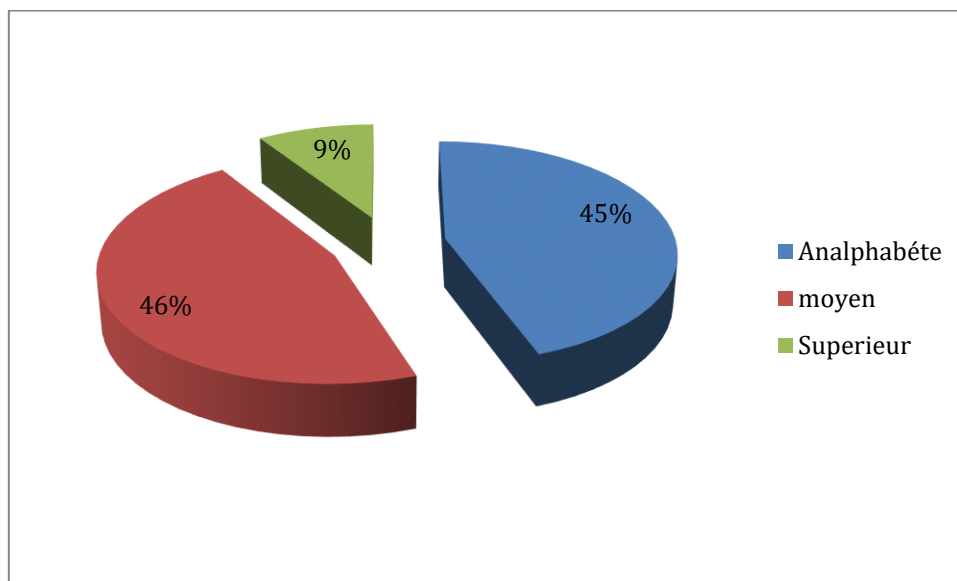


Figure (12) : Répartition des patients selon le NI.

Commentaire :

Dans notre étude 45 % soit 58 sujets présentent des analphabètes.

V .1.5-Répartition des patients selon les troubles comportementaux:

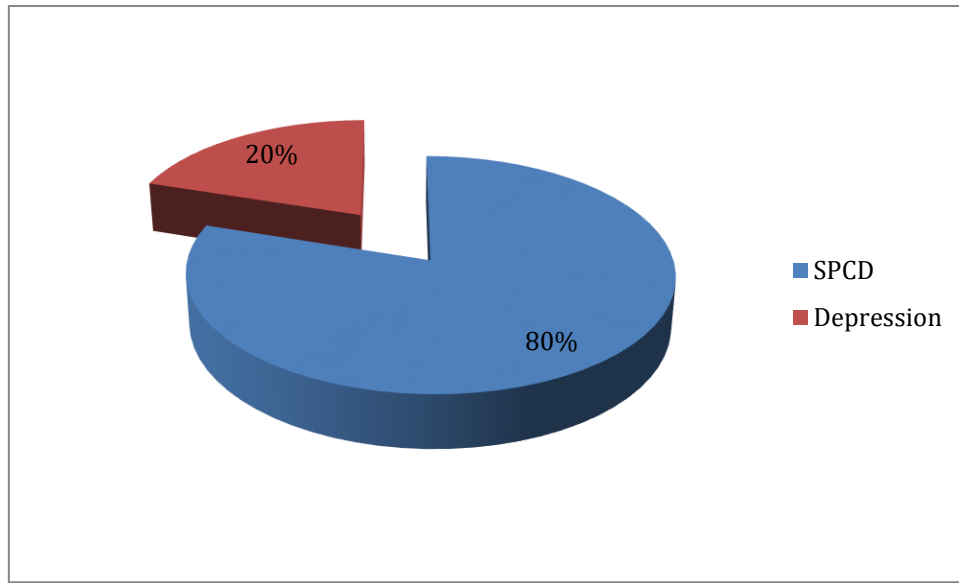


Figure (13) : Répartition des patients selon les manifestations psychiatriques.

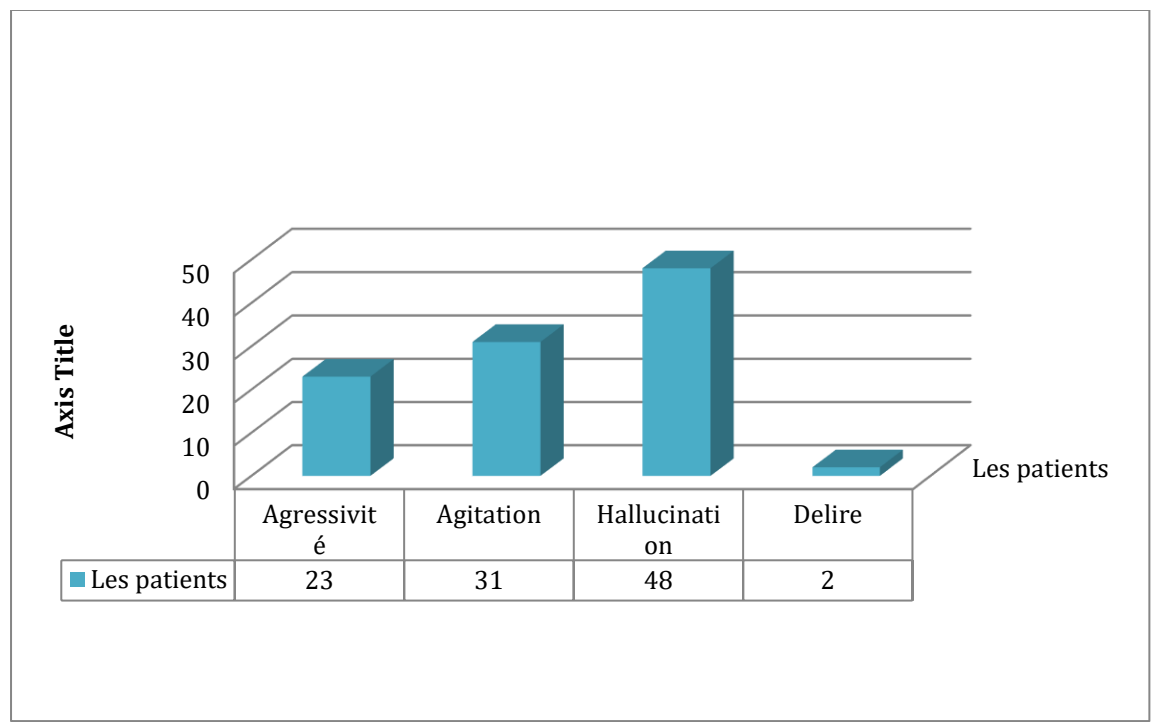


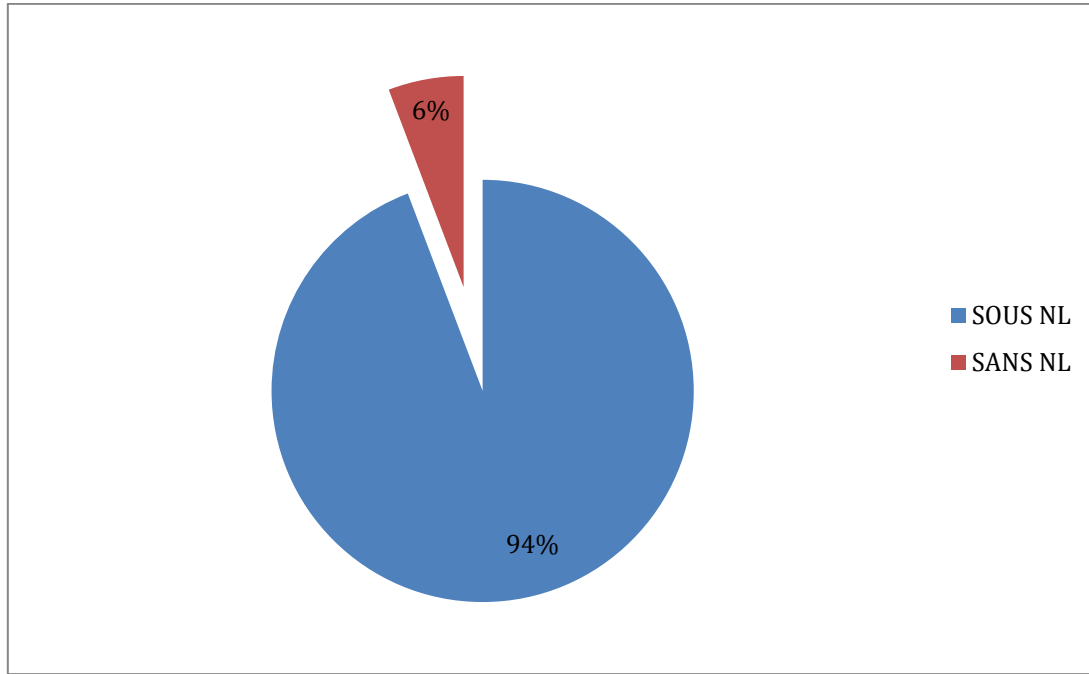
Figure (13) : Répartition des patients selon les troubles comportementaux.

Commentaire :

Cents quatre (n=104) patients parmi la population étudiée représente SPCD de types différents représente par 80% .

Le reste de notre population 20% soit (n=26) souffrent de dépression ou autre trouble psychiatrique.

V .2.-La Prescription des neuroleptiques :

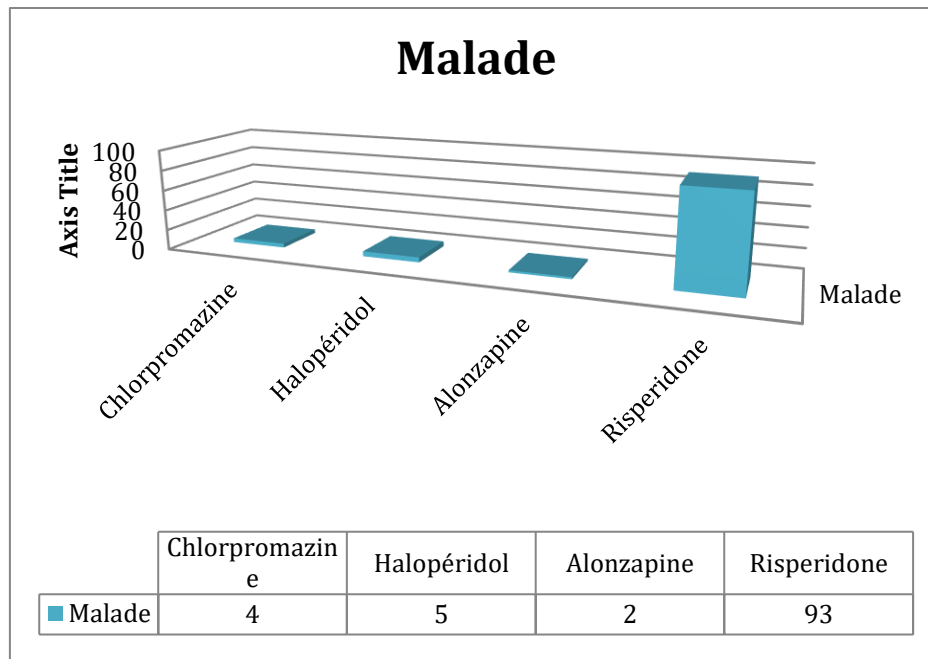


Figure(14) :Repartition des patients selon la prise /ou non des NLs

Commentaire :

La majorité de population étudiée bénéficie un traitement par les neuroleptiques environ 94% soit (n=98) du groupe qui ont des troubles de comportements.

V .2.1-Le neuroleptique prescrit :



Figure(15) :répartition des neuroleptiques utilisés

Commentaire :

Chaque un des patients est reçu un traitement par NL donné selon le cas et le trouble observé dans le tableau clinique de malade

Les neuroleptiques prescrits étaient, par ordre de fréquence : la Risperidone pour plus de prescriptions 89,42% (n=93), l’Halopéridol 4.80% (n=5), la chlorpromazine(n=4), l’Olanzapine(n=1).

VI. ANALYSE ET DISCUSSION :

VI.1-Sexe :

Les femmes ont deux fois plus de risque d’être atteint par la maladie d’Alzheimer, cela peut être attribué à l’augmentation de la masse grasseuse, aux changements hormonaux (ménopause), en plus de l’espérance de vie.

VI.2-Age :

L’âge est l’un des principaux facteurs de risque de la survenue de la maladie d’Alzheimer, c’est pour cela que notre étude a inclus des sujets d’un âge supérieure à 50 ans.

La plupart des sujets ont plus de 65ans c'est entre 65 ans jusqu'à 80ans.

Pour la population qui a moins de 65ans soit 5.38% on a trouver qu'avait le membre de sa famille qui a développé la maladie avant lui ; donc il s'agit d'une forme familiale lie a la génétique.

Dans notre étude sur les 130 sujets 87 sont des femmes soit 67%.

VI.3- les antécédents :

- **Antécédents des patients :**

L'hypertension artérielle non traitée surtout augmente les risques d'accident vasculaires cérébraux (AVC) et la **perte de mémoire**MA , ainsi que le diabète ; mais d'une manière méconnus .

c'est pour cela dans notre étude la majorité des sujets ont l'HTA et le diabète.

- **Antécédents familiales :**

La maladie d'Alzheimer familiale représente 9.23% de tous les cas etudies . c'est des patients ont une pathologie héréditaire rare due a des genes peut se développer à tout âge.

VI.4- Le niveau intellectuel :

Le niveau d'éducation semble jouer un rôle important dans le risque de survenue de la maladie d'Alzheimer. Les personnes n'ayant pas poursuivi une longue ou les analphabètes ont plus de risques d'être atteints. De la même manière, une scolarisation plus importante aurait pour effet de retarder l'apparition des premiers troubles.

ce phénomène s'expliquerait par une « réserve cognitive » et une mobilisation accrue de réseaux neuronaux qui permettent de compenser des lésions cérébrales chez les personnes ayant eu une stimulation intellectuelle riche tout au long de leur vie.(56)

VI.5- les troubles de comportements :

Jusqu'à 80% des patients atteints de maladie d'Alzheimer peuvent présenter au moins un trouble ou comportemental à un moment de l'évolution de la maladie ; ils occasionnent une part importante de la souffrance des patients et des aidants, et conditionnent fortement le mode de vie du patient et son parcours de soin.

L'étiologie de ces troubles est multifactoriel et intègre des composantes neurobiologiques, somatiques, psychologiques et environnementales. En effet, certains facteurs prédominants à une période donnée pour un symptôme déterminé peuvent devenir secondaires par rapport à d'autres facteurs à un autre moment.

Les symptômes les plus fréquents sont ; l'hallucination, l'agitation, les idées délirantes et l'agressivité.

VI.6- la prescriptions des neuroleptiques :

un traitement par psychotrope peut être envisagé pour eux qu'ils ont des troubles de comportements et c'est le cas de la majorité des sujets étudiés et devant la gravité de ses symptômes et l'importance de souffrance pour l'entourage de patient et que les techniques non médicamenteuses sont inefficaces.

La prescription doit être réservée au cas grave incontrôlable.(57)

VI.6.1- l'intérêt de la prescriptions des neuroleptiques dans la MA :

la prescription ou le maintien des neuroleptiques sont motivés par des troubles du comportement lorsqu'ils peuvent être dangereux ou il y'aura une Modification de la qualité de vie donc c'est la raison pour la quelle on doit traiter nos patients et minimiser les risques engendrer.

Les principaux motifs retrouvés dans les dossiers sont, de fait, les suivants :

- L'agressivité.
- L'hallucination visuelle ou auditive.
- L'agitation
- Le délire.

Les données de notre étude nous permettent de dire et de déduire qu'il y'aura un avantage de prendre un NL chez les déments pour soigner ces symptômes ;soit 90% de la population étudiée prend un NL.

L'amélioration de tableau clinique après une période donnée, comme on a trouvé sur les dossiers des malades après la consommation des NL, permettant d'expliquer la pleine efficacité de la prescription .Et c'est un argument pour démontrer l'intérêt des NLs dans le traitement des symptômes non cognitifs de la MA.

Les neuroleptiques ne sont maintenus que lorsque leur prescription est à l'origine d'une amélioration très nette des troubles du comportement et pour éviter les effets indésirables.

VI.6.2- les modalités de prescription des neuroleptiques:

On a trouvé que tous les patients bénéficient du traitement par les NL surtout la molécule de la Risperidone le NL de deuxième génération (atypique) par rapport à la molécule de l'halopéridol et la chlorpromazine (classique) [consommée par une faible population].

Le risperidone (Risperdal) est prescrit en première intention car La Risperidone, a un effet statistiquement significatif sur l'amélioration des scores d'évaluation des symptômes comportementaux

Deux neuroleptiques, à savoir la chlorpromazine (largactil) et l'halopéridol (Haldol) sont également prescrits, mais seulement en deuxième intention.

Les antipsychotiques atypiques agissent sur les récepteurs de plusieurs neurotransmetteurs dont la dopamine et la sérotonine. Ils agissent moins sur les récepteurs D2 de la dopamine que les antipsychotiques de première génération, ce qui réduirait les effets secondaires associés à cette action. C'est la raison pour laquelle la prescription des NLs atypiques souhaitable de la prendre en première intention .

Le traitement doit être débuté à très faible dose, avec une augmentation progressive en fonction de la réponse clinique, sur la durée la plus courte possible. Son utilité doit être fréquemment réévaluée.

La posologie administré pour la Risperidone est de 0,25 mg à 1 mg par jour, Olanzapine à une posologie de 2,5 à 5 mg par jour, largactil 4 % goutte : 10 a 20 goutte par jour .

L'évolution des prescriptions de neuroleptiques dans notre étude est très semblable aux résultats des thèse qui a analysé des patients pendant une période donnée en 2012 (58) . Dans cette étude, 75% des patients(n=130) étaient sous neuroleptiques ; et environ la totalité entre eux ont une amélioration de la prescription de neuroleptiques.

Partie 02 : cas clinique

I-Nature de l'étude :

C'est une étude descriptive et analytique type cas cliniques, portée sur deux malades qui ont été pris en charge pour démence type Alzheimer au niveau du centre de mémoire service neuro -logie CHU Frontz Fanon de Blida .

II-Objectif de l'étude :

- Décrire le tableau clinique de la MA
- Décrire le diagnostic.
- L'évaluation des malades sur le plan cognitif et comportemental.
- Evaluer la qualité de prise en charge.

III-Cas clinique [01] :

III.1-Description du cas :

Il s'agit du patient H.N âgé de 59 ans, marié et père de deux enfants, de niveau d'instruction terminal, aux Antécédents d'un HTA depuis 2002, par ailleurs, on note pas d'hérédité psycho-pathologique chez notre patient.

Le début des troubles semble remonter à l'année 2011, marqué par un premier épisode, faisant suite à un facteur de stress (perte d'un proche), fait d'une anxiété de plus en plus massive, irritabilité avec instabilité psychomotrice et perturbation des fonctions instinctuelles notamment le sommeil, d'où sa première consultation en neurologie, mis sous traitement antidépresseur type ISRS et anxiolytique, avec légère amélioration sur le plan thymique et comportemental, traitement abandonné quelques mois après et avec suivis anarchique et patient resté toléré par la famille.

En 2015 il y'a eu réémergence des symptômes marqués essentiellement par des oublis à mesure, signes de désorientation temporelle, persévérance verbale, et des signes psychotiques avec idée délirante à thématique persécutoire à l'égard des membres de sa famille et de préjudice concernant la pension de sa retraite , compliqué de troubles du comportement avec hétéro-agressivité verbale et physique en milieu familial, crises d'agitation, cris et vociférations, appétit et sommeil perturbés, d'où sa consultation à notre niveau.

III.2-L'examen du patient :

- L'examen mental retrouve un patient instable sur le plans psycho-moteur avec facies anxieux et inexpressif, discours plus au moins cohérent avec attention et concentration perturbées, patient désorienté dans le temps avec présence de signes d'aphasie (le patient manque de mots dans son discours), absence d'apraxie et d'agnosie.
- Les fonctions du jugement semblent être altérées chez notre patient.
- Le MMSE initial été à **18/30**, qui signifie présence d'un trouble cognitif.

III.3-Examens complémentaires :

IRM cérébrale faite ayant objectivé une légère atrophie cortico-sous corticale.

III.4-Discussion diagnostique :

Devant ce tableau clinique présenté par notre patient, évoluant depuis environ 08 ANS de manière progressive, les examens complémentaires sont concordant avec la clinique, et différents test de mémoire ainsi que le résultat de l'imagerie en faveur d'un déficit cognitif confirmé ,diagnostic le plus probable est celui d'un trouble démentiel type « alzheimer » dans sa forme précoce.

III.5-Conduite a tenir :

a-Prise en charge Médicamenteuse :

- traitement anticholiesthérasique type Donezepil (Aricept) à raison de 5 mg pendant le 1^{er} mois , passer à la dose de 10 mg à partir du 2eme mois.
- Antipsychotique (risperidone) solution buvable à raison de 1ml le soir pour soigner les troubles de comportement.
- Chlorpromazine (largactil) gouttes, à visée anxiolytique.
- Antidépresseur type ISRS : Paroxétine (DEROXAT 20 mg)

b-Prise en charge non médicamenteuse :

Un travail de Sensibilisation et d'information a été fait avec la famille concernant la nature de la pathologie, son évolution et comment agir face aux différents troubles psychocomportementaux.

Insister sur l'implication de la famille dans la prise en charge du patient afin de garantir une meilleure compliance thérapeutique.

III.6-Evolution :

Patient est toujours suivi à notre niveau avec des consultations régulières, une nette amélioration a été constatée notamment sur le mode comportemental avec amendement manifeste des troubles psychotiques.

Cependant sur le plan cognitif, patient reste plus au moins stable sans aggravation notée des symptômes.

IV-Description du cas [02] :

IV.1-Description du cas :

Patiente de 67ans analphabète , veuve depuis deux ans, diabétique et hypertendu ,sans antécédant familiale .

Le début des troubles remonter à 3 ans en 2017 marqué par installation des petites oublies, avec manque du mot et difficultés pour remettre un nom sur un visage connu,avec le temp elle eu un manque du quelque mots et elle parle du passé et raconte les histoires de l'enfance .

Après 6 mois de l'apparition des signes on a observer l'instalation de trouble de comportement de type hallucination

IV.2-L'examen du patient :

- L'examen mental retrouve un patient instable sur le plans psycho-moteur
- teste d'horloge 1/7
- MMSE 25/30 , une signification de la presence d'un légère troubles de mémoire .4

IV.3--Examens complémentaires :

IRM cérébrale montre le présence d'un leucopathie cérébrale.

IV.4-Discussion diagnostique :

Devant ce tableau clinique présenté par notre patiente, évoluant depuis environ 03 ANS de manière progressive, les examens complémentaires sont concordant avec la clinique, et différents test de mémoire ainsi que le résultat de l'imagerie en faveur d'un déficit cognitif confirmé ,diagnostic le plus probable est celui d'un trouble démentiel type « alzheimer » dans sa forme légère..

IV.5-Conduite a tenir :

- traitement anticholiesthérasique type Donezepil (Aricept) à raison de 10 mg .
- Antipsychotique (risperidone) comprimé de 1 mg ; un demi comprimé le soir pour soigner les troubles de comportement.
- La vitamine E et le magnésium pour améliorer les fonction conitive.

III.6-Evolution :

Patiente est toujours suivi avec des consultations régulières,après 10 jours on a trouver une netteamélioration et il y'aura pas un signale concernan t la risperidone ; le medecin a été augmenté la posologie a 1 mg par jour .

Sur le plan cognitif,patiente reste plus au moins stable sans aggravation notée dessymptômes.

Conclusion:

S'il est actuellement une maladie qui semble devenir de plus en plus fréquente et qui fait partie de l'actualité brûlante dans le monde, c'est bien la maladie d'Alzheimer. Il n'existe, à ce jour, aucun traitement pour la guérir.

Vivre d'une façon quotidienne avec une personne atteinte d'une démence n'est pas facile et demande à l'entourage familial, de grands efforts d'adaptation et provoquera une lourde tâche pour la personne qui aura la charge de l'accompagner tout au long de la maladie surtout avec l'apparition des troubles de comportements divers, et les difficultés de les gerer et soigner .

les neuroleptiques ne faits pas partie de traitement de la MA a un certain moment a cause des effets indesirables sont devenus bien préciesement les neuroleptiques atypiques le premier traitement de la SPCD avec un condition d'utilisation ou on doit respecter une faibles dose efficace.

Les modalités de prescription des neuroleptiques chez les malades de l'alzheimer adoptées sont dans la très grande majorité en conformité avec lesrecommandations émises à ce sujet... La pratique et la théorie pourrait donc se rejoindre ! Le seulécueil identifié correspond au

recours à des outils d'évaluation pour objectiver les troubles du comportement et mieux codifier la prise en charge thérapeutique. La pratique pourrait rejoindre la théorie, si... les ressources humaines suivaient en conséquence.

Références bibliographiques

- 1- **ANKRI J**, Epidémiologie des démences et de la maladie d'Alzheimer. BEH, (2006), 5-6, 42-44.
 - 2-<https://www.liberte-algerie.com/actualite/lalzheimer-emerge-en-algerie-65787/print/1>
 - 3-<https://www.vaincrealzheimer.org/traitements-maladie-alzheimer/>
 - 4-<http://www.psycom.org/Medicaments-psychotropes/Medicaments-psychotropes/Neuroleptiques-antipsychotiques#qui>
 - 5-**Dr Karim Tifratene de l'université de Nice-Sophia-Antipolis et du CHU de Nice.** la revue Alzheimer's Research & Therapy.
 - 6- **An dré Delacourte.**physiopathologie de la maladie d'alzheimer .Inserm U422,place de vrdun,59045lille cedex,France.
 - 7-**Guelfi, J D.**et al. (1996).Critères diagnostiques. Masson, Paris.
 - 8- **Mckhann ,G.et Frachman, D .et Folstein ,M.Katzman ,R .Price ,D .Stadlan,EM.** (1984).Clinical diagnosis of alzheimer's disease :report of the NINCDSadrda Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.Neurology, 34 , 44 -939.
 - 9- **SELLAL, F. et KRUCZEK, E.** (2007). Maladie d'alzheimer.SOIN, paris.
 - 10-, **Jean Doudrich, Professeur Bruno Dubois, Professeur Jean-Jacques Hauw et de Jean Petitpré** (Union nationale des Associations Alzheimer 2006) livre vert p 04
 - 11-<https://www.vaincrealzheimer.org/historique-maladie-alzheimer/>
-

12-**Campion, D. et Dubois, B. (1999)**. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease: prevalence, genetic heterogeneity, and mutation spectrum.

13-<https://www.alzheimer.ca//media/Files/national/Research/ResearchLay>.

14-**Montine K.S., Reich E., Neely D. et coll.** Distribution of reductible 4-hydroxynonenal adduct immunoreactivity in Alzheimer's disease is associated with ApoE4 genotype. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 1998 ; vol 57 : 415-25.

15-**DUYCKAERTS C, DICKSON D.** Neuropathology of Alzheimer's disease. In : *Neurodegeneration: the molecular pathology of dementia and movement disorders*. DICKSON D(ed). ISN Neuropath Press, Basel, 2003 : 47-65

16- **NAJLERAHIM A, BOWEN DM.** Regional weight loss in the cerebral cortex and some Suncortical nuclei in senile dementia of the Alzheimer type. *Acta Neuropathol (Berl)* 1989, 75 : 509-512

17- **Arriagada PV, Growdon JH, Hedley-Whyte ET, Hyman BT.** 1992. Neurofibrillary tangles but not senile plaques parallel duration and severity of Alzheimer's disease. *Neurology* 42(3 Pt 1):631-9.

18- **Glennner GG, Wong CW.** 1984. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 120(3):885-90.

19- **Serrano-Pozo A, Frosch MP, Masliah E, Hyman BT.** 2011. Neuropathological alterations in Alzheimer disease. *Cold Spring Harb Perspect Med* 1(1):a006189.

20- **Sisodia SS, St George-Hyslop PH.** 2002. gamma-Secretase, Notch, Abeta and Alzheimer's disease: where do the presenilins fit in? *Nat Rev Neurosci* 3(4):281-90.

21-<https://www.fondation-alzheimer.org/la-maladie/aller-plus-loin/physiopath/>

22- **Jacques touchon**/florencia portert.la maladie d'alzheimer .LE QUOTIDIEN DU MEDCIN.P55.56.57.58.

23- <https://www.francealzheimer.org/>. (comprendre-maladie/chiffres).

24- **Feldman HH**. Woodward. (2005) neurology 65-s10-s17.

25- <https://www.cen-neurologie.fr/>. (NEUROLOGIE cen 3ème édition).

26- **De Irieu J, Piau A, Caillaud C, Voisin T, Vellas B**. Managing Cognitive Dysfunction through the Continuum of Alzheimer's Disease: Role of Pharmacotherapy. CNS Drugs 2011;25(3):213–26.

27- **Pr.Philippe Lechat**. pharmacologie-service pharmacologie Clinique.

28- **Mangialasche ,F.et Solomon ,A.et Winblad ,B.et Mecocci ,P.et Kivipelto, M.**(2010).Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. Lancet Neurol 9, 16 –702.

29- <http://www.psycom.org/Espace-Presses/Sante-mentale-de-A-a-Z/Psychotropes>

30- **Franck N, Fromager F, Thibaut F**. Pharmacologie et mode d'action des antipsychotiques. EMC - Psychiatrie. 2005;2:282-99.

31- **Wolf**. Module de pharmacologie clinique-DCEM 3-chapitre 2 : les neuroleptiques. 1998.

32- **J. Costentin**. Nouvelle stratégie pharmacologique dans la schizophrénie: les agonistes partiels des récepteurs dopaminergiques D2. Caractéristiques principales de l'aripiprazole. L'Encéphale. 2 déc 2008;35:66-72.

33- **Limosin F**. Apport des antipsychotiques atypiques dans la prise en charge à long terme de la schizophrénie. L'Encéphale. déc 2006;32(6):1065-71.

-
- 34-**Franck N, Fromager F, Thibaut F.** Prescrire les antipsychotiques: propriétés et modalités d'utilisation. Elsevier Masson; 2015. 207 p.
- 35- **François P, M M-C.** Schizophrénie débutantes: Diagnostics et modalités thérapeutiques. John Libbey Eurotext; 2005. 456 p.
- 36- **Olié J-P, Gallarda T, Duaux E.** Le livre de l'interne - Psychiatrie (2e ed.). Lavoisier; 2012. 499 p.
- 37- **Professeur J. L. Senon.** Les neuroleptiques-Faculté de médecine-Université de Poitiers. 2002.
- 38- **Julien-Daniel GUELFY, Anne Fratta, Charles Gury, François Petitjean.** Olanzapine dans le traitement de la schizophrénie. Dossier du CNHIM. 2002;XXIII(1).
- 39-**Daléry J, D'Amato T, Saoud M,** éditeurs. Pathologies schizophréniques. Paris, France: Médecine sciences publications, DL 2012; 2012. xiv+362.
- 40-eVIDAL [Internet]. [cité 10 janv 2016]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/docadis.ups-tlse.fr/>
- 41-Haute Autorité de Santé. Guide - Affection de Longue Durée - 23 - Schizophrénies. 2007.
- 42-**Granger B.** Psychiatrie d'aujourd'hui (La): Du diagnostic au traitement. Odile Jacob; 2003. 556 p.
- 43- **Stephen M. Stahl.** Psychopharmacologie essentielle : Bases neuroscientifiques et applications pratiques 4ème édition. Lavoisier médecine sciences. 2015.
- 44-**Frangou S., Murray RM.** Drug treatment strategies. Schizophrenia. Ed. Martin Dunitz. 1997 ; 47 – 57.
- 45- American Psychiatry Association (APA 2004).
-

46-**Chung, J.-A. & Cummings, J.-L.** (2000). Neurobehavioral and neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Dementia*, 18 (4), 829-846.

47- **Rochat, L., Belhadj, S. & Van der Linden, M.** (2014). L'évaluation des problèmes émotionnels et comportementaux. In X. Seron & M. Van der Linden (Eds.), *Traité de neuropsychologie clinique de l'adulte – Tome 1 : évaluation* (2ème édition) (pp 499-512). Paris : De Boeck-Solal.

48-**Meulemans, T.** (2008). L'évaluation des fonctions exécutives. In O. Godefroy et le GREFEX (Eds.), *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. Evaluation en pratique clinique* (pp. 179-216). Marseille : Solal.

49- **Robert, P.-H., Verhey, F.-R.J., Byrne, E.-J, Hurt, C. & Vellas, B.** (2005). Grouping for behavioral and psychological symptoms in dementia : clinical and biological aspects. Consensus paper of the European Alzheimer disease consortium. *European Psychiatry*, 20, 490-496.

50- **Pasquier, F. & Lebert, F.** (2006). Comportement et pathologies dégénératives. In P. Azouvi, J.-M. Mazaux & P. Pradat-Diehl (Eds.), *Comportement et lésions cérébrales* (pp. 139-148). Paris : Frison-Roche.

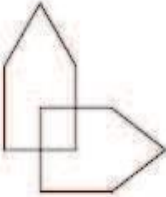
51- **Touchon J, Portet F.** La maladie d'Alzheimer. Collection Consulter-Prescrire- Ed. Masson, Paris 2002.

52- **[Pierre Jouanny](#), [Serge Belliard](#), [Danièle Bentué-Ferrer](#), [Olivier Michel](#), [Hervé Allain](#)** .Centre mémoire de ressource et de recherche, Université de Rennes I.

53- <https://www.myhandicap.ch/fr/sante/personnes-agees-aines/demence/medicaments-demence-alzheimer/>

54-**Dr Andreas Studer**, FMH, médecin chef, Centre de compétence gériatrique, Felix Platter-Spital, Bâle. Relecture scientifique : Dr Armin von Gunten, chef de service, SUPAA, DP-CHUV, Prilly ;Traitement des troubles de l'humeur et du comportement

MINI-MENTAL TEST DE FOLSTEIN

Score maximal	Score	
5	ORIENTATION (1 point par réponse juste) - En quelle année sommes-nous ? - Quelle saison ? - Quel mois ? - Quelle est la date ? - Quel est le jour ?
5	- Dans quelle pays sommes-nous ? - Quelle ville ? - Quel département ? - Quel est le nom de l'hôpital ? (ou adresse du médecin) - Quelle salle ? (ou endroit, cabinet, etc,...)
3	APPRENTISSAGE Donner 3 noms d'objets au rythme de un par seconde (ex : cigare, fleur, porte) ; à la répétition immédiate compter 1 par réponses correctes. Répéter jusqu'à ce que les 3 mots soient appris. Compter le nombre d'essais (ne pas coter).
5	ATTENTION ET CALCUL Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois. Arrêter après 5 soustractions. Noter le nombre de réponses correctes.
3	RAPPEL Demander les 3 noms d'objets présentés auparavant (1 point par mot correct)
9	LANGAGE - Dénommer un stylo, une montre (2 points) - Répéter : "Il n'y a pas de mais, ni de si, ni de et" (1 point) - Exécuter un ordre triple : "Prenez un papier dans la main droite, pliez le en deux et jetez le sur le plancher" (1 point par item correct) - Copier le dessin suivant (1 point) : Tous les angles doivent être présents  - Ecrire une phrase spontanée (au moins 1 sujet et 1 verbe, sémantiquement correcte, mais la grammaire et l'orthographe son indifférentes (1 point)
TOTAL (30)	
Apprécier le niveau de vigilance sur un continuum : Vigile Obnubilé Stupeur Coma		

Détérioration intellectuelle légère entre 21 et 15 points ; modérée entre 5 et 15 ; sévère au-dessous de 5

Fiche de renseignement :

Sexe :

Age :

Antécédents personnel : diabète, HTA, autre...,RAS

Antécédents familiales : y'a-t-il personne déjà touché par la MA ?

Le niveau intellectuel : Analphabète – Moyen - Supérieur .

Le diagnostic clinique de MA : détérioration progressive d' au moins de 02 fonctions cognitives spécifiques(**troubles cognitifs**) :

-Aphasie :..... -apraxie : - agnosie :

Présence des troubles comportementaux (**troubles non cognitifs**) :

-Dépression -anxiété
-Hallucination -autres :
-Agitation - Agressivité

Phase de la MA selon le score MMSE :

-Légère (MMSE : 21-26)
-Légère à modéré (MMSE : 15-20)
-Modéré à sévère (MMSE : 10-15) - Sévère ≤ 10

Tests neuropsychologique :

-MMSE - Epreuve de 05 mots - Test d'horloge

Traitement :

-Le traitement pris :
-Les neuroleptiques sont pris ? - oui - non
-Lesquelles ?
-Quelle dose ?
-L'efficacité :

Résumé :

A l'heure où les progrès thérapeutiques et la qualité de vie permettent à la population de vivre plus longtemps, des maladies telles que l'alzheimer affectent de plus en plus les personnes.

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui touche surtout les personnes âgées, ils ont de plus en plus de risque d'en être atteints.

Actuellement, nombreux travaux de recherche s'intéressent à cette pathologie pour soigner la souffrance de patients bien précisément pour ceux qui ayant des troubles de comportement

Les antipsychotiques atypiques occupent une place importante dans le traitement, une faible dose doit être suffisante pour améliorer l'état des malades et éviter en même temps toute effets indésirables.

L'objectif de ce travail est d'étudier l'efficacité des neuroleptiques chez les malades d'alzheimer ayant des troubles de comportement, Pour cela nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective à partir des 130 dossiers des sujets déments au niveau de centre de mémoire CHU Frontz Fanon, BLIDA.

Les résultats montrent que plus de 90 % des patients bénéficient de ce traitement ou bien dit la molécule de la rispéridone ou on a observé l'amélioration des tableaux cliniques des patients; c'est cela on peut dire que les neuroleptiques sont efficaces jouent un rôle important sur les troubles non cognitifs ou ils améliorent la qualité de la vie quotidienne de malade et leur famille et proche.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, neuroleptique, non cognitif,

At a time when therapeutic progress and quality of life are enabling the population to live longer, diseases such as Alzheimer's are affecting more and more people.

Alzheimer's disease is a neurodegenerative disease that affects mostly the elderly, they are more likely to be affected.

Currently, many research works are interested in this pathology to cure the suffering of patients precisely for those with behavioral problems

Atypical antipsychotics play an important role in the treatment, a small dose must be sufficient to improve the state of the patients and at the same time avoid any undesirable effects.

The aim of this work is to study the efficacy of neuroleptics in Alzheimer's patients with behavioral problems, for which we carried out a retrospective descriptive study from the 130 files of demented subjects at CHU memory center level. Frontz Fanon, blida.

The results show that more than 90% of the patients benefit from this treatment or the molecule of risperidone or the improvement of the clinical picture of the patients; this is what we can say that neuroleptics are effective play an important role on non-cognitive disorders or they improve the quality of daily life of the patient and their family and close.

Key words: Alzheimer's disease, neuroleptic, non-cognitive
