

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
UNIVERSITE DE BLIDA 01  
FACULTE DE MEDECINE  
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Mémoire de fin d'étude  
En vue d'obtention du diplôme  
« Docteur en PHARMACIE »  
Session juillet 2023



Intitulé de :

Thème

L'UTILISATION DES MEDICAMENTS  
PSYCHOTROPES DANS LA PRISE EN CHARGE  
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

➤ **Présenté par :**

BOUDOUMI SAMIR

BERKCHI RAHMA

➤ **Devant le jury :**

Présidente : **Dr. NAILI. N**

Assistante en psychiatrie à Frantz FANON

Examineur : **Dr. BEZARI. A**

Assistant en psychiatrie à Frantz FANON

Encadreur : **Pr. BOUGUERMOUH. Y**

Professeur en psychiatrie chef de service C  
à Frantz FANON -Blida-

Année universitaire : 2022/2023



# Remerciements



*Tout d'abord nous remercions le Dieu le tout puissant pour la santé, la patience, la volonté et l'amour de savoir pour pouvoir réaliser ce modeste travail.*

*Nous tenons adresser notre profonde gratitude et nos vifs remerciements à toute les personnes qui nous avons apportés leur aide, en particulier :*

- *Pr BOUGVERMOUH.Y, notre promoteur, Professeur en psychiatrie au département de médecine à l'université de Blida qui a accepté de nous guider dans ce travail et pour ses conseils, ses encouragements et ses directions tout le long de cette étude, que dieu la protège.*
- *Dr. BEZARI. A, l'examineur qui de jury qui nous a fait l'immense honneur d'accepter de présider ce jury.*
- *Dr. NAILI. N, la présidente de jury qui nous a fait l'immense honneur d'accepter de présider ce jury.*

*Dans l'impossibilité de citer tous les noms, nos sincères remerciements vont à tous ceux et celles, qui de près ou de loin, ont permis par leurs conseils et leurs compétences et la réalisation de cette mémoire.*

# Dédicace

*Avec un grand respect, je dédie ce modeste travail à :*

*Ma chère mère que Dieu la bénisse et l'accorde une longue vie gravée de bonheur et de santé qui m'a comblée de son amour et de sa tendresse, et qui a éclairé mon chemin tout au long de ma vie, ce travail est l'aboutissement de vos sacrifices. Mon cher frère Abedrahman qui me chérisse, aucune dédicace ne pourra exprimer mon estime et mon amour pour toi.*

*Ma chère sœur Hanene, qui m'a comblée de son amour.*

*Ma chère sœur Fethia, tu étais toujours attentive à mes moindres besoins et son mari Mohamed.*

*Ma chère tante, son mari et ses enfants*

*Mes chers oncles et ses enfants*

*Ma famille : les BOUDOUMI et les HADJ MELIANI*

*Et tous mes proches amis Ziad, Pidro, Sofiane, Aissam ainsi que tous les étudiants de la promotion 2023 : Pharmacie*

*En fin à toute personne de proche et de loin qui m'a donné du soutien moral et physique pendant ma période d'étude.*

*Samir*

# Dédicace

*En ce moment spécial de ma vie, je voudrais prendre un instant pour adresser  
une dédicace sincère et pleine d'affection*

*À mes nièces, mes neveux, en particulier Loussine et Med Iyess, Vous êtes mes  
rayons de soleil, mes sources d'inspiration et ma plus grande joie dans la vie.*

*À Mon Papa, mon modèle et mon guide tout au long de ma vie. Votre sagesse,  
votre patience et votre amour inconditionnel m'ont aidé à surmonter les  
obstacles et à devenir la personne que je suis aujourd'hui. Votre soutien  
infaillible a été une source de force dans les moments les plus difficiles. Je suis  
honorée d'être votre enfant, et je vous chéris de tout mon cœur*

*À la plus belle femme au monde Mama*

*Mon trésor, tu es le moteur qui me pousse à devenir une meilleure personne  
chaque jour. N'oublies jamais que je t'aime du plus profond de mon cœur*

*À Hadj Brahim une âme bienveillante qui m'a accompagnée dans les hauts et  
les bas de la vie. Votre présence réconfortante et vos conseils éclairés ont été  
une source d'inspiration et d'espoir.*

*À mes sœurs mes frères mes amies , Zahra, Hiba, Chaima, Halima, Hibat  
Allah, Cherifa*

*Votre amitié sincère est un trésor que je chérirai toujours*

*À tout ce qui étaient toujours présents et prêts pour me tenir la main, Said,  
Ahmed, Islem, Sofiane, Islam, Dr Mahfoud . . . . .*

*À mon futur mari Djihad eddine*

*Je vous aime tous*

*Rahma*

# Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Abréviation

Introduction

## *Partie bibliographique*

### CHAPITRE I: La maladie d'Alzheimer

1	Définition de la maladie d'Alzheimer .....	5
2	La découverte de la maladie d'Alzheimer .....	6
3	Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer .....	9
3.1	Données sur la maladie d'Alzheimer .....	9
3.1.1	Au niveau mondial .....	9
3.1.2	Aux Etats-Unis .....	10
3.1.3	En France .....	10
3.1.4	En Algérie .....	11
4	Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer .....	12
4.1	Les caractéristiques neuropathologiques de la MA .....	12
4.1.1	Dépôt de plaque $\beta$ -amyloïde .....	12
4.1.2	La pathologie Tau .....	17
4.1.3	Autres lésions de la maladie d'Alzheimer .....	20
5	Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer .....	23
5.1	Le vieillissement .....	23
5.2	Les facteurs génétiques .....	24
5.2.1	Protéine précurseur de l'amyloïde (APP) .....	24
5.2.2	Préséniline-1 (PSEN-1) et Préséniline-2 (PSEN-2) .....	24
5.2.3	Apolipoprotéine E (ApoE) .....	25
5.3	Le sexe .....	25
5.4	Les facteurs environnementaux .....	25
5.4.1	La pollution de l'air .....	26
5.4.2	Les métaux .....	26

5.5	Les facteurs médicaux (vasculaires) .....	28
5.5.1	Les maladies cardiovasculaires (MCV).....	29
5.5.2	Le diabète .....	29
5.5.3	Obésité .....	29
5.5.4	Dyslipidémie .....	30
5.6	Autres facteurs acquis .....	30
5.6.1	Les troubles du sommeil .....	30
5.6.2	La dépression .....	30
5.6.3	État matrimonial .....	30
5.6.4	Fumeur .....	30
6	Les facteurs de protection de la maladie d'Alzheimer .....	31
6.1	Activités de loisirs .....	31
6.2	L'activité physique .....	31
6.3	Régime alimentaire .....	32
6.4	Anti-inflammatoires non stéroïdiens .....	32
7	La clinique de la maladie d'Alzheimer .....	33
7.1	Symptomatologie de la MA .....	33
7.1.1	Les troubles de la mémoire (Amnésie) .....	34
7.1.2	Les troubles du langage (Aphasie) .....	35
7.1.3	Les troubles de la reconnaissance (Agnosie) .....	35
7.1.4	Les troubles des gestes (Apraxie) .....	36
7.1.5	Troubles des fonctions exécutives .....	36
7.1.6	Les troubles du comportement .....	37
7.2	Les stades de la maladie d'Alzheimer .....	38
7.2.1	Stade 1: Aucun déclin cognitif .....	38
7.2.2	Stade 2 : Déclin cognitif très léger (déficience de la mémoire). .....	38
7.2.3	Stade 3 : Déclin cognitif modéré. ....	38
7.2.4	Stade 4 : Déclin cognitif modéré. ....	39
7.2.5	Stade 5 : Déclin cognitif modérément sévère.....	40
7.2.6	Stade 6 : Déclin cognitif sévère.....	40
7.2.7	Stade 7 : Déclin cognitif très sévère .....	41
8	Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer .....	41
8.1	Entretien .....	42

8.2	Examen clinique .....	43
8.3	Evaluation fonctionnelle .....	44
8.4	Evaluation psychique et comportementale .....	44
8.5	Evaluation neuropsychologique .....	44
8.6	Examens paracliniques .....	46
8.6.1	Imagerie .....	46
8.6.2	Analyse du liquide céphalorachidien .....	47
9	La prise en charge de la maladie d'Alzheimer .....	48
9.1	Traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer .....	48
9.1.1	Les inhibiteurs de la cholinestérase (IChEs).....	48
9.1.2	Antagoniste du récepteur NMDA .....	56
9.2	Traitement non spécifique de la maladie d'Alzheimer .....	61
9.3	Traitement non médicamenteux pour la maladie d'Alzheimer .....	62
9.3.1	La stimulation cognitive .....	62
9.3.2	L'art-thérapie .....	62
9.3.3	La musicothérapie .....	62

## CHAPITRE II : Les psychotropes

1	C'est quoi un médicament psychotropes : .....	63
2	La classification des psychotropes : .....	63
2.1	Psycholeptiques : .....	64
2.1.1	Hypnotiques : .....	64
2.1.2	Anxiolytiques : .....	73
2.1.3	Neuroleptiques : .....	76
2.2	Psychoanaleptiques : .....	81
2.2.1	Nooanaleptiques : .....	81
2.2.2	Thymoanaleptiques : .....	81
2.3	Psychodysleptiques : .....	85
2.3.1	Hallucinogènes : .....	85
2.3.2	Enivrants : .....	85
2.4	Psychoisoleptiques : .....	85
2.4.1	Normothymiques : .....	85

## CHAPITRE III : Les psychotropes dans la maladie d'alzheimer

1	Définition des SPCD : .....	89
2	Épidémiologie : .....	89
3	Évaluation .....	89
4	Les facteurs étiologiques .....	90
5	Repérer et identifier les signes psychologiques et comportementaux .....	91
5.1	Symptômes pseudo-psychotiques .....	93
5.1.1	Les idées délirantes .....	93
5.1.2	Les hallucinations .....	93
5.2	Symptômes d'hyperactivité .....	94
5.2.1	L'agitation-agressivité .....	94
5.2.2	Euphorie .....	94
5.2.3	La désinhibition .....	94
5.2.4	Irritabilité/ Instabilité de l'humeur .....	95
5.2.5	Comportement moteur aberrant (CMA) .....	95
5.3	Symptômes affectifs .....	95
5.3.1	La dépression .....	95
5.3.2	L'anxiété .....	95
5.4	Symptômes végétatifs .....	96
5.4.1	Sommeil .....	96
5.4.2	L'appétit .....	96
5.4.3	L'apathie .....	96
6	Traitements spécifiques de la MA .....	98
6.1	Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase .....	98
6.2	Traitement par psychotropes .....	99
6.2.1	Les antidépresseurs .....	99
6.2.2	Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) .....	99
6.2.3	Les antidépresseurs tricycliques .....	100
6.2.4	Les inhibiteurs des monoamines oxydases (les IMAO) .....	101
6.2.5	Les autres antidépresseurs .....	101
6.2.6	Les antipsychotiques .....	102
6.2.7	Les antipsychotiques de nouvelle génération .....	102
6.2.8	Les thymorégulateurs .....	103



6.2.9	Les anxiolytiques .....	103
6.2.10	Les benzodiazépines .....	103
6.2.11	Les Hypnotiques .....	104

## *LA PARTIE PRATIQUE*

1	INTRODUCTION .....	106
2	Objectifs de l'étude .....	106
2.1	Objectif principal .....	106
2.2	Objectif secondaire .....	106
3	Méthodologie de l'étude .....	106
3.1	Critères d'inclusion.....	106
3.2	Critères d'exclusions.....	107
4	Déroulement de l'étude .....	107
5	Résultats .....	107
5.1	Caractéristiques des patientes .....	107
5.1.1	Répartition des patients selon le sexe .....	107
5.1.2	Répartition des patients selon les tranches d'âge .....	108
5.1.3	Répartition des patients selon l'âge et sexe .....	108
5.1.4	Répartition des troubles en fonction de fréquence .....	109
5.1.5	Répartition des troubles selon le sexe .....	110
5.1.6	Répartition des patients selon les antécédents.....	110
5.2	La Prescription des psychotropes .....	112
5.2.1	Les antidépresseurs .....	112
5.3	Les vitamines utilisées .....	113
6	Analyse et discussion .....	114
6.1	Sexe .....	114
6.2	Age .....	114
6.3	Les antécédents .....	114
6.4	La prise en charge .....	115
7	Cas clinique 1 .....	117
7.1	Examens neuropsychologiques .....	118
7.2	Diagnostique .....	118
7.3	Bilan biologique demandé .....	118

7.4	Conduite à tenir .....	118
7.5	Discussion .....	118
7.6	Evolution .....	120

CONCLUSION

LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXE

# Liste des tableaux

<b>Tableau 1.</b> Exemples de questions effectuant une évaluation initiale avec un patient .....	43
<b>Tableau 2.</b> Interprétation du score MMSE .....	45
<b>Tableau 3.</b> Les différentes formes pharmaceutiques des inhibiteurs de la cholinestérase. .	51
<b>Tableau 4.</b> L'indication thérapeutique chez les inhibiteurs de la cholinestérase. ....	51
<b>Tableau 5.</b> La posologie et le mode d'administration des inhibiteurs de la cholinestérase. .....	53
<b>Tableau 6.</b> Classification des substances psychotropes .....	64
<b>Tableau 7.</b> Classification des barbituriques selon le délai d'action. ....	66
<b>Tableau 8.</b> Hypnotiques benzodiazépines et apparentés disponibles sur le marché algérien. .....	73
<b>Tableau 9.</b> Benzodiazépines anxiolytiques disponibles en Algérie. ....	75
<b>Tableau 10.</b> Classification des neuroleptiques. ....	76
<b>Tableau 11.</b> Classification chimiques des antipsychotiques. ....	79
<b>Tableau 12.</b> Classification des antidépresseurs selon les propriétés désinhibitrices/sédatives. ....	84
<b>Tableau 13.</b> classification des Normothymiques. ....	85
<b>Tableau 14.</b> Pharmacocinétique de Lithium. ....	86
<b>Tableau 15.</b> Les 12 symptômes du NPI .....	92
<b>Tableau 16.</b> Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine disponible en Algérie. ....	100
<b>Tableau 17.</b> Les antidépresseurs tricycliques disponibles en Algérie. ....	101
<b>Tableau 18.</b> Répartition des patients selon le sexe. ....	107
<b>Tableau 19.</b> Répartition des patients selon les tranches d'âge. ....	108
<b>Tableau 20.</b> Répartition des patients selon les antécédents personnels. ....	110
<b>Tableau 21.</b> Les vitamines utilisées. ....	113

# Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Plaques amyloïdes (rose) et dégénérescences neurofibrillaires (noir) dans le tissu cérébral de la maladie d'Alzheimer .....	6
<b>Figure 2.</b> Professeur Alois ALZHEIMER (1863–1915) .....	6
<b>Figure 3.</b> AUGUSTE D (1850-1906) .....	7
<b>Figure 4.</b> Les dégénérescences neurofibrillaires dessinés par Alois Alzheimer .....	8
<b>Figure 5.</b> Représentation graphique des types de démence par pourcentage .....	9
<b>Figure 6.</b> Nombre et âge des personnes âgées de 65 ans et plus atteintes de démence de type Alzheimer .....	10
<b>Figure 7.</b> La maladie d'Alzheimer en France .....	11
<b>Figure 8.</b> Représentation schématique des isoformes de l'APP humaine et des protéines de type APP (APLP), APLP1 et APLP2 .....	13
<b>Figure 9.</b> Traitement protéolytique de l'APP par voie non amyloïdogène et voie amyloïdogène.....	13
<b>Figure 10.</b> Topographie des plaques amyloïdes selon les stades de Braak E. et Braak H .	15
<b>Figure 11.</b> Topographie des plaques amyloïdes selon les phases de Thal .	16
<b>Figure 12.</b> Progression des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Braak E. et Braak H .....	19
<b>Figure 13.</b> Progression des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Delacourte .....	19
<b>Figure 14.</b> Trajet de l'Ach dans la fente synaptique et sa dégradation par l'AchE .....	21
<b>Figure 15.</b> Exemples de facteurs de risque de la MA .....	23
<b>Figure 16.</b> Maladie des 4 A .	33
<b>Figure 17.</b> Test de l'horloge.....	46
<b>Figure 18.</b> Images obtenues par IRM structurale à haute résolution montrant une atrophie hippocampique chez un patient atteint de la MA (A) par rapport à un témoin apparié en âge (B) .....	47
<b>Figure 19.</b> Les effets indésirables des inhibiteurs de la cholinestérase.....	54
<b>Figure 20.</b> Récepteurs NMDA au repos .....	56
<b>Figure 21.</b> Activation des Récepteurs NMDA .....	57
<b>Figure 22.</b> Hyperactivation pathologique des Récepteurs NMDA .....	57
<b>Figure 23.</b> Mécanisme d'action de la mémantine .....	58
<b>Figure 24.</b> Activation des Récepteurs NMDA .....	59
<b>Figure 25.</b> Les effets indésirables de la mémantine.....	60
<b>Figure 26.</b> Structures chimiques de certains sédatifs hypnotiques. ....	65
<b>Figure 27.</b> Noyau barbiturique commun. ....	66
<b>Figure 28.</b> La structure principale des benzodiazépines. ....	67
<b>Figure 29.</b> Structures chimiques de quelques benzodiazépines.....	68
<b>Figure 30.</b> Sites de fixation des barbituriques, benzodiazépine et apparentés et leur antidotal sur les récepteurs de GABA. ....	70

<b>Figure 31.</b> Les Facteurs impliqués dans les facteurs comportementaux et psychologiques des démences (SCPD) .....	91
<b>Figure 32.</b> Fréquence des SPCD chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés .....	92
<b>Figure 33.</b> Répartition des patients selon le sexe.....	108
<b>Figure 34.</b> Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	108
<b>Figure 35.</b> Répartition des patients selon l'âge et sexe. ....	108
<b>Figure 36.</b> Répartition des troubles en fonction de fréquence.....	109
<b>Figure 37.</b> Répartition des troubles selon le sexe. ....	110
<b>Figure 38.</b> Répartition des patients selon les antécédents personnels.....	111
<b>Figure 39.</b> Répartition des patients selon les antécédents familiaux.....	111
<b>Figure 40.</b> Les antidépresseurs utilisés dans la prise en charge de maladie d'Alzheimer.	112
<b>Figure 41.</b> Les vitamines utilisées.....	113

# Les abréviations

## -A-

**AAC** : Angiopathie Amyloïde Cérébrale.

**ACh**: Acétylcholine.

**ADL**: Échelle Activities of Daily living.

**ADTc** : antidépresseur tricyclique

**AGE** : Glycation Avancée.

**AINS** : Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens.

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché.

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.

**APLP**: Amyloid Precursor Like Protein.

**ApoE** : Apolipoprotéine Epsilon.

**APP** : Protéine Précurseur Amyloïde.

**APP** : Aphasie progressive primaire

## -B-

**BDM** : Base de Données publique des Médicaments.

**BHE** : Barrière Hémato-Encéphalique.

**BuChE** : Butyrylcholinestérase.

## -C-

**Ca<sup>2+</sup>** : Calcium.

**ChAT** : Choline acétyltransférase.

**CHU** : Centre Hopitalo-Universitaire.

**CO** : monoxyde de carbone.

**Cp** : comprimé

**-D-**

**DNF** : Dégénérescences Neurofibrillaires.

**DSM-5** : Manuel Diagnostique Et Statistiques Des Troubles Mentaux.

**-E-**

**Enro** : enrobé

**-F-**

**FA** : Fibrillation Auriculaire.

**FDA**: Food and Drug Administration.

**-G-**

**Gel** : gélule

**GDS** : Échelle de la Dépression Gériatrique

**-H-**

**HAS** : Haute Autorité de Santé.

**HSV** : Virus de l'Herpès Simplex.

**-I-**

**IADL**: Échelle Instrumental Activities of Daily Living.

**IChEs** : Inhibiteurs du cholinestérase.

**Inj** : injectable

**-L-**

**LCR** : Liquide Céphalorachidien.

**-M-**

**MA** : La maladie d'Alzheimer.

**MAP** : Microtubule-Associated Proteins.

**MCV** : Maladies Cardiovasculaires.

**Mg 2+** : Magnésium.

**MIS**: Memory Impairment Screen.

**MMSE**: Mini-Mental State Examination.

**-N-**

**NET** : noradrénaline transporter.

**NAAQS**: National Ambient Air Quality Standards.

**NINCDS-ARDA**: National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association.

**NMDA** : N-méthyl-D-aspartate.

**NOx** : Oxydes d'azote.

**-O-**

**O3** : Ozone.

**OMS** : Organisation Mondiale de la Sante.

**-P-**

**Pel** : pelculé

**PSEN-1** : Préséniline-1.

**PSEN-2**: Préséniline-2.

**PB**: Plomb.

**PHF** : Paired Helical Filaments.

**PS** : Plaques Seniles.

**-S-**

**SERT** : 5 HT transporter



**Séc** : sécable

**SF** : Straight Filaments.

**SNC** : Système Nerveux central.

**SO<sub>2</sub>** : Dioxyde de soufre.

**Sol buv** : solution buvable

**-T-**

**TEMP** : Tomographie d'Émission Monophotonique.

**TEP** : Tomographie à Émission de Positrons.

# Introduction

# Introduction

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui touche des millions de personnes à travers le monde. Elle se caractérise par une détérioration progressive des fonctions cognitives, de la mémoire et du comportement, entraînant ainsi une perte d'autonomie chez les patients. Bien qu'il n'existe pas encore de traitement curatif pour cette affection, la prise en charge des symptômes demeure essentielle pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes. Parmi les approches thérapeutiques utilisées pour gérer les symptômes de la maladie d'Alzheimer, l'utilisation de psychotrope.

Les psychotropes qui agissent sur le système nerveux central et donc peuvent influencer l'humeur, les émotions et le comportement pour cibler certains symptômes spécifiques de la maladie.

Dans cette étude, nous explorerons les grandes classes de psychotropes ainsi celles utilisées dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Nous discuterons également des précautions à prendre lors de leur utilisation.

Donc, quelle est la relation entre les psychotropes et la maladie d'Alzheimer ? Et quelles sont les classes thérapeutiques concernées ? Et quelles sont les molécules plus utilisées ?

# Chapitre I :

# La maladie d'Alzheimer.



## 1 Définition de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une maladie neurodégénérative. Elle affecte gravement les capacités cognitives d'une personne, entraînant une perte de mémoire et de conscience, selon un mécanisme complexe, inaltérable et progressif par nature [1].

Cette maladie dégénérative se caractérise par un début insidieux, irréversible, et des difficultés à détecter à tous les stades, ce qui peut affecter les activités quotidiennes du patient, sa capacité de communication sociale, et peut même conduire à une invalidité [2].

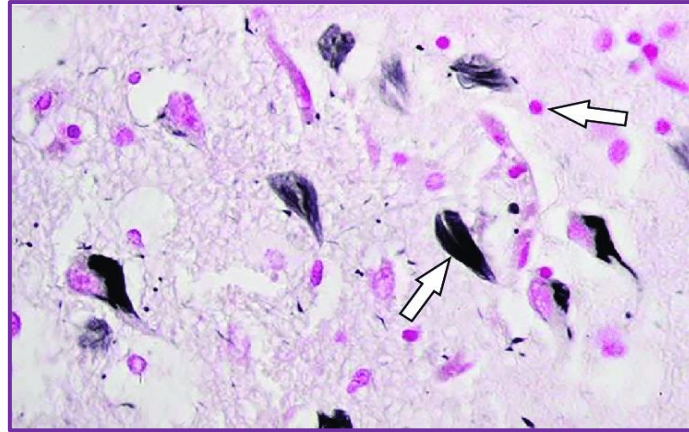
Cliniquement, la MA se manifeste au départ par des troubles de la mémoire épisodique, en rapport avec une atteinte précoce des structures temporels internes. Elle est rapidement associée à des troubles cognitifs et de comportement, qui vont progressivement interférer avec les activités de la vie quotidienne et crée un état de dépendance lié à la perte de contrôle de soi (autonomie), un marqueur du syndrome démentiel [3].

Elle s'agit d'une maladie bien définie, et non une conséquence ou une accélération du processus normal de vieillissement. Cependant, elle est associée au processus de vieillissement du cerveau, comme en témoigne l'âge auquel les symptômes apparaissent et dont la fréquence augmente avec l'âge. Cette pathologie peut débuter avant 65 ans, habituellement à partir de 50 ans (formes dites à début précoce), mais le plus souvent, le début se situe après 65 ans (formes dites à début tardif) [4].

Cette démence dont l'étiologie n'est pas encore connue, est associée à des lésions histologiques caractéristiques qui la définissent (Figure 1) :

- Les plaques séniles (pathologie A $\beta$ ).
- Les dégénérescences neurofibrillaires (pathologie Tau, voir ci-dessous).

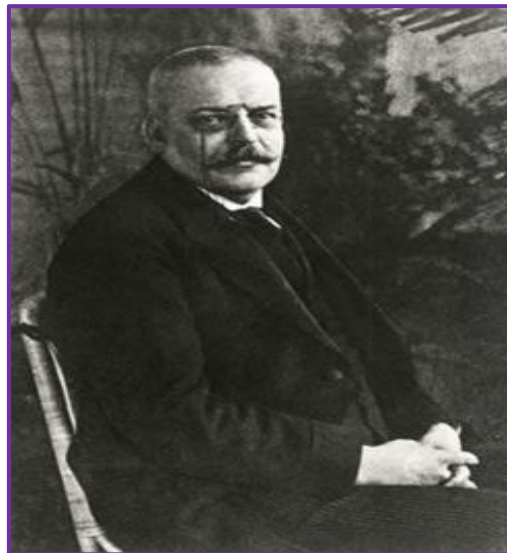
Les plaques séniles qui sont observées au cours du vieillissement normal et les dégénérescences neurofibrillaires qui sont parfois observées dans d'autres démences dégénératives ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer. C'est leur association chez un même patient qui caractérise de cette maladie humaine extrêmement complexe [5].



**Figure 1. Plaques amyloïdes (rose) et dégénérescences neurofibrillaires (noir) dans le tissu cérébral de la maladie d'Alzheimer [6].**

## **2 La découverte de la maladie d'Alzheimer :**

Aloïs Alzheimer (Figure 2), un médecin psychiatre et neuropathologiste allemand, a été le premier à décrire certaines lésions du cerveau qui caractérisent la maladie portant aujourd'hui son nom. Cette description a été communiquée à l'occasion d'un congrès en 1906 et publiée dans une revue médicale en 1907 [7].



**Figure 2. Professeur Aloïs ALZHEIMER (1863–1915) [8].**

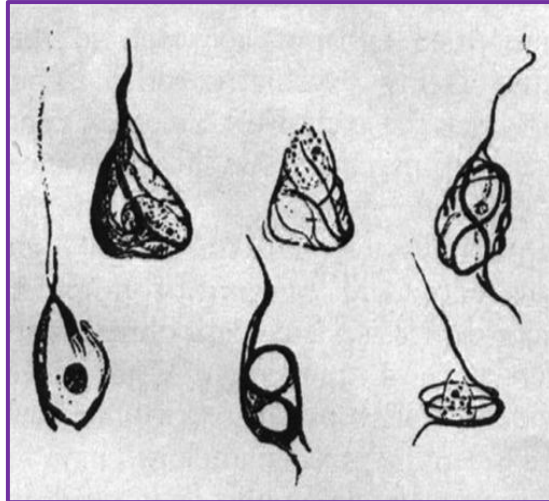
AUGUSTE D (Figure 3), une patiente de 51 ans a été admise à l'hôpital de Frankfurt, où elle a été examinée par ALZHEIMER. Chez laquelle sont apparus des symptômes multiples : difficultés de la compréhension et de la mémoire, aphasie, désorientation, comportement imprévisible, paranoïa, hallucinations auditives et d'une déficience psychosociale prononcée. Elle morte après 5 ans de suivi en 08 avril 1906 (9).



**Figure 3. AUGUSTE D (1850-1906) [9].**

Alzheimer étudia le cerveau post-mortem d'Auguste D. L'examen cellulaire au microscope révéla la présence d'éléments typiques de la démence sénile, mais surtout deux types de lésions bien caractéristiques (Figure 4), de ce qui allait devenir les marques de la maladie d'Alzheimer :

- Une dégénérescence neurofibrillaire.
- Des amas anormaux de fibrilles autour des neurones, accumulation d'une substance particulière [10].



**Figure 4. Les dégénérescences neurofibrillaires dessinés par Alois Alzheimer [11].**

Du fait du jeune âge de la patiente, du tableau clinique qui est différent du tableau habituel de la démence sénile, et de présence de lésions cérébrale singulières, Alzheimer pense avoir décrit une nouvelle maladie.

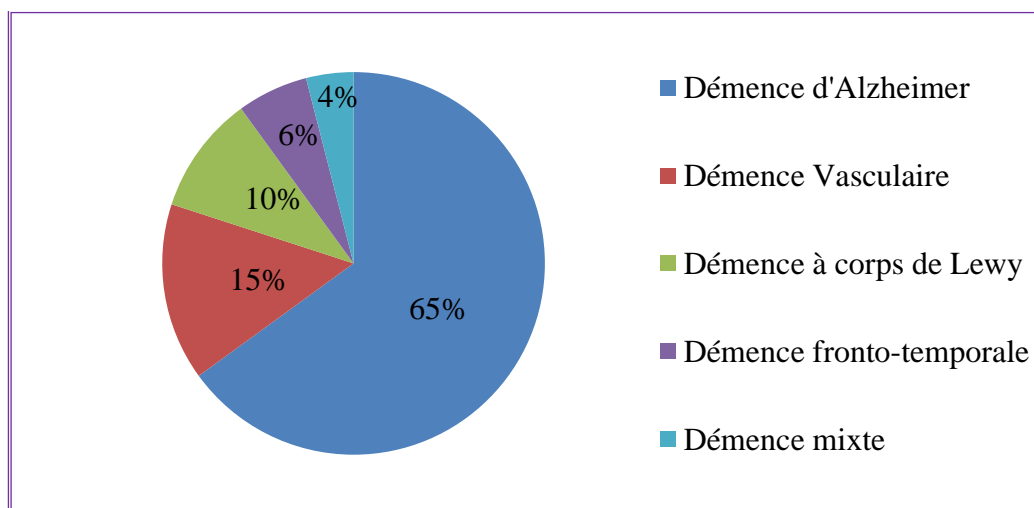
Dans les années qui suivent, les collaborateurs d'Alzheimer publient quelques observations similaires, et en 1910, Emile Kraepelin, psychiatre très renommé dans le service du quel travaillait Alzheimer propose de donner à ces observations le nom de la maladie d'Alzheimer.

Toutes fois, Kraepelin puis Alzheimer lui-même en 1911, reconnaissent que les lésions dans l'observation de 1906 ne sont pas réellement spécifiques d'une maladie particulière, car elles sont observées dans la démence sénile dégénérative. Ils émettent alors l'opinion que la maladie d'Alzheimer représente une forme précoce ou atypique du processus de la démence sénile (vieillesse pathologique), opinion qui est communément adoptée jusqu'à ces dernières décennies [12].



### 3 Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer (MA) est la forme la plus courante de démence, affectant actuellement environ 50 millions de personnes dans le monde. Elle représente 60 à 70 % des cas de démence dans les séries cliniques et autopsiques (Figure 5), mais elle est souvent associée à d'autres pathologies confusionnelles chez le sujet âgé [13].



**Figure 5. Représentation graphique des types de démence par pourcentage [14].**

#### 3.1 Données sur la maladie d'Alzheimer :

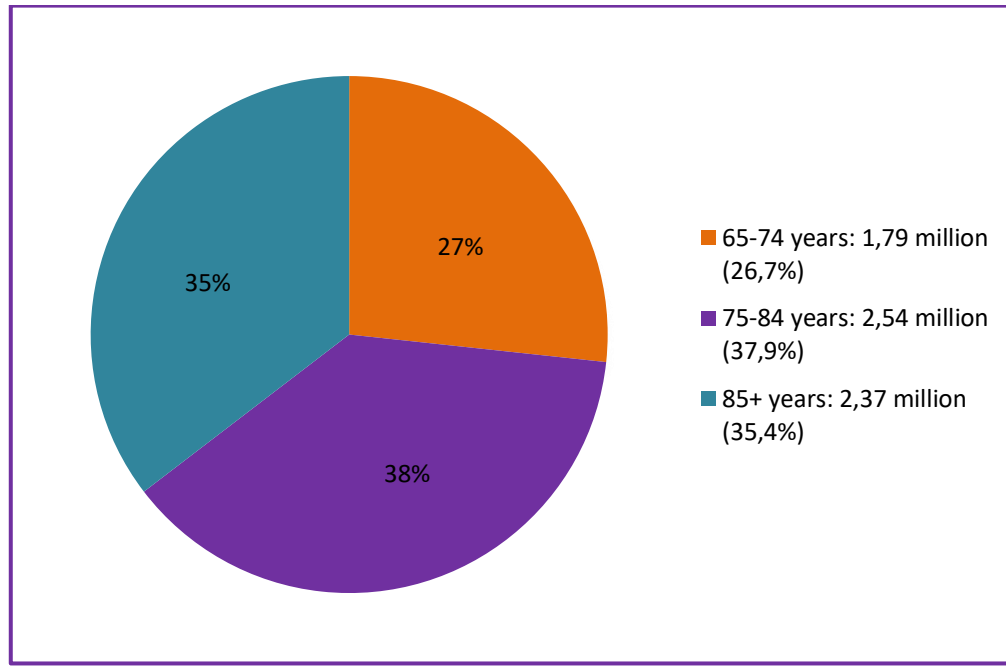
##### 3.1.1 Au niveau mondial :

Comme mentionné précédemment, plus de 50 millions de personnes souffrent actuellement de démence, dont plus de 35 millions de personnes sont atteintes de maladie d'Alzheimer.

Chaque année, on dénombre 7.7 millions de nouveaux cas. Selon les prévisions de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), le nombre de malades devrait presque doubler tous les 20 ans [15]. Certaines projections suggèrent que en 2050, plus de 152 millions de nouveaux cas de démence seront diagnostiqués dont les deux tiers seront atteints par la maladie d'Alzheimer [16].

### 3.1.2 Aux Etats-Unis :

On estime que 6.7 millions d'Américains âgés de 65 ans et plus vivent avec la maladie d'Alzheimer en 2023, dont Soixante-treize pour cent (73%) ont 75 ans ou plus (Figure 6), et environ 1 personne sur 9 âgée de 65 ans et plus, est atteinte de la maladie d'Alzheimer [17].



**Figure 6. Nombre et âge des personnes âgées de 65 ans et plus atteintes de démence de type Alzheimer [17].**

### 3.1.3 En France :

En France, environ 1.2 millions français sont atteints de la maladie d'Alzheimer, et plus de 225 000 nouveaux cas sont recensés chaque année.

D'ici 2050, plus de 2.2 millions devraient être atteints de la maladie d'Alzheimer (Figure 7) [18].

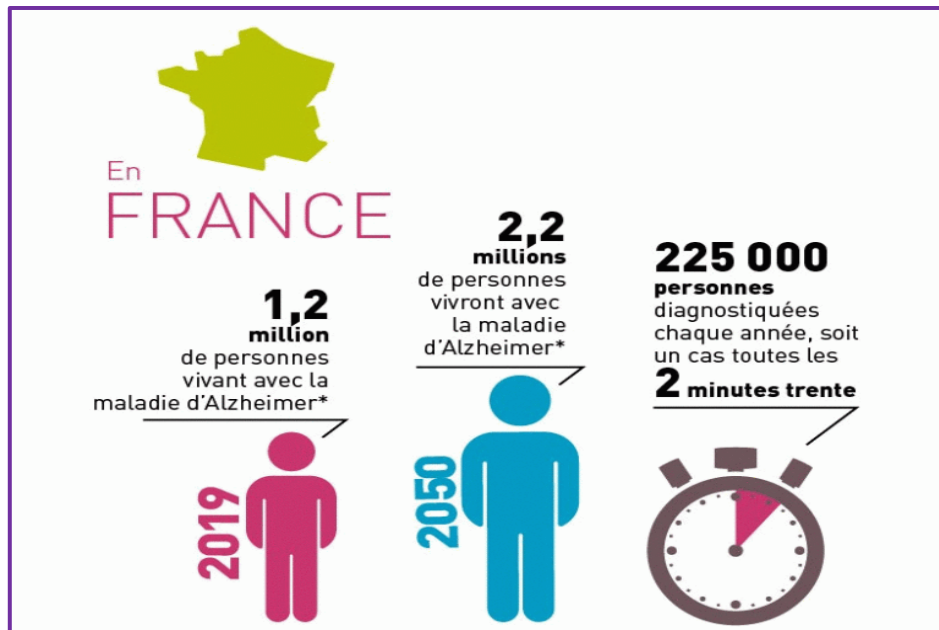


Figure 7. La maladie d'Alzheimer en France [18].

#### 3.1.4 En Algérie :

En 2018, Professeur Amalou Souhila neurologue spécialisé dans la maladie d'Alzheimer au Centre hospitalo-universitaire (CHU) Franz Fanon de Blida, a indiqué que 200.000 cas avaient reçu un diagnostic de la maladie d'Alzheimer à l'échelle national [19].

## 4 Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer :

### 4.1 Les caractéristiques neuropathologiques de la MA :

En 1907, Aloïs Alzheimer décrivait essentiellement deux lésions cérébrales comme caractéristiques de la maladie qu'elle porte aujourd'hui son nom [20].

Ces deux lésions sont :

- Les plaques séniles (PS) : sont dues à des dépôts extracellulaires de protéine bêta-amyloïde ( $A\beta$ ).
- Les dégénérescences neurofibrillaires (DNFs) : sont des agrégats intracellulaires de protéines tau associés à des microtubules hyperphosphorylés [21].

Ces deux lésions sont des marqueurs neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer, il n'y a pas de MA sans PS et DNF associées. Mais ce ne sont pas des lésions pathologiques, elles peuvent être observées dans d'autres affections neurodégénératives et même chez des personnes âgées d'apparence normale [20].

#### 4.1.1 Dépôt de plaque $\beta$ -amyloïde:

##### 4.1.1.1 La protéine précurseur amyloïde :

La substance amyloïde de la MA est constituée d'un polypeptide de 39 à 43 résidus d'acides aminés, appelé peptide amyloïde bêta ( $A\beta$ ). Le peptide  $A\beta$  est un produit catabolique normal dérivant d'une protéine de grande taille nommée protéine précurseur amyloïde ou APP (Amyloid Precursor Protein) [22]. Cette dernière, est une protéine transmembranaire appartient à la petite famille des protéines APP qui comprend, outre l'APP, les protéines dites amyloid Precursor Like Protein 1 et 2 (APLP1 et APLP2, respectivement) (Figure 8) [23].

L'APP et ses homologues APLP1 et APLP2 (Amyloid Precursor Like Protein), consistent en un seul domaine traversant la membrane, une grande extrémité N-terminale glycosylée extracellulaire et une extrémité C-terminale cytoplasmique plus courte [24].

Concernant le processus de transcription, l'épissage alternatif de l'ARNm de l'APP peut donner naissance à une dizaine d'isoformes différentes, définies par le nombre d'acides aminés (639-770). Les principales isoformes produites sont APP695, APP751 et APP770 (Figure 8) [23].

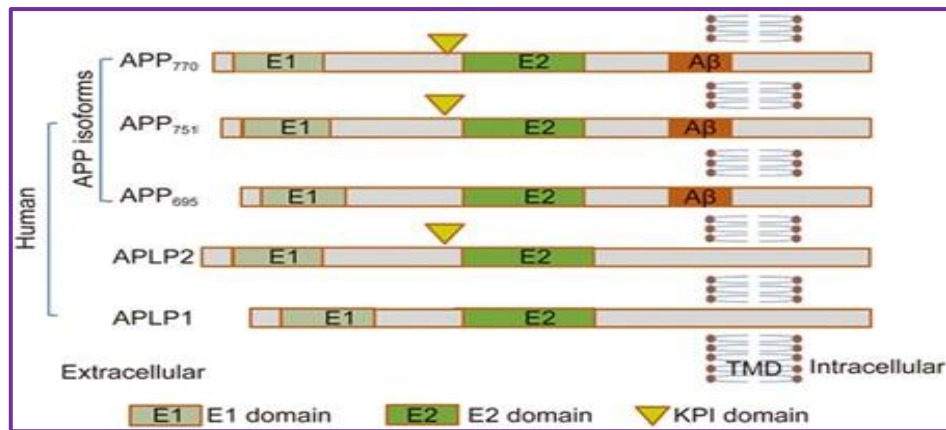


Figure 8. Représentation schématique des isoformes de l'APP humaine et des protéines de type APP (APLP), APLP1 et APLP2 [24].

#### 4.1.1.2 Le catabolisme de l'APP et la formation des dépôts amyloïdes :

Le peptide A $\beta$  est sécrété suite à une série de coupures de l'APP par des enzymes nommées sécrétases. On distingue deux voies essentielles : la voie amyloïdogénique qui forme le peptide A $\beta$  et la voie non amyloïdogénique (Figure 9) [22].

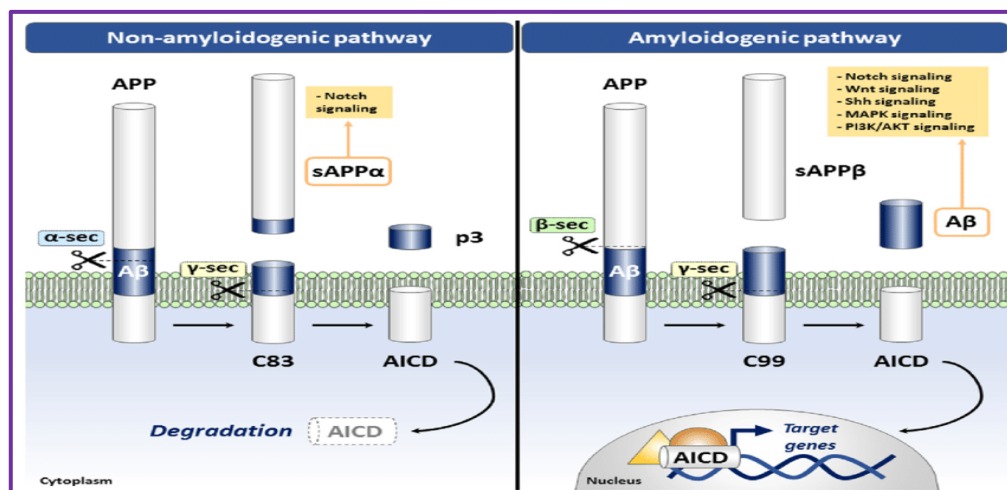


Figure 9. Traitement protéolytique de l'APP par voie non amyloïdogène et voie amyloïdogène [23].

##### 4.1.1.2.1 La voie amyloïdogène :

Quant à elle, est caractérisée par la production de peptide A $\beta$ . Dans cette voie, la  $\beta$ -sécrétase clive l'APP en dehors du domaine A $\beta$  et, par conséquent, sa formation n'est pas empêchée.

La  $\beta$ -sécrétase produit le fragment sAPP $\beta$  (fragment N-terminal) et le libère dans le milieu extracellulaire, tandis que le fragment C-terminal  $\beta$  restant (également appelé C99) reste dans la membrane cellulaire. Le second clivage est assuré par la même enzyme que pour la voie non amyloïdogène : la  $\gamma$ -sécrétase.

En effet, celle-ci clive le fragment C99, libérant le peptide amyloïde- $\beta$  dans le milieu extracellulaire et le fragment AICD dans le cytoplasme [23].

Les deux principaux produits de clivage sont les peptides A $\beta$ 40 et A $\beta$ 42, qui comportent respectivement 40 et 42 acides aminés. Le peptide A $\beta$ 42 représente 5 à 10% des formes A $\beta$ , il est plus hydrophobe par rapport au l'A $\beta$ 40 qui produit en plus grande quantité (80-90% des formes A $\beta$ ) [25].

#### 4.1.1.2.2 **La voie non amyloïdogène :**

La voie non amyloïdogénique se produit dans la membrane cellulaire et se caractérise par la non-production du peptide A $\beta$ . Dans cette voie, l' $\alpha$ -sécrétase clive l'APP dans le domaine A $\beta$ , empêchant sa formation et son agrégation. Ce processus produit le fragment sAPP $\alpha$  et le libère dans le milieu extracellulaire, laissant le fragment C-terminal  $\alpha$  (également appelé C83) dans la membrane cellulaire. Lors de la seconde étape, une  $\gamma$ -sécrétase clive le fragment C83, libérant le peptide p3 soluble dans le milieu extracellulaire et le fragment AICD dans le cytoplasme [23].

Les peptides A $\beta$  sont libérés sous forme de monomères qui s'agrègent progressivement pour former différentes entités : dimères, trimères, oligomères, protofibrilles et fibrilles pour finalement se déposer et donner naissance aux plaques amyloïdes. La principale hypothèse dicte que la formation de cette plaque résulte de l'accumulation extracellulaire de peptides A $\beta$ .

Les oligomères A $\beta$  interagissent avec les neurones et les cellules gliales conduisant à des divers processus pathologiques dont : l'activation de cascades pro-inflammatoires, dysfonctionnement mitochondrial, une augmentation du stress oxydatif, une augmentation de la phosphorylation de Tau, l'induction de l'apoptose neuronale et de la mort cellulaire.

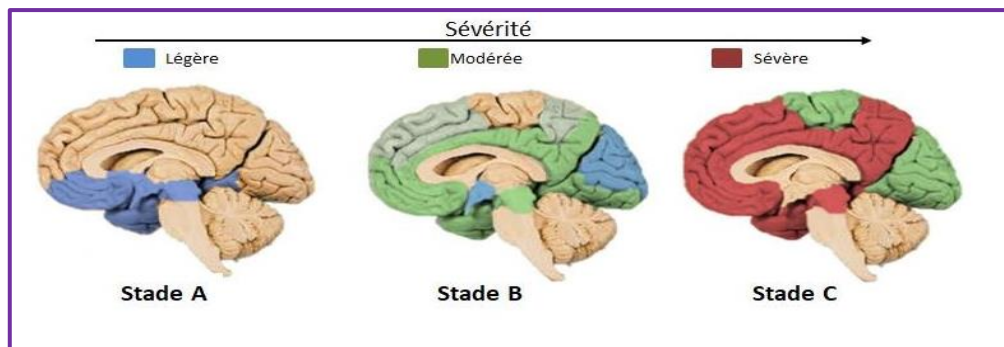
Il existe plusieurs espèces d'amyloïde- $\beta$  qui diffèrent en fonction du nombre et la séquence d'acides aminés, dont A $\beta$ 40 et A $\beta$ 42, sont les plus abondants au niveau cérébral. Le peptide A $\beta$ 42, est le plus susceptible de s'agréger et donc le plus susceptible de conduire à des

processus pathologiques qui en font le peptide le plus neurotoxique. Par conséquent, l'A $\beta$ 42 joue un rôle important dans la formation des plaques amyloïdes et donc dans la pathogenèse de la MA [26].

#### 4.1.1.3 La topographie de la pathologie amyloïde au cours de la MA :

Les dépôts amyloïdes sont progressifs au cours de la MA, ils affectent plusieurs formations corticales et hippocampiques. L'évolution des dépôts amyloïdes permet de distinguer trois grandes phases différentes (Figure 10) [27].

- Le stade A : les dépôts amyloïdes commencent par une faible densité, et se déposent en particulier dans les parties basales des lobes frontal, temporal et occipital. Pas de dépôts amyloïdes au niveau de l'hippocampe.
- Le stade B : correspond à des plaques avec une densité moyenne. Les dépôts se propagent sur toutes les aires associatives du néocortex (sauf le cortex moteur et sensoriel). La formation hippocampiques n'est que faiblement impliquée.
- Le stade C : La phase C représente les plaques amyloïdes les plus denses, elle est caractérisée par l'invasion sur l'ensemble du néocortex y compris les aires sensorielles et motrices primaires. Les dépôts retrouvés dans l'hippocampe sont les mêmes que ceux décrits au stade précédent.



**Figure 10. Topographie des plaques amyloïdes selon les stades de Braak E. et Braak H [28].**

D'autres études, ont identifié une séquence spatiale distincte dans laquelle certaines régions du cerveau sont hiérarchiquement impliquées dans le développement des plaques amyloïdes [29]. L'évolution de dépôts de l'A $\beta$  dans le cerveau permet de distinguer 5 phases (Figure 11).

- La phase 1 : le néocortex avec ses 4 lobes (frontal, pariétal, temporal et occipital) est la première zone touchée par le dépôt amyloïde.
- La phase 2 : en plus des dépôts néocorticaux A $\beta$  observés au cours de la phase 1, il s'ensuit alors une propagation vers le cortex entorhinal et insulaire, ainsi que dans la corne d'Ammon-1 (CA1) de l'hippocampe.
- La phase 3 : elle est caractérisée par l'apparition de l'A $\beta$  dans les régions sous-corticales, comme le thalamus et hypothalamus. Toutes les régions présentant des dépôts de bêta-amyloïdes dans les phases 1 et 2 en présentent également dans la phase 3.
- La phase 4 : plusieurs noyaux du tronc cérébral sont impliqués pour la première fois au cours cette phase.
- La phase 5 : la dernière phase se caractérise par des dépôts de l'A $\beta$  dans le cervelet, notamment sa couche moléculaire, et dans d'autres noyaux du tronc cérébral.

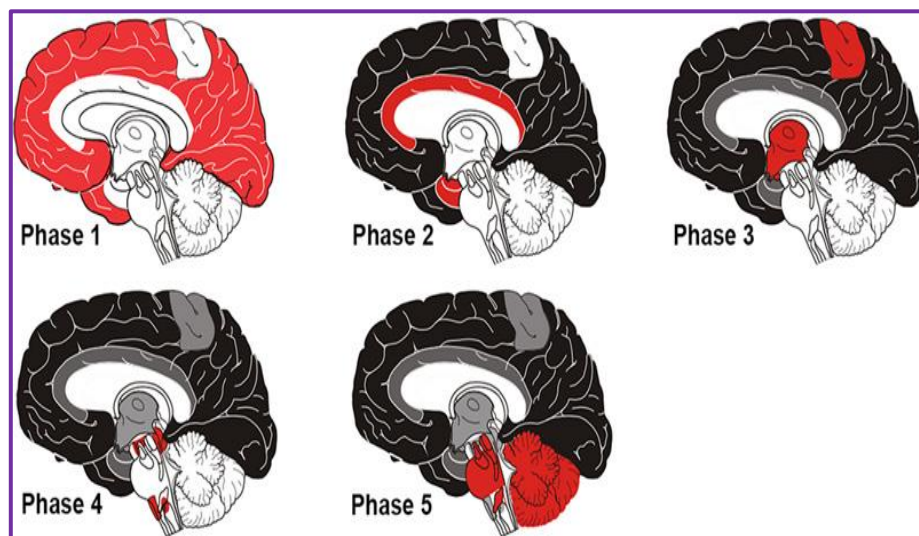


Figure 11. Topographie des plaques amyloïdes selon les phases de Thal [30].



## **4.1.2 La pathologie Tau :**

### **4.1.2.1 La protéine Tau et les dégénérescences neurofibrillaires :**

La protéine Tau appartient à la famille des protéines associées aux microtubules (microtubule-associated proteins, MAP). Elle a été identifiée comme une molécule nécessaire à l'assemblage et à la stabilisation du cytosquelette microtubulaire. Le gène codant pour la Tau humaine est localisé sur le chromosome 17. Il existe 6 isoformes exprimées dans le cerveau humain adulte. Ces isoformes sont issues de l'épissage alternatif des exons 2, 3 et 10 dont la longueur varie entre 352 à 441 résidus d'acides aminés [31].

Les isoformes d'épissage de tau contiennent trois (3R) ou quatre (4R) répétitions, ce qui affecte leur affinité de liaison aux microtubules, ainsi que leur propension à l'agrégation.

La protéine Tau est principalement exprimée dans les neurones au niveau des axones, mais on peut également la trouver dans le noyau, les mitochondries, les dendrites, les synapses et au niveau de la membrane plasmique [32]. Elle est également présente dans les oligodendrocytes et les tissus non neuraux [33].

La protéine Tau présente une fonction régulatrice importante des microtubules pour assurer une organisation et un trafic appropriés du cytosquelette. Ceci est particulièrement important dans les neurones hautement polarisés dont fonctionnalité et la viabilité dépendent de transport de cargaison cellulaire vers et depuis les périphéries axonales et dendritiques [32].

Cette protéine phosphorylée contenant 85 sites de phosphorylation de la sérine (S), de la thréonine (T) et de la tyrosine (Y). Un très grand nombre de phosphatases et de kinases régulent sa phosphorylation soit dans les conditions physiologiques ou bien pathologiques. Les mécanismes conduisant à l'agrégation des protéines Tau ne sont pas bien compris. Selon certaines études, un déséquilibre entre les activités kinase et phosphatase ciblant la protéine Tau, est l'une des causes possibles de son hyperphosphorylation [34].

L'hyperphosphorylation de la protéine tau déstabilise les interactions tau-microtubules, entraînant une instabilité des microtubules, des défauts de transport le long des microtubules et par conséquent la mort neuronale.

La pathologie Tau est caractérisée par la présence de dégénérescences neurofibrillaires (DNFs), constituées des agrégats de protéines Tau hyperphosphorylées associée aux microtubules [35].

Ces lésions sont aussi retrouvées dans de nombreuses maladies neurodégénératives appelées tauopathies, telles que les démences frontotemporales associées à un syndrome parkinsonien lié au chromosome 17 (frontotemporal dementia and parkinsonism linked to chromosome 17, FTDP-17), la maladie de Pick et de nombreux autres troubles dont la MA [35] [36].

Il est bien connu que la protéine tau est capable de se polymériser sous forme de filaments, tandis que les filaments prédominants au niveau de la MA, sont les filaments hélicoïdaux appariés (paired helical filaments, PHFs), et les filaments droits (Straight Filaments, SF) [37].

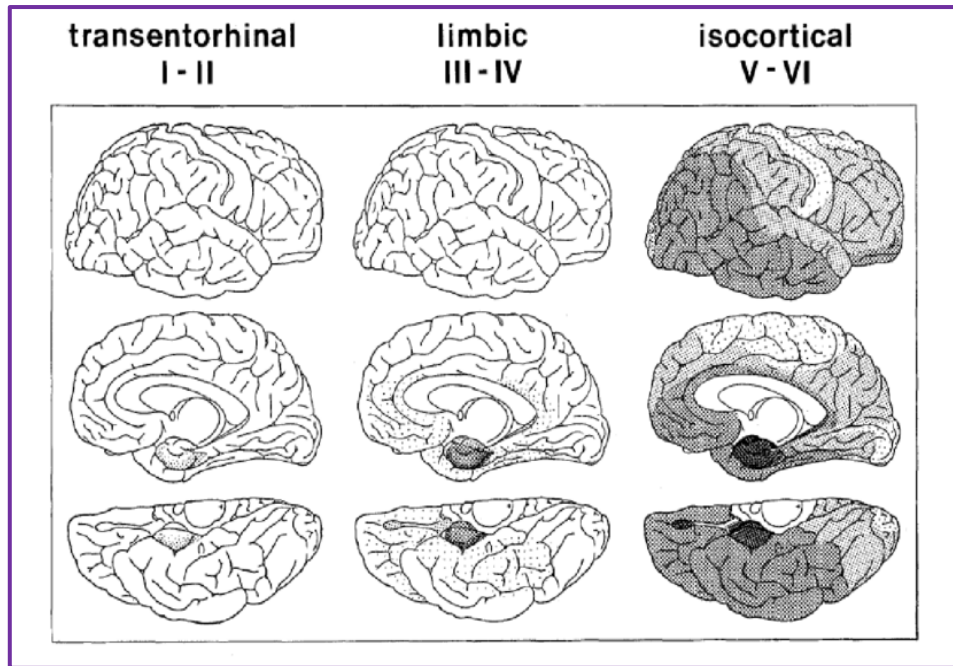
La distribution et la densité des dépôts de tau sont étroitement associées à la perte neuronale et à l'altération des troubles cognitifs et fournissent une base pour définir les stades de la maladie [38].

#### **4.1.2.2 La progression topologique des lésions dans le cerveau :**

Braak E. et Braak H. décrivent différents stades dans la progression des DNFs dans le cerveau. Les dégénérescences neurofibrillaires ont un processus d'évolution topographique stéréotypé, suivant un schéma séquentiel en six stades (Figure 12).

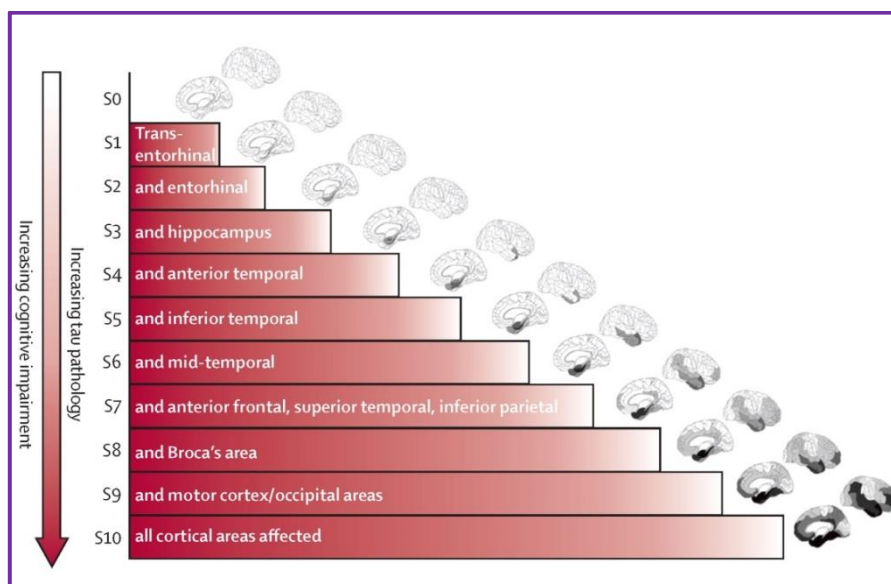
Ces six stades sont regroupés en stade transentorhinal (stades I et II), limbique (stades III et IV) et isocortical (stades V et VI) [27] [39].

- Le stade transentorhinal : les premières dégénérescences neurofibrillaires sont retrouvées dans le cortex transentorhinal et entorhinal, avec une légère atteinte de l'hippocampe (CA1). L'isocortex n'est pas affecté par les lésions à ce stade.
- Le stade limbique : caractérisé par une augmentation des DNFs dans le cortex transentorhinal et entorhinal, une augmentation légère à modérée de l'hippocampe, tandis que l'atteinte isocorticale est encore faible.
- Le stade isocortical : ce stade est caractérisé par l'aggravation des lésions précédentes, avec une atteinte sévère de l'hippocampe et l'isocortex.



**Figure 12. Progression des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Braak E. et Braak H [27].**

La progression des dégénérescences neurofibrillaires au niveau du cortex a ensuite été précisée en 10 stades (Figure 13) [40].



**Figure 13. Progression des dégénérescences neurofibrillaires selon les stades de Delacourte [41].**

### **4.1.3 Autres lésions de la maladie d'Alzheimer :**

#### **4.1.3.1 L'angiopathie amyloïde cérébrale (AAC) :**

Les peptides A $\beta$  se déposent non seulement sous forme de plaques amyloïdes dans le parenchyme cérébral, mais également dans les vaisseaux sanguins cérébraux. On estime que 85 à 95 % des cas de MA présentent au moins un certain degré d'angiopathie amyloïde cérébrale [42].

Cette dernière est caractérisée par des dépôts progressifs de peptides amyloïdes, principalement l'A $\beta$ 40, dans les parois des vaisseaux sanguins corticaux et leptoméningés [42] [43].

L'accumulation progressive d'amyloïde vasculaire entraîne une perte d'intégrité de la paroi vasculaire, et dans les cas graves, une hémorragie intracrânienne [44].

Malgré la relation moléculaire étroite entre les deux entités, l'AAC n'est pas spécifique de la MA, mais a le potentiel de relier les voies cérébrovasculaires et neurodégénératives dans le cerveau vieillissant [45].

#### **4.1.3.2 L'inflammation :**

Ces dernières années, il est devenu évident que l'inflammation joue un rôle dans la MA, mais jusqu'à présent, on ne savait pas si cette inflammation est une cause ou une conséquence de la maladie.

Les cellules de la microglie jouent un rôle fondamental dans l'hémostase du cerveau, à la fois bénéfique et néfaste. Dans des conditions physiologiques, la microglie a des effets neuroprotecteurs, joue un rôle clé dans la phagocytose et la libération de neurotrophines, et fonctionne pour maintenir un environnement cérébral sain.

Au cours de la phase pré-symptomatique de la maladie d'Alzheimer, les microglies sont activées par des facteurs pro-inflammatoires, ce qui entraîne un dysfonctionnement synaptique, et la mort neuronale.

L'activation de la microglie permet de synthétiser des enzymes protéolytiques comme la cathepsine B. Ces enzymes endommagent la matrice extracellulaire et provoquent un dysfonctionnement neuronal.

Selon certaines études, l'A $\beta$  active le système du complément et la microglie, entraînant la libération d'anaphylatoxines et de cytokines pro-inflammatoires, ce qui permet de favoriser l'inflammation.

Ces cytokines induisent une production accrue de la protéine Tau, ce qui mène à une augmentation de la production de peptides A $\beta$ .

La présence de microglies activées autour des plaques amyloïdes et des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires à la fois dans la périphérie et dans le système nerveux central (SNC) suggèrent un rôle important de l'inflammation dans la maladie d'Alzheimer [46].

#### 4.1.3.3 Le système cholinergique :

Dans les neurones présynaptiques cholinergiques, l'acétylcholine (ACh) est synthétisée par la choline acétyltransférase (ChAT) à partir de la choline et de l'acétyl-coenzyme A, et transportée vers les vésicules synaptiques par le transporteur vésiculaire de l'acétylcholine.

Suite à la dépolarisation des neurones, l'ACh est libérée dans la fente synaptique. Après cela, il se lie aux récepteurs post-synaptiques (nicotiques et muscariniques) pour permettre la neurotransmission. L'excès d'ACh dans la fente synaptique est rapidement décomposé par l'acétylcholinestérase en choline et acétate (Figure 14) [47].

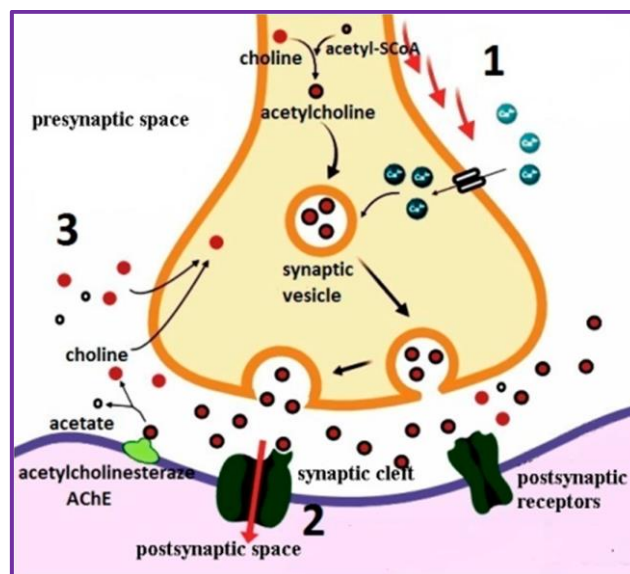


Figure 14. Trajet de l'ACh dans la fente synaptique et sa dégradation par l'AChE [48].

La signalisation cholinergique dépend de la synthèse et de la libération du neurotransmetteur acétylcholine. La plupart des régions du cerveau qui sont innervées par les neurones cholinergiques jouent un rôle dans l'apprentissage, la mémoire, la réponse au stress et les fonctions cognitives. Parmi ces régions on trouve le cerveau antérieur basal et le noyau basal de Meynert, l'hippocampe et le néocortex cérébral.

La dégénérescence de ces neurones est considérée comme un contributeur majeur dans le développement de la démence, y compris la maladie d'Alzheimer [49].

Selon la théorie cholinergique, le développement des symptômes de la maladie d'Alzheimer est principalement lié à des altérations structurelles des synapses cholinergiques, à la perte de sous-types spécifiques de récepteurs de l'acétylcholine, la mort des neurones générateurs d'ACh, et par conséquent, à la détérioration de la neurotransmission cholinergique.

Ces problèmes conduisent à une accumulation relative de l'enzyme hydrolysant l'ACh, l'acétylcholinestérase (AChE) [48].

De plus, certaines données précédentes suggèrent que la dégénérescence des neurones cholinergiques accélère la formation de plaques amyloïdes [50].

#### **4.1.3.4 Perte synaptique :**

Les lésions synaptiques dans le néocortex et le système limbique entraînent des troubles de la mémoire et sont souvent observées dans les premiers stades de la MA.

Les mécanismes de perte synaptique comprennent des défauts de transport axonal, des dommages mitochondriaux, un stress oxydatif et d'autres processus qui peuvent contribuer dans de petites fractions, tels que l'accumulation d'A $\beta$  et de tau sur les sites synaptiques.

Ces processus conduisent finalement à la perte des épines dendritiques, des terminaisons présynaptiques et des dystrophies axonales. Les protéines synaptiques servent de biomarqueurs pour la détection de la perte et de la gravité des synapses [51].

## 5 Les facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer est considérée comme une maladie multifactorielle. Selon plusieurs études, il existe de nombreux facteurs de risque associés à la démence en général et à la maladie d'Alzheimer (MA) en particulier (Figure 15) [52].

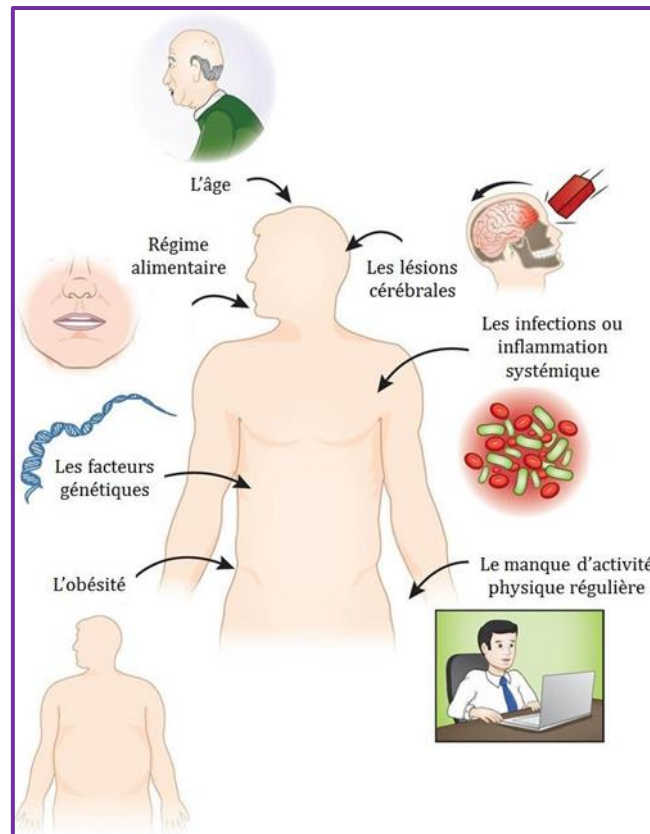


Figure 15. Exemples de facteurs de risque de la MA [84].

Parmi ces facteurs on trouve :

### 5.1 Le vieillissement :

Le vieillissement c'est le facteur de risque le plus important dans la MA, dont La majorité des cas sont d'apparition tardive (généralement après 65 ans). La maladie est rare chez les jeunes [53].

Le vieillissement est un processus progressif complexe et irréversible, impliquant tous les systèmes d'organes et de cellules du corps, et est le résultat d'événements biologiques systémiques coordonnés qui peuvent s'étaler sur des décennies.

Les systèmes responsables du vieillissement cérébral contribuent au risque de MA et comprennent une diminution du métabolisme du glucose et un dysfonctionnement mitochondrial, des réponses immunitaires et inflammatoires innées, le traitement bêta-amyloïde, une dérégulation de l'homéostasie du cholestérol, une dégénérescence de la substance blanche et le déclin de la capacité de régénération.

Ces changements apparaissent également pendant la phase de vieillissement normal, ce qui rend difficile de distinguer les cas au début de la maladie d'Alzheimer [51] [54].

## 5.2 Les facteurs génétiques :

Selon des études, environ 70 % du risque de développer la MA peut être attribué à la génétique [51].

À l'aide des études de liaison génétique, il a été identifié que la MA précoce survient généralement en raison de mutations dans les gènes APP, *PSEN1* et *PSEN2* (gènes de la protéine précurseur de l'amyloïde, préséniline 1 et préséniline 2, respectivement), tandis que la MA tardive est principalement associée à un polymorphisme du gène APOE (gène de l'apolipoprotéine E), notamment la présence de l'allèle  $\epsilon 4$  [55] [56].

### 5.2.1 Protéine précurseur de l'amyloïde (APP) :

L'APP est une protéine transmembranaire de type I clivée par l' $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétase pour libérer l'A $\beta$  et d'autres protéines, codée par le gène APP sur le chromosome 21 [57].

Plus de 30 mutations codantes du gène APP ont été découvertes, et environ 25 de ces mutations codantes sont pathogènes liés à la MA. Les mutations APP peuvent soit augmenter l'accumulation d'A $\beta$ , soit augmenter le taux de formation d'A $\beta_{42}$  / A $\beta_{40}$  [58].

La plupart des patients atteints du syndrome de Down (DS) ont trois copies d'APP, ce qui entraîne une augmentation de l'expression de l'APP, une augmentation des dépôts d'A $\beta$  et une neuropathologie caractéristique de la maladie d'Alzheimer [57].

### 5.2.2 Préséniline-1 (PSEN-1) et Préséniline-2 (PSEN-2) :

- PSEN1 : PSEN1 code pour la préséniline-1, une sous-unité de la  $\gamma$ -sécrétase, l'aspartyl protéase responsable de la génération d'A $\beta$ . Plus de 300 mutations dans PSEN1 ont été signalées et les mutations dans PSEN1 sont la cause la plus fréquente de la maladie d'Alzheimer à début précoce.



- PSEN2 : Le gène PSEN2 code pour la préséniline-2, une sous-unité de la  $\gamma$ -sécrétase, l'aspartyl protéase responsable de la génération d'A $\beta$ . Les mutations faux-sens dans PSEN2 sont une cause rare d'apparition précoce de la maladie d'Alzheimer [59].

La plupart des mutations du gène APP, ainsi que les mutations PSEN1 entraînent une augmentation du rapport A $\beta$ 42/A $\beta$ 40, soit par une expression accrue de A $\beta$ 42, soit par une réduction de A $\beta$ 40, soit les deux. Cette dérégulation favorise le dépôt précoce d'A $\beta$  dans le tissu cérébral et entraîne la cascade amyloïde [60].

### 5.2.3 Apolipoprotéine E (ApoE) :

L'apolipoprotéine Epsilon (ApoE) est un important transporteur de cholestérol qui soutient le transport des lipides et la réparation des lésions dans le cerveau, Son polymorphisme comporte trois isoformes ( $\epsilon$ 2,  $\epsilon$ 3 et  $\epsilon$ 4), codées par un allèle localisé sur le chromosome 19 [61].

L'allèle  $\epsilon$ 4 est un facteur de risque majeur de la MA tardive. La présence de  $\epsilon$ 4 triple le risque de développer la MA chez les hétérozygotes, alors qu'elle l'augmente de 12 fois chez les homozygotes. A l'inverse, la présence de l'allèle  $\epsilon$ 2 réduit le risque de développer la MA [62].

Des études montrent que les génotypes APOE affectent fortement le dépôt d'A $\beta$  pour former des plaques séniles et provoquer une angiopathie amyloïde cérébrale (CAA), qui est connue comme un marqueur de la MA [61].

### 5.3 Le sexe :

Avec l'âge avancé et le génotype de l'apolipoprotéine E-4 (APOE-4), le sexe féminin est l'un des principaux facteurs de risque dans le développement de la maladie d'Alzheimer (MA) tardive. Au fil des ans, des études épidémiologiques ont constamment montré que les deux tiers des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont des femmes [63].

### 5.4 Les facteurs environnementaux :

L'âge, le sexe et les facteurs de risque génétiques n'expliquent pas à eux seuls tous les cas de MA.

Il existe divers facteurs telles que les facteurs de risque environnementaux, notamment la pollution de l'air, l'alimentation, les métaux, les infections et bien d'autres, peuvent

provoquer un stress oxydatif et une inflammation, Cela peut causer des lésions nerveuses menant à la maladie d'Alzheimer [64] [65].

#### **5.4.1 La pollution de l'air :**

La pollution de l'air se caractérise par des modifications de la composition de l'atmosphère dues à l'afflux de polluants chimiques, physiques ou biologiques. Elle est associée à des maladies respiratoires et cardiovasculaires et récemment, une nouvelle association avec la MA a été documentée.

Six polluants atmosphériques ont été identifiés par National Ambient Air Quality Standards (NAAQS) aux États-Unis comme une menace pour la santé humaine, notamment l'Ozone ( $O_3$ ), les particules (PM), le monoxyde de carbone (CO), les oxydes d'azote ( $NO_x$ ), le dioxyde de soufre ( $SO_2$ ), et le plomb (PB).

Des études toxicologiques sur des animaux et des modèles cellulaires ont montré qu'une exposition à des niveaux élevés de pollution de l'air peut provoquer des dommages de la muqueuse et du bulbe olfactif, ainsi que de la région du cortex frontal, identique à celle observée dans la MA.

La présence de tau hyperphosphorylées et des plaques  $A\beta$  dans le cortex frontal chez les individus exposés aux polluants atmosphériques, indique qu'il existe un lien entre le stress oxydatif, la neuroinflammation, la neurodégénérescence, et aussi l'exposition chronique à de fortes concentrations de pollution atmosphérique.

La pollution atmosphérique peut également accélérer l'accumulation de bêta-amyloïde 42 ( $A\beta$ -42), qui est une cause connue de dysfonctionnement neuronal précédant la formation de plaques de peptide  $A\beta$  et d'enchevêtrements neurofibrillaires [66].

#### **5.4.2 Les métaux :**

Les métaux se trouvent dans la nature et les systèmes biologiques et peuvent être divisés en biométaux qui ont une fonction physiologique dans les organismes vivants (par exemple, le cuivre, le zinc et le fer), et les métaux toxicologiques qui ne possèdent aucune fonction biologique (par exemple, l'aluminium et plomb) [67].

#### **5.4.2.1 L'aluminium :**

L'aluminium est largement utilisé dans les industries telles que les aliments transformés, les cosmétiques, les préparations médicales, les médicaments et autres.

Dans le corps, l'aluminium est lié à la transferrine plasmatique, et aux des molécules de faible poids moléculaire, telles que le citrate, qui peuvent assurer le transfert de l'aluminium vers le cerveau. Des études ont montré que l'aluminium s'accumule dans des zones du cortex cérébral, de l'hippocampe et du cervelet.

Il est bien connu que des ions métalliques tels que l'aluminium sont capables d'interagir avec différentes protéines pour induire des changements de conformation qui aboutissent finalement à un mauvais repliement et une agrégation, conduisant ainsi à une altération du renouvellement et de l'élimination de la protéine.

Le mauvais repliement et l'agrégation des protéines comme la protéine Tau, constituent un mécanisme physiopathologique clé de la maladie d'Alzheimer [68].

#### **5.4.2.2 Le plomb :**

Sur le plan pharmacologique, le plomb entre en compétition avec les biométaux comme le calcium, et peut traverser rapidement la barrière hémato-encéphalique (BHE), et cause des de graves dommages au cerveau.

L'exposition développementale ou aiguë au plomb contribue aux caractéristiques de la MA, notamment l'accumulation d'A $\beta$ , la pathologie tau et l'inflammation [69].

#### **5.4.2.3 Régime et malnutrition :**

Au cours des dernières années, de nombreuses études ont été menées sur le rôle de la nutrition dans la MA.

Plusieurs facteurs alimentaires comme les antioxydants, les vitamines, les polyphénols et le poisson ont été signalés comme diminuant le risque de MA, contrairement aux d'autres facteurs notamment les acides gras saturés, l'apport calorique élevé et la consommation excessive d'alcool, qui ont été classés comme des facteurs de risque [70].

La transformation des aliments dans certaines conditions provoque la dégradation des micronutriments sensibles à la chaleur (par exemple, la vitamine C et les folates) et la perte de grandes quantités d'eau.

Ses réactions sont également impliquées dans la formation de produits secondaires toxiques appelés produits terminaux de glycation avancée (AGE).

L'effet toxique des AGE est la capacité à favoriser le stress oxydatif et l'inflammation en modifiant la structure et la fonction des récepteurs de surface cellulaire et des protéines corporelles.

Il n'a pas passé beaucoup de temps à découvrir qu'un taux sérique élevé d'AGE est associé au déclin cognitif et plus précisément à la progression de la MA [71].

La malnutrition est un autre facteur de risque de déclin cognitif. La carence en nutriments comme le folate, la vitamine B12 peut provoquer une diminution de la fonction cognitive, ainsi que les patients atteints de MA souffrent de problèmes liés à l'alimentation (manger) et à la déglutition (avaler), ce qui peut augmenter le risque de malnutrition [72].

#### **5.4.2.4 Les infections virales :**

Les infections chroniques du système nerveux central (SNC) peuvent provoquer une accumulation de plaques A $\beta$  et DNF, par conséquent, elles sont incluses parmi les facteurs de risque de la MA [51].

Des études ont prouvé que l'ADN du virus de l'herpès simplex (HSV-1) a été retrouvé chez des patients porteurs de l'allèle ApoE- $\epsilon$ 4, ce qui explique le risque élevé de développer la MA.

Lorsque le virus agit avec l'APOE  $\epsilon$ 4, il provoque une accumulation d'A $\beta$  et une augmentation de la formation de plaques amyloïdes. De plus, il existe une accumulation de tau hyperphosphorylée [73].

#### **5.5 Les facteurs médicaux (vasculaires) :**

Plusieurs facteurs de risque sont associés au développement de la maladie d'Alzheimer. En plus de la liste précédente, les personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer sont plus susceptibles d'avoir des conditions médicales, comme les maladies cardiovasculaires (MCV), l'obésité, le diabète et autres. Toutes ces conditions sont associées à un risque accru de MA [74].

### 5.5.1 Les maladies cardiovasculaires (MCV):

La maladie d'Alzheimer et les maladies cardiovasculaires, sont toutes deux associées à l'âge et font partie des principales causes de décès [75].

- L'Accident vasculaire cérébraux : entraîne une perte de tissu neuronal, ce qui renforce l'effet dégénératif et influence la pathologie amyloïde et tau.
- Fibrillation auriculaire : les personnes atteintes de fibrillation auriculaire (FA) sont le plus souvent courent un risque accru de MA. Elle provoque également des embolies qui entraînent des accidents vasculaires cérébraux et une diminution de la mémoire et des fonctions cognitives.
- Insuffisance cardiaque : entraîne une hypoperfusion du cerveau, ce qui induire une hypoxie et des lésions des cellules nerveuses [76].

### 5.5.2 Le diabète :

Le diabète est un facteur de risque de développer une démence (y compris la maladie d'Alzheimer (MA), la démence vasculaire (MV) et toute forme de démence) [77]. Il existe une physiopathologie commune entre le diabète et la maladie d'Alzheimer, ce qui a fait qualifier cette dernière de «Diabète de type 3».

Le diabète est associé à une insulino-résistance qui touche certaines régions cérébrales. Des récepteurs à l'insuline ont été retrouvés dans l'hippocampe et dans le cortex temporal interne [78]. L'hyperinsulinisme entraîne une augmentation de la production des protéines bêta-amyloïdes et une diminution de leur dégradation par l'Insulin Degrading Enzyme (IDE) [79].

### 5.5.3 Obésité :

L'obésité est un terme utilisé pour désigner l'excès de graisse corporelle causé par la consommation de plus de calories qu'ils n'en brûlent et peut être calculée à l'aide de l'indice de masse corporelle.

L'obésité est un facteur de risque bien connu chez les personnes atteintes de diabète et les maladies cardiovasculaires, qui sont identifiés comme des facteurs de risque de démence et de la maladie d'Alzheimer. Elle se par une sécrétion accrue de cytokines pro-inflammatoires du tissu adipeux, qui stimulent les macrophages et les lymphocytes et conduisent à une inflammation locale et systémique. Cette inflammation favorise la résistance à l'insuline.

L'inflammation cérébrale provoque une augmentation de la microglie et entraîne une diminution de la plasticité synaptique, ainsi que une altération de la neurogenèse.

Le blocage de la signalisation intracellulaire de l'insuline par la microglie peut entraîner une accumulation d'A $\beta$  et réduire la dégradation de la protéine tau associée à la MA [51].

#### **5.5.4 Dyslipidémie :**

Le cholestérol est un composant important du cerveau. Un certain nombre d'études soutiennent l'hypothèse de son rôle dans la formation de la plaque amyloïde. En effet, le cholestérol favorise la formation de peptide amyloïde sous une forme non soluble et son accumulation dans le tissu nerveux [78].

### **5.6 Autres facteurs acquis :**

#### **5.6.1 Les troubles du sommeil :**

Les troubles du sommeil ont une relation bidirectionnelle avec la MA. Elles apparaissent fréquemment au cours des premiers stades de la démence et ont un impact négatif significatif sur la qualité de vie des patients atteints de la MA [80].

#### **5.6.2 La dépression :**

La dépression de l'adulte précoce est un facteur de risque de développement de la démence à un âge plus avancé, y compris la MA [81].

#### **5.6.3 État matrimonial :**

Le statut de veuvage a été rapporté comme un facteur de risque de la MA. Une étude montre que les personnes veuves ont un risque accru de développer la MA par rapport aux personnes mariées ou en concubinage et que cet effet est plus prononcé chez les porteurs de l'allèle APOE  $\epsilon$ 4 [82].

#### **5.6.4 Fumeur :**

Le tabagisme peut affecter le risque de développer la MA par différents mécanismes. Il est capable d'augmenter la génération de radicaux libres, d'augmenter le stress oxydatif et de favoriser une action pro-inflammatoire dans le système immunitaire, entraînant des dommages oxydatifs.

De plus, le tabagisme peut entraîner des maladies cérébrovasculaires, qui augmentent le risque de MA [83].

## **6 Les facteurs de protection de la maladie d'Alzheimer :**

### 6.1 Activités de loisirs:

Des niveaux élevés d'activités de loisirs réduisent le risque de démence en général [85] et de MA en particulier [86].

Selon certaines études, la participation régulière à des activités sociales ou de loisirs comme les voyages, les petits boulots, le tricot ou le jardinage sont associées à un risque moindre de démence plus tard dans la vie [87].

Les activités doivent être variées tout au long de la vie, avec une attention particulière à l'échange d'idées et de recherche de nouveautés [88]. La participation à des activités non intellectuellement stimulantes est associée à un risque accru de développer la MA et suggèrent que l'écoute de la télévision peut être le signe d'une participation réduite à des activités stimulantes sur le plan intellectuel [89].

### 6.2 L'activité physique :

Plusieurs études épidémiologiques longitudinales, ont également ont rapporté une association inverse entre la pratique régulière et soutenue d'une activité physique et la survenue d'un déclin cognitif ou d'une démence, en particulier de type Alzheimer [90].

Il a montré qu'une 'activité physique pendant les loisirs au milieu de la vie au moins deux fois par semaine était associée à un risque réduit de démence et de MA [91].

Parmi les mécanismes physiologiques étudiés, l'activité physique joue un rôle neuroprotecteur et réduit le risque de MA en assurant une plus grande survie neuronale.

Il favorise l'angiogenèse et la neurogenèse, réduit l'inflammation et réduit considérablement les facteurs de risque cérébrovasculaires. En ce qui concerne ce dernier effet, il est important de rappeler que les maladies vasculaires sont étroitement liées à la maladie d'Alzheimer, leur prévention et leur contrôle sont donc importants

De plus, l'exercice physique peut diminuer la phosphorylation de la protéine Tau et la production de protéine bêta-amyloïde (A $\beta$ ) [92].

### 6.3 Régime alimentaire :

Le lien entre la nutrition et le risque de développer la maladie d'Alzheimer (MA) est reconnu depuis plusieurs décennies.

Certains régimes sont associés à un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer, tandis que d'autres sont associés à la protection de la maladie d'Alzheimer [93]. L'un de ces modèles alimentaires est le régime méditerranéen, qui a reçu une attention accrue ces dernières années.

Ce modèle est caractérisé par des apports élevés en légumes, fruits, céréales, graisses insaturées (sous forme d'huile d'olive), une faible consommation de produits laitiers, de viande, de graisses saturées acides et enfin une consommation modérée de vin [94].

### 6.4 Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les données épidémiologiques suggèrent un possible effet protecteur des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) contre la maladie d'Alzheimer, mais les essais cliniques publiés ne sont pas concluants pour le moment [78].



## 7 La clinique de la maladie d'Alzheimer :

### 7.1 Symptomatologie de la MA :

La maladie d'Alzheimer est une maladie cérébrale corticale associée au vieillissement. Elle est la principale cause de troubles cognitifs majeurs chez les personnes âgées. Cette maladie neurodégénérative se caractérise par l'apparition insidieuse et progressive de troubles cognitifs, émotionnels et comportementaux entraînant une perte de contrôle de soi (autonomie) et un état de dépendance caractérisant la phase d'état de la maladie [95].

Les perturbations les plus précoces et les plus fréquentes sont des troubles de mémoire portant sur les faits récents concernant des détails de la vie quotidienne (amnésie). Il s'ensuit une lente progression des symptômes qui s'étendent progressivement vers des troubles de l'organisation et de la programmation (fonctions exécutives), du langage (aphasie), une maladresse gestuelle (apraxie), un défaut de reconnaissance des objets, des lieux et des personnes (agnosie) (Figure 16).

La maladie s'accompagne également de divers troubles du comportement qui aggravent les troubles cognitifs et peuvent réduire la tolérance de l'entourage du patient. Enfin, les signes neurologiques somatiques sont le plus souvent présents, entraînant des troubles de l'équilibre et de la marche et l'augmentation d'un risque accru de chutes [96].

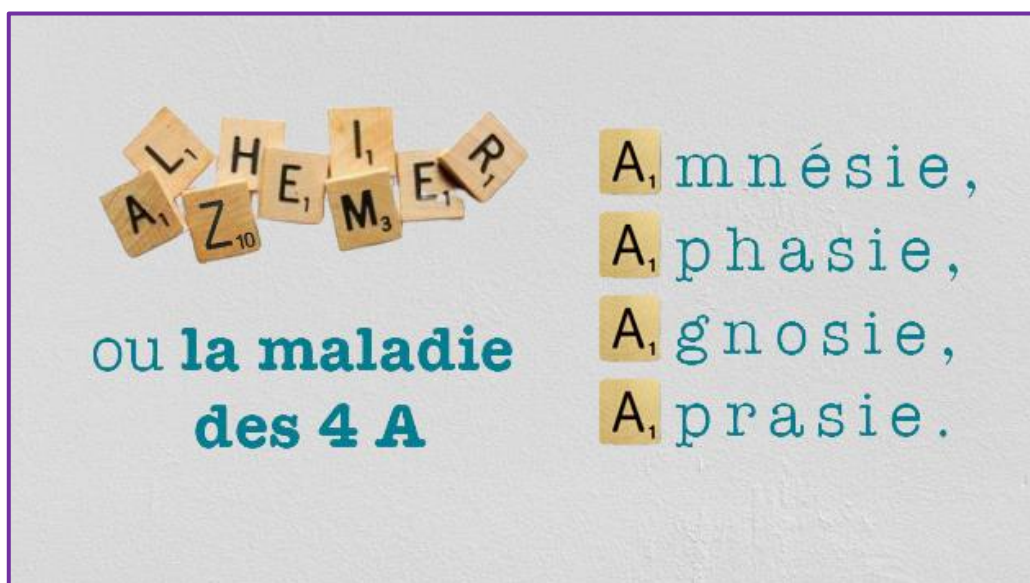


Figure 16. Maladie des 4 A .

### **7.1.1 Les troubles de la mémoire (Amnésie) :**

Les troubles de la mémoire persistent depuis le début de la maladie et constituent un symptôme initial courant. En effet, les lésions commencent toujours dans l'hippocampe avant d'atteindre les régions associatives du cortex, comme le montre l'atrophie hippocampique en imagerie cérébrale [97].

Au cours de l'entretien, une des caractéristiques des troubles de la mémoire observés dans la maladie d'Alzheimer est la tendance du sujet à minimiser ses difficultés. De plus, c'est souvent l'entourage qui anime la consultation initiale, tandis que le patient assume le rôle de réconfort et de banalisation de ses défauts.

Cependant, dans les premiers stades de la maladie, le patient peut être conscient de son amnésie et décrire ses oublis de manière claire et précise, ce qui peut être une source de grande anxiété. Les conséquences de l'amnésie sur la vie quotidienne sont très précoces, bien que la personne atteinte puisse s'adapter par des routines.

Les troubles affectent essentiellement la mémoire des événements récents de la vie quotidienne et traduisent un déficit des processus mémoriels, au contraire, les anciens souvenirs sont conservés longtemps, ce qui peut parfois rassurer faussement l'entourage [98].

Le patient répète sans cesse la même question, oubliant tous les fragments du passé récent (téléphone, rendez-vous, visite etc.), égare ou perd des choses, et très vite, il oublie la date, le jour de la semaine.

Les troubles précoces de la mémoire s'accompagnent de changements de comportement, comme l'intérêt pour la vie sociale, les loisirs diminue. Il existe des troubles affectifs, associés à une diminution de la réponse aux événements désagréables aussi bien qu'agréables (émoussement affectif) avec des manifestations d'anxiété et de dépression, d'irritabilité.

Les troubles mnésiques s'accroissent progressivement, et s'accompagnent plus ou moins précocement d'une atteinte des autres fonctions supérieures avec une augmentation de l'apathie et des troubles marqués du comportement, entraînant une diminution progressive de l'autonomie [97].

### **7.1.2 Les troubles du langage (Aphasie):**

Les troubles du langage dans la MA se caractérisent par une hétérogénéité très importante. En effet, il n'y a pas de profil venant signer à lui seul le déficit linguistique des patients.

Les troubles du langage dans la MA se caractérisent par une hétérogénéité très importante. En effet, il n'y a pas de profil venant signer à lui seul le déficit linguistique des patients.

Certains chercheurs et praticiens affirment que les troubles du langage peuvent apparaître soit très tôt (précocement) dans l'évolution de la maladie constituant par la même un mode d'entrée, ou qu'ils peuvent apparaître très tardivement au cours de son l'évolution.

L'âge de début des troubles (avant 65 ans), ou la présence d'une forme familiale de MA peuvent être des facteurs de risques de développement précoce des troubles du langage, (8 à 15% des patients présenteraient des troubles phasiques dès les stades précoces de la maladie) [99].

Au départ, il s'agit d'une altération de la facilité de parole, qui correspond au nombre de mots énoncés dans un temps limité. Le « manque » du mot est lié à des paraphasies verbales sémantiques ou emploi erroné d'un mot pour un autre avec un lien conceptuel. Il est important le distinguer de la difficulté à se remémorer des noms propres qu'elle relève du trouble de la mémoire.

Dans un second temps, les symptômes s'aggravent avec la génération de paraphasies verbales formelles (emploi erroné d'un mot pour un autre avec un lien de consonances) et de néologismes (mots qui n'existent pas dans la langue) tandis que des troubles de la compréhension surviennent.

Au stade final, le tableau évolue vers une aphasie globale avec préservation des capacités de répétition et, parfois, écholalie (le sujet répète les paroles de l'examineur). Il faut souligner que le langage écrit est souvent plus précocement atteint que le langage oral, avec une dysorthographe (fautes d'orthographe inhabituelles) [100].

### **7.1.3 Les troubles de la reconnaissance (Agnosie) :**

L'agnosie entraîne des difficultés à reconnaître les objets ou les visages. De plus, le patient n'a pas conscience de ses troubles de la mémoire ou de l'orientation, et peut donc trouver les mesures prises pour le protéger injustifiées [101].

Elle survient généralement plus tard dans l'évolution de la maladie et peut être associée à une prosopagnosie ou à une difficulté à reconnaître les visages, impliquant éventuellement le propre visage du patient, qui n'est plus reconnaissable dans un miroir [100].

#### **7.1.4 Les troubles des gestes (Apraxie) :**

D'autres fonctions cognitives que la mémoire et le langage sont perturbées dans la maladie d'Alzheimer en particulier les troubles des gestes [100].

L'apraxie est une affection dans laquelle la capacité à réaliser une activité est altérée même si les fonctions motrices sont intactes. A un stade précoce, on peut observer :

- Une apraxie réflexive : c'est l'incapacité à imiter des gestes arbitraires de l'examineur.
- Une apraxie visuo-constructive : une difficulté à reproduire la perspective, et l'incapacité à dessiner sur ordre ou sur copie.
- Une apraxie ideomotrice : l'incapacité d'effectuer des gestes symboliques ou des mimes d'utilisation d'objets, qui peuvent également être liés.
- Une apraxie idéatoire : qui est la perte d'utilisation des objets en capacité réaliste, est souvent plus tardive et fréquemment rapportée par l'entourage. Elle a un fort impact sur la vie quotidienne (conduite automobile, bricolage, utilisation du téléphone, appareils électroménagers, etc.).
- L'apraxie de l'habillement : est constante dans les stades avancés de la maladie.

#### **7.1.5 Troubles des fonctions exécutives :**

Selon plusieurs études, la maladie d'Alzheimer est souvent associée à une atteinte des fonctions exécutives et cela se produit tôt (manière précoce) dans le processus de la maladie [102].

Les plaintes de proches ou de patients atteints de MA ainsi que les observations cliniques suggèrent que les altérations du contrôle attentionnel sont au cœur des difficultés auxquelles ces personnes sont confrontées dans leur vie quotidienne.

Aux premiers stades de la maladie, ils ont souvent des difficultés à exécuter des activités complexes, ou demandant de l'attention et de la flexibilité mentale, comme préparer un repas difficile ou conduire en milieu urbain, en raison que la déficience exécutive est l'une des manifestations cognitives les plus sévères de la MA, et que cette atteinte pourrait expliquer la majeure partie de la difficulté des patients dans ses activités quotidiennes.

Des études expérimentales sur l'évaluation des fonctions exécutives dans la MA rapportent des déficiences sévères dans un grand nombre de tâches. L'identification des mécanismes sous-jacents du contrôle attentionnel a permis de systématiser l'évaluation de ces troubles et de mieux comprendre leur nature [103].

#### **7.1.6 Les troubles du comportement :**

Les troubles psycho-comportementaux (apathie, dépression, anxiété...) sont des troubles du comportement. Ils peuvent se manifester dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer.

Leur fréquence augmente avec la sévérité de la maladie d'Alzheimer car ils sont liés à l'évolution de la maladie. Ces troubles de comportement peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre. Certains souffriront très peu, voire pas du tout, tandis que d'autres verront leur personnalité complètement changée. Par conséquent, il est très important de les identifier afin qu'ils puissent être pris en charge.

Parmi Les troubles du comportement les plus courants, on trouve :

- L'agressivité : certaines personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent devenir très agressives.
- La déambulation : est l'un des comportements les plus dangereux associés à la maladie d'Alzheimer. Un patient atteint d'Alzheimer qui marche seul à l'extérieur peut se perdre facile. Mais il peut aussi être en proie à la confusion mentale ou se blesser. La déambulation doit donc être maîtrisée.
- Les troubles du sommeil : un patient atteint de la maladie d'Alzheimer connaîtra inévitablement des changements dans ses habitudes de sommeil au fur et à mesure que la maladie progresse. Les troubles du sommeil sont très fréquents chez les patients Alzheimer [104].

## 7.2 Les stades de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer s'aggrave avec le temps. Les experts ont identifié des "stades" pour décrire la progression de la capacité d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer à un stade avancé. Les stades décrits ci-dessous donnent un aperçu général de la façon dont les capacités d'une personne évoluent au fur et à mesure que la maladie progresse. Les symptômes et l'évolution de la maladie d'Alzheimer peuvent varier considérablement d'une personne à l'autre.

Ces sept stades s'appuient sur un système créé par le docteur Barry Reisberg, MD, chef de clinique de la New York University School of Medicine's Silberstein Aging and Dementia Research Center (105). On trouve (106):

### **7.2.1 Stade 1: Aucun déclin cognitif.**

Les patients semblent cliniquement normaux, ils n'ont pas de plaintes de déficits de mémoire à ce stade de la part du patient, ainsi que toute amnésie (déficit de la mémoire) évidente lors de l'entretien clinique avec le patient.

### **7.2.2 Stade 2 : Déclin cognitif très léger (déficience de la mémoire).**

À ce stade, les patients se plaignent souvent de certaines situations comme :

- oubliant de la place des objets familiers.
- oubliant des noms qu'ils connaissaient bien.

En revanche, ils n'ont aucune preuve objective de déficit de la mémoire lors d'un entretien clinique, ni de déficit objectif que ce soit à l'emploi ou dans les situations sociales, mais le patient s'inquiète le plus souvent à propos de ses symptômes.

### **7.2.3 Stade 3 : Déclin cognitif modéré.**

Les premiers déficits cliniques apparaissent à ce stade (précoce de la maladie). Cependant, des preuves objectives de déficits de mémoire est obtenues que grâce à un entretien approfondi et intensive mené par un psychiatre gériatrique qualifié.

On peut maintenant observer des signes déficitaires apparents comme :

- une difficulté à retenir du nom de personnes qui lui sont présentées pour la première fois.
- Le patient à ce stade peut lire un passage d'un livre mais n'en retient relativement que peu de matériel.

- La diminution des performances dans des situations sociales ou professionnelles exigeantes.
- Les collègues de travail prennent conscience du rendement relativement piètre du patient.
- La difficulté à trouver de mots et de noms peut devenir évidente.
- Le patient peut perdre ou égarer un objet de valeur.
- Souvent, pour la première fois, le patient peut se perdre sérieusement lorsqu'il se rend dans un endroit inconnu.

Les subtilités des symptômes cliniques peuvent être exacerbées par le déni qui commence souvent à se manifester chez ces patients tels qu'une anxiété légère à modérée accompagne également ces symptômes.

#### **7.2.4 Stade 4 : Déclin cognitif modéré.**

C'est le stade tardif de la confusion, avec un déficit net est évident lors d'un entretien clinique attentif. Les déficits sont manifestes dans de nombreux domaines qui sont :

- Des déficits de concentration surviennent souvent si le patient doit effectuer des soustractions en série.
- Une conscience réduite des événements récents dans leur propre vie et des événements actuels dans le monde qui les entoure.
- Après un interrogatoire minutieux, ces patients peuvent également présenter des lacunes et des déficits en mémoire de leur histoire personnelle.
- la capacité de voyager seul est considérablement réduite et les difficultés de gestion des finances personnelles peuvent devenir apparentes.

À ce stade, les patients ne peuvent plus effectuer des tâches complexes avec précision et efficacité. Cependant, certaines capacités restent préservées tels que :

- Les patients restent bien orientés vers le temps et les personnes.
- La facilité de distinction entre les personnes, les visages familiers et les étrangers.
- Pas de déficit dans la capacité des patients de se rendre à des endroits familiers.

Le déni devient souvent le mécanisme de défense dominant au cours de cette étape.

**7.2.5 Stade 5 : Déclin cognitif modérément sévère.**

C'est la phase de la démence précoce. Les patients à ce stade ne peuvent pas survivre sans aide. Les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer peuvent :

- Etre incapables de se remémorer un aspect important de leur vie actuelle. Par exemple, ils peuvent avoir des difficultés à se souvenir ou à donner des réponses incorrectes lorsqu'on leur demande leur adresse ou leur numéro de téléphone, les noms des membres proches de leur famille, comme les petits-enfants, ou le nom de l'école secondaire ou du collège d'où ils ont obtenu leur diplôme.
- Souvent, les patients sont un peu désorientés à temps (date, jour de la semaine, saison) ou à place (désorientation temporo-spatial).
- Une personne instruite peut avoir de la difficulté à faire le décompte.
- Les patients à ce stade conservent la connaissance de nombreux faits importants concernant eux-mêmes et sur les autres. Ils connaissent toujours leur propre nom et connaissent souvent le nom de leur conjoint et de leurs enfants.
- Ils n'ont pas besoin d'aide pour se laver ou manger, mais ils peuvent avoir de la difficulté à choisir les vêtements qu'ils doivent porter et peuvent parfois s'habiller de façon inappropriée (par exemple, ils peuvent mettre leurs chaussures sur les mauvais pieds, la droite en gauche ou bien l'inverse).

**7.2.6 Stade 6 : Déclin cognitif sévère.**

C'est la phase intermédiaire de la démence. A ce stade on trouve :

- les patients peuvent parfois oublier le nom de leur conjoint, dont ils dépendent entièrement pour leur survie.
- Ils ignorent généralement leur environnement, l'année ou la saison, et en grande partie tous les événements et les expériences récents dans leur vie.
- Ils conservent une certaine connaissance de leurs vies passées, mais c'est très vague.
- la difficulté à compter à partir de 10 à 1, et parfois, vers l'avant de 1 à 10.
- Les patients ont besoin d'une aide importante dans la vie quotidienne (par ex. Aller à la salle de bain). de plus, Ils ont également besoin d'aide pour voyager, mais démontrent leur capacité à se rendre dans des endroits familiers.
- Cependant, les patients se souviennent presque toujours leur propre nom, et souvent, ils continuent également à être capables de distinguer les personnes familières des personnes non familières dans leur environnement.



Au cours de cette étape, des changements de personnalité et émotionnels se produisent, qui sont très variables et associent :

➤ comportement délirant :

Le patient peut accuser le conjoint d'être un imposteur ou parler à des personnages imaginaires dans l'environnement sur des réflexions dans le miroir.

➤ symptômes obsessionnels :

Le malade peut répéter continuellement des activités de nettoyage simples.

➤ symptômes d'anxiété, agitation, et même comportement violent inexistant sont capables de survenir.

➤ la perte de volonté cognitive parce qu'un individu ne peut pas porter une pensée assez longtemps pour déterminer une ligne de conduite déterminée.

### **7.2.7 Stade 7 : Déclin cognitif très sévère :**

C'est la démence tardive. A ce stade, toutes les capacités verbales sont perdues, souvent il n'y a pas de parole du tout. Ces patients sont incontinents et ont besoin d'aide pour se laver et manger, ils perdent également leurs aptitudes psychomotrices. Par exemple, ils peuvent perdre leur capacité de travailler.

Le cerveau ne semble plus pouvoir dire au corps quoi faire, et les signes et symptômes neurologiques focaux et corticaux généralisés sont souvent présents.

## **8 Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer :**

Le diagnostic étiologique de la MA repose sur une équipe pluridisciplinaire qui doit évaluer tous les aspects et les dimensions de la maladie [107]. Il est établi par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre). La réalisation des évaluations initiales comme

l'entretien et l'examen clinique est laissée à l'appréciation du médecin généraliste traitant [108].

Les critères diagnostiques les plus utilisés sont ceux de la NINCDS-ARDA (National Institute of Neurological and Communicative Diseases and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association) révisés en 2011 (voir annexe 1), ainsi que les critères du DSM-5 (Manuel Diagnostique Et Statistiques Des Troubles Mentaux) (voir annexe 2) [107].

### 8.1 Entretien:

Au cours de l'évaluation initiale, l'objectif principal est d'éliminer les causes réversibles possibles de troubles cognitifs, comme la dépression, les carences en vitamines, les hormones et les électrolytes [109].

La Haute Autorité de Santé (HAS), est recommandée de mener un entretien avec le patient après son accord, avec un accompagnant identifié capable de donner des informations fiables [108].

L'entretien évalue le type et l'origine de la plainte et reconstitue l'histoire de la maladie avec le patient et son accompagnant, en recherchant le mode de début insidieux et l'évolution progressive des troubles [108], afin d'identifier les facteurs de risque potentiels associés à la MA, y compris des antécédents familiaux de la MA ou de démence connexe chez les parents au premier degré. D'autres facteurs de risque connus de la MA qui doivent être identifiés (l'âge, le sexe féminin, l'inactivité physique, le faible niveau d'instruction, les maladies vasculaires....etc.).

Il est également important de tenir compte les conditions médicales préexistantes ou les médicaments prescrits qui peuvent être responsables du déclin cognitif du patient. De plus, lors de la réalisation d'une anamnèse approfondie, des questions ouvertes et approfondies doivent être posées à la fois au patient et à l'accompagnant pour déterminer comment la cognition du patient a changé au cours du temps et comment les déficits cognitifs affectent leurs activités quotidiennes. Des exemples de questions pour l'évaluation initiale sont détaillés dans le tableau ci-dessous [109].

<b>Information requise</b>	<b>Exemples de questions pour le patient et/ou l'informateur</b>
----------------------------	--

<b>Antécédents médicaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient a-t-il eu des maladies récentes ?</li> <li>• Le patient a-t-il eu des blessures à la tête ?</li> <li>• Le patient a-t-il récemment utilisé des médicaments qui pourraient causer une perte de mémoire ?</li> <li>• Le patient a-t-il consommé ou été exposé à des drogues illicites ?</li> <li>• Y a-t-il des antécédents d'épilepsie?</li> </ul>
<b>Facteurs de risque</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Y a-t-il des antécédents de démence dans la famille ?</li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient a-t-il d'autres conditions médicales, comme une maladie cardiovasculaire ou l'obésité ?</li> <li>• Le patient est-il fumeur ou ex-fumeur ?</li> </ul>
<b>Changements cognitifs et comportementaux</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• À quoi ressemble une journée type pour vous (le patient) ?</li> <li>• Le patient a-t-il remarqué qu'il oubliait des choses ou égarait des objets récemment ?</li> </ul>
<b>Physique</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient a-t-il fait des chutes récemment ?</li> <li>• Le patient a-t-il remarqué des problèmes d'équilibre ?</li> </ul>
<b>Autres</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Le patient a-t-il des problèmes de vision ou d'audition ?</li> <li>• Y a-t-il autre chose qui préoccupe le patient ou le soignant ?</li> </ul>

**Tableau 1. Exemples de questions effectuant une évaluation initiale avec un patient [109].**

## 8.2 Examen clinique :

Après l'entretien, un examen clinique est effectué pour apprécier l'état général (poids) et cardio-vasculaire, le degré de vigilance ainsi que les déficits sensoriels et moteurs pouvant interférer avec les résultats des tests neuropsychologiques qui seront réalisés par la suite [108].

### 8.3 Evaluation fonctionnelle :

Elle consiste à quantifier le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne [107]. Deux échelles sont notamment utilisées :

**Échelle Instrumental Activities of Daily Living (IADL) :** axe sur le comportement habituel de la personne et évaluer essentiellement le niveau de dépendance d'un patient à travers l'appréciation des activités de la vie quotidienne (voir annexe 3) [110].

**Échelle Activities of Daily living (ADL) :** évaluant six activités de base de la vie quotidienne (voir annexe 4) [111].

### 8.4 Evaluation psychique et comportementale :

Lors de cette évaluation, l'entretien doit rechercher une nouvelle dépression, en s'appuyant notamment sur une échelle telle que la Geriatric Depression Scale (GDS) [107].

L'échelle de la dépression gériatrique (GDS), est un questionnaire de 15 items (ou plus de 30 items) qui évalue l'humeur, a une bonne fiabilité chez les personnes âgées pour détecter la dépression et peut être rempli par les patients en 5 à 10 minutes (voir annexe 5) [109].

L'entretien doit également recherche les troubles affectifs, comportementaux ou dépression psychiatrique (troubles du sommeil, apathie, dépression, anxiété, hyperémotivité, irritabilité, agressivité, hallucinations, idées délirantes, etc.) du patient pendant l'examen et en situation de vie quotidienne, qui peuvent être observés dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une maladie apparentée.

Cet entretien peut être structuré à l'aide d'échelles telles que le NeuroPsychiatric Inventory (NPI) (voir annexe 6) et l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF) [107] [108].

### 8.5 Evaluation neuropsychologique :

Elle consiste à étudier chacune des fonctions cognitives afin de dresser un profil cognitif. Il d'abord recommandé d'effectuer une évaluation globale de manière standardisée à l'aide du Mini-Mental State Examination (MMSE).

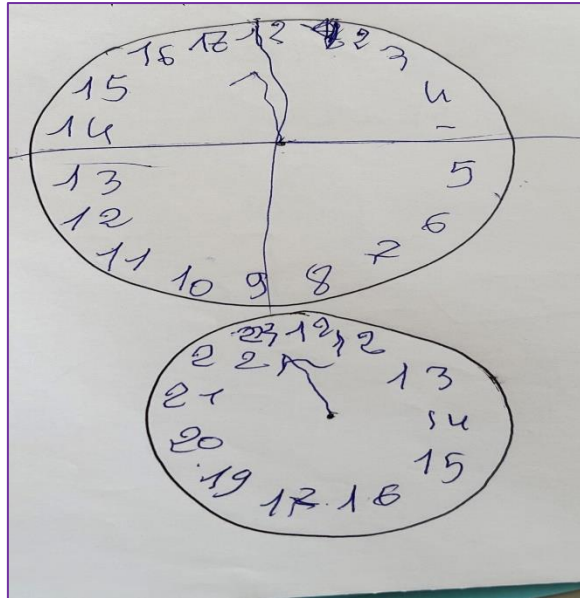
Le MMSE (voir annexe 7), est un instrument de choix pour repérer puis suivre une maladie d'Alzheimer dont le score varie de 0 à 30, il est d'autant plus bas que l'atteinte est sévère (Tableau 2) [107].

<b>Score</b>	<b>Interprétation du résultat</b>
<b>20-26</b>	forme légère de la MA
<b>15-19</b>	forme modérée
<b>10-14</b>	une forme modérément sévère d'Alzheimer
<b>&lt;10</b>	MA sévère
<b>&lt;3</b>	MA très sévère

**Tableau 2. Interprétation du score MMSE [112].**

D'autres tests évaluant peuvent être réalisés en complément [108]. Parmi ces tests, on trouve :

- tests de mémoire : épreuve de rappel des 5 mots (voir annexe 8), Memory Impairment Screen (MIS).
- tests de repérage : test de l'horloge (Figure 17), tests de fluence verbale.



**Figure 17. Test de l'horloge.**

## 8.6 Examens paracliniques :

### 8.6.1 Imagerie :

Une imagerie cérébrale morphologique (Figure 18) est recommandée afin d'une part d'exclure l'existence d'une autre cause pouvant expliquer un trouble cognitif (processus expansif intracrânien, hydrocéphalie, séquelle d'accident vasculaire, etc.) et d'autre part, d'identifier une éventuelle atrophie (notamment des régions hippocampiques), liée ou non à des lésions vasculaire [107].

En revanche, la réalisation systématique d'une imagerie fonctionnelle par tomographie d'émission monophotonique (TEMP), d'une scintigraphie cérébrale avec le ioflupane (DATscan®) ou d'une imagerie par tomographie à émission de positrons (TEP) n'est pas recommandée pour porter un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer [108].



**Figure 18. Images obtenues par IRM structurale à haute résolution montrant une atrophie hippocampique chez un patient atteint de la MA (A) par rapport à un témoin apparié en âge (B) [117].**

### **8.6.2 Analyse du liquide céphalorachidien :**

Une analyse standard du liquide céphalorachidien (LCR) est recommandée face à une présentation clinique atypique ou rapidement évolutive.

En outre, le dosage dans le LCR des protéines Tau totales, TAU phosphorylées et  $A\beta$  42 peut être réalisé en cas de doute, notamment chez les patients jeunes [107].

## **9 La prise en charge de la maladie d'Alzheimer :**

### **9.1 Traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer :**

Actuellement, Il existe quatre médicaments approuvés par la FDA (Food and Drug Administration) pour la gestion des troubles cognitifs et des dysfonctionnements dans les activités mondiales de la MA symptomatique. Ceux-ci comprennent trois inhibiteurs de cholinestérases, et la mémantine un modulateur non compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) [119].

Selon l'autorisation de mise sur le marché (AMM), la première prescription de ces traitements est réservée aux neurologues, psychiatres, aux médecins spécialistes titulaires du diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie et aux médecins spécialistes ou qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité de gériatrie [108].

#### **9.1.1 Les inhibiteurs de la cholinestérase (IChEs):**

##### **9.1.1.1 Présentation :**

Quelques études, ont confirmé que le déficit cholinergique est l'anomalie du système de transmission la plus courante dans la maladie d'Alzheimer [120].

Afin de corriger ce déficit, des chercheurs ont d'abord tentés de stimuler de façon directe les neurones post-synaptiques cholinergiques, par des agonistes non sélectifs des récepteurs cholinergiques, comme l'arécoline et la pilocarpine. Les résultats se sont montrés décevants, en raison d'un peu d'efficacité et surtout de nombreux d'effets indésirables inacceptables liés à la stimulation des récepteurs muscariniques périphériques. Pour pallier à ces effets indésirables, les recherches se sont orientées vers le développement d'agonistes cholinergiques ciblant des récepteurs spécifiques (par exemple, centraux ou périphériques), mais encore une fois, il y a peu de bénéfice dans le traitement des déficits cognitifs de la maladie d'Alzheimer. Les seules molécules visant à corriger la transmission cholinergique qui ont montré une certaine efficacité à ce jour dans le traitement de la MA sont les inhibiteurs du cholinestérase. Les inhibiteurs du cholinestérase bloquent l'hydrolyse de l'ACh au niveau de la synapse et augmentent ainsi sa disponibilité pour les récepteurs cholinergiques (muscariniques et nicotiniques) [121].



Quatre médicaments appartenant à la classe des inhibiteurs de l'acétyl-cholinesterase ont été mis sur le marché dans l'indication du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer [122].

- la tacrine (Cognex®) : le premier traitement commercialisé, et le premier agent pharmacologique à montrer un effet supérieur à celui d'un placebo sur les fonctions cognitives dans la maladie d'Alzheimer [123]. Ce traitement n'est plus prescrit en raison d'un risque d'hépatotoxicité. Il a été le précurseur et probablement le plus efficace [122].
- le donepezil (Aricept®).
- la rivastigmine (Exelon®).
- la galantamine (Réminyl®).

Ces trois inhibiteurs du cholinestérase (ChEI), sont efficaces pour la maladie d'Alzheimer légère à modérée [124].



### Donépezil

Un inhibiteur non compétitif et rapidement réversible qui est 300 fois plus sélectif pour l'AChE [125].

### Rivastigmine

Est considérée comme un inhibiteur pseudo-irréversible, qui forme un complexe carbamoylé avec les enzymes et inhibe l'AChE et la BChE avec la même puissance [126].



### Galantamine

Est un inhibiteur sélectif de l'AChE et n'a donc aucun effet sur la BuChE. Comme le donépézil, la liaison formée avec l'enzyme est réversible. La galantamine peut également renforcer l'activité cholinergique de l'ACh sur son récepteur nicotinique [125].



**9.1.1.2 Mécanisme d'action des inhibiteurs de cholinestérases:**

Les inhibiteurs de la cholinestérases sont indiqués dans le traitement de la MA dès les premiers stades telle que les stades légers tant que ses molécules permet de renforcer la transmission cholinergique. En effet, ils inhibent l'activité de l'acétylcholinestérase (l'enzyme hydrolysant de l'ACh dans le SNC) [127].

Les inhibiteurs de cholinestérases rendent l'acétylcholine plus disponible dans la fente synaptique en retardant sa dégradation. Ils aident à contrôler les symptômes mais n'affectent pas la neurodégénérescence, de sorte que la durée de la maladie reste la même [128].

Il existe également d'autres cholinestérases capables d'hydrolyser l'acétylcholine de façon non spécifique, comme la butyrylcholinestérase (BuChE). Cette enzyme est la plus prédominante en dehors du SNC, mais ses niveaux sont augmentés dans le cerveau de patients souffrant de la maladie d'Alzheimer [127].

Selon La base de données publique des médicaments (BDM), et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les propriétés pharmaceutiques des inhibiteurs de la cholinestérase sont représentées dans les tableaux ci-dessous dont chaque tableau correspond à une des propriétés [129] [130].

<b>Dénomination commune internationale (DCI)</b>	<b>Donépézil</b>	<b>Rivastigmine</b>	<b>Galantamine</b>
<b>Forme Pharmaceutique</b>	-comprimé pelliculé à 5 et 10 mg. -comprimé orodispersible à 5 et 10 mg.	-gélule 1.5, 3, 4.5 et 6 mg. -solution buvable 2 mg/l. -dispositif transdermique à 4.6, 9.5, 13.3 mg/24h.	-comprimé pelliculé à 4, 8, 12 mg. - solution buvable à 4 mg. - gélule à libération prolongée à 8, 16, 24 mg.

**Tableau 3. Les différentes formes pharmaceutiques des inhibiteurs de la cholinestérase.**

<b>DCI</b>	<b>Donépézil</b>	<b>Rivastigmine</b>	<b>Galantamine</b>
<b>Indication thérapeutique</b>	- traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.	-traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie de : ✓ Alzheimer. ✓ Parkinson idiopathique.	- indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères

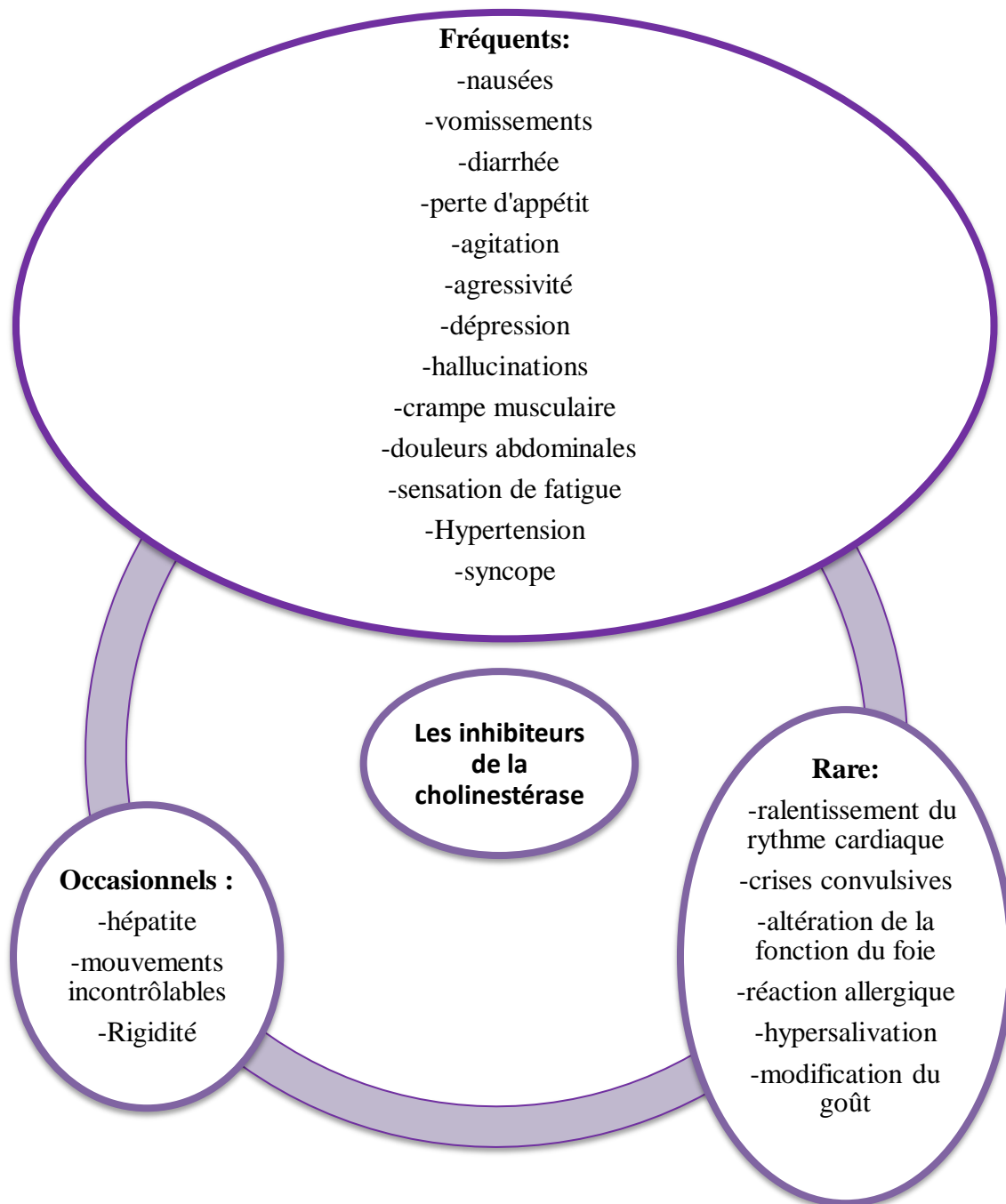
**Tableau 4. L'indication thérapeutique chez les inhibiteurs de la cholinestérase.**

DCI	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine
<b>Posologie</b>	<p><b>Comprimé pelliculé :</b> -1 Cp de 5mg/jour pendant 1 mois (prise unique), puis 1 Cp de 10mg/ jour (prise unique).</p>	<p><b>Gélule pelliculé :</b> - 1.5 mg 2 fois/ j puis augmenter de 1,5 mg tous les 15j (sous réserve d'une tolérance satisfaisante de chaque posologie.</p> <p><b>Dispositifs transdermiques :</b> -4,6 mg/24 h au début. -Cette posologie peut être augmentée à 9,5 mg/24 h après au moins 4 semaines, puis à 13.3mg/24h après 6 mois de traitement.</p>	<p><b>Comprimé LP/ comprimé pelliculé :</b> La posologie initiale est de 8 mg/j (4 mg 2 fois/j) pendant 28 j. -La posologie d'entretien initiale est de 16 mg/j (8 mg 2 fois par j) pendant 4 semaines. -la posologie d'entretien de 24 mg/j (12 mg 2 fois par j) après un bilan incluant une évaluation clinique et de la tolérance.</p>
<b>Mode d'administration</b>	-Par voie orale, le soir, juste avant le coucher, (le matin en cas des cauchemars ou de l'insomnie).	- le matin et le soir au moment du repas. (avalé complet). -Les patches sur une peau saine, propre et sèche.	- par voie orale, de préférence avec le petit déjeuner et le dîner. Un apport liquidien adéquat est nécessaire.

**Tableau 5. La posologie et le mode d'administration des inhibiteurs de la cholinestérase.**

**9.1.1.3 Les effets indésirables des inhibiteurs de la cholinestérase :**

Selon BDM et ANSM, les effets indésirables sont mentionnés dans la figure ci-dessous [129] [130].



**Figure 19. Les effets indésirables des inhibiteurs de la cholinestérase.**

**9.1.1.4 Les interactions des inhibiteurs de la cholinestérase :**

<b>Donépézil</b>	<b>Galantamine</b>	<b>Rivastigmine</b>
------------------	--------------------	---------------------

<b>Métabolisme</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Substrat d'isoenzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Non hépatique (hydrolyse)</li> </ul>
<b>Interactions pharmacocinétiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducteurs enzymatique: rifampicine, phénytoïne, carbamazépine.</li> <li>• Inhibiteurs enzymatique: kétoconazole, quinidine, itraconazole, érythromycine, fluoxétine, paroxétine.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sans objet</li> </ul>
<b>Interactions pharmacodynamiques</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticholinergiques (antagonisme d'action).</li> <li>• Agonistes cholinergiques (effet synergique cholinergique).</li> <li>• Médicaments bradycardisants (effet additif sur la fréquence cardiaque).</li> <li>• Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (augmentation du risque d'ulcère).</li> <li>• Antipsychotiques (augmentation du risque d'effets extrapyramidaux).</li> <li>• Médicaments en vente libre.</li> </ul>	

**Tableau 6. Les interactions des inhibiteurs de la cholinestérase [131].**

## 9.1.2 Antagoniste du récepteur NMDA :

### 9.1.2.1 Présentation :

La mémantine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, d'affinité faible à modérée, avec une forte dépendance au voltage et une cinétique de blocage et de déblocage rapide [132].

Ce profil de liaison unique permet à la mémantine de s'intégrer dans le système de signalisation glutamatergique et d'influencer l'activation dysfonctionnelle des récepteurs NMDA dans la MA [127].

### 9.1.2.2 Mécanisme d'action de la mémantine :

Au cours des conditions physiologiques normales de repos, les canaux récepteurs NMDA sont bloqués par les ions magnésium ( $Mg^{2+}$ ). De plus, la concentration intracellulaire d'ions calcium ( $Ca^{2+}$ ) dans le neurone post-synaptique est faible. Donc, le neurone post-synaptique ne reçoit aucun signal de sorte que le bruit de fond est faible (Figure 20) [127] [133].

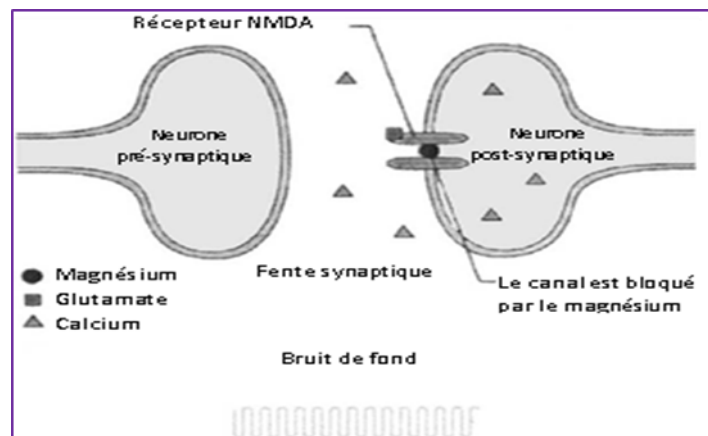
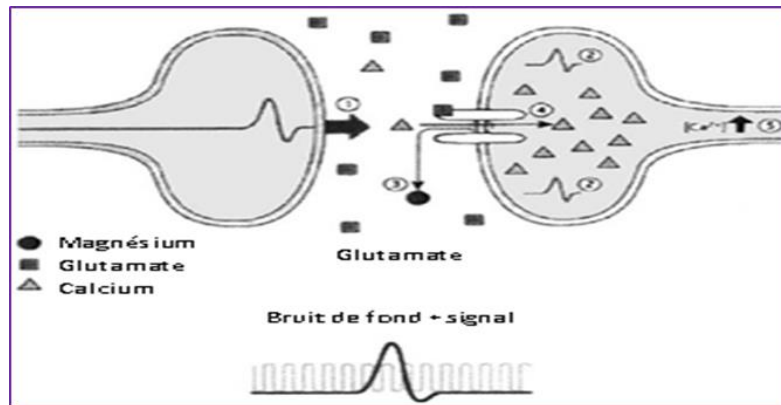


Figure 20. Récepteurs NMDA au repos [133].

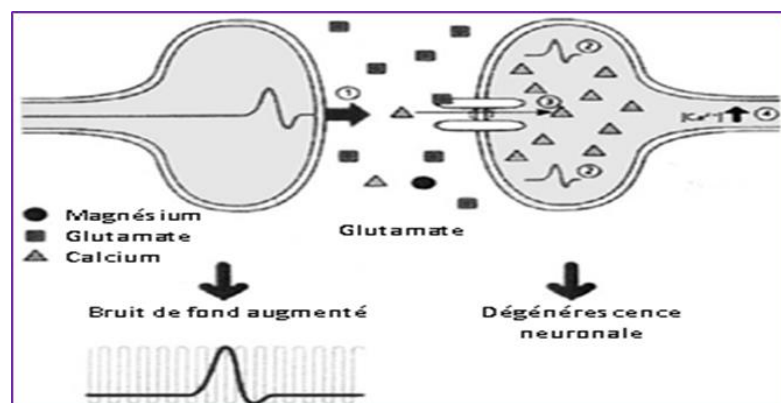


A l'arrivée d'un fort signal synaptique transitoire de glutamate, il s'ensuit une dépolarisation de la membrane post-synaptique. Cette dépolarisation provoque à son tour un déplacement voltage- dépendant des ions  $Mg^{2+}$ . Le canal n'étant plus bloqué, les ions  $Ca^{2+}$  pénètrent dans le neurone post-synaptique. L'augmentation de la concentration du  $Ca^{2+}$  déclenche une cascade de signaux qui facilitent la mémorisation et l'apprentissage (Figure 21) [133].



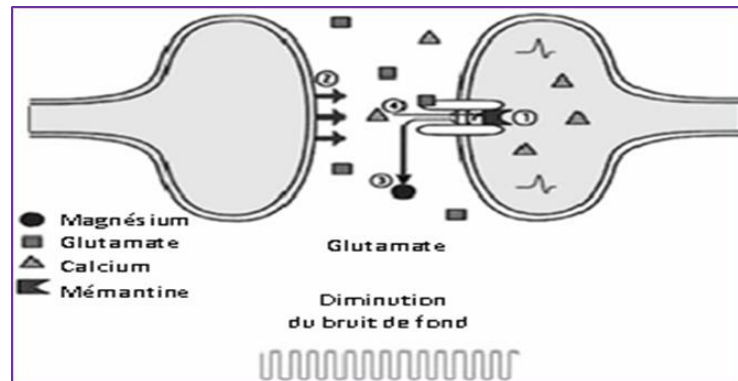
**Figure 21. Activation des Récepteurs NMDA [133].**

Dans la MA, à cause de la stimulation constante de bas niveau induite par le glutamate et l'amyloïde bêta, il y a une diminution du potentiel membranaire, supprimant le blocage du canal récepteur NMDA par les ions  $Mg^{2+}$ , augmentant aussi le flux continu de  $Ca^{2+}$  dans le neurone post-synaptique, créant ainsi un "bruit de fond" de stimulation au repos (Figure 22) [133].



**Figure 22. Hyperactivation pathologique des Récepteurs NMDA [133].**

La mémantine se fixe sur le récepteur NMDA et bloque son canal cationique de façon voltage-dépendante. La libération pathologique soutenue de glutamate par les neurones se poursuit. La concentration est suffisante pour déplacer les ions  $Mg^{2+}$  des canaux du récepteur NMDA, mais insuffisante pour déplacer la mémantine. Les canaux ioniques demeurent bloqués de sorte que la concentration post-synaptique du  $Ca^{2+}$ , et donc le bruit de fond, restent faibles (Figure 23) [133].

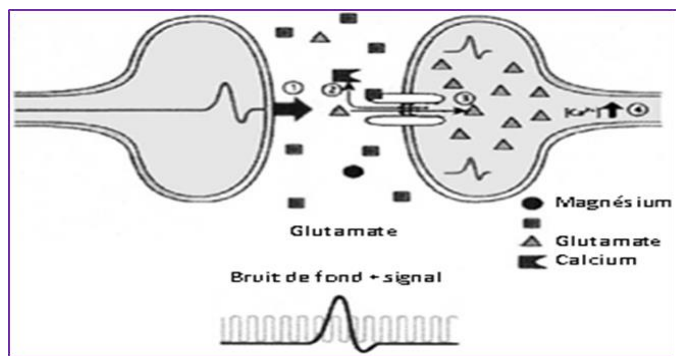


**Figure 23. Mécanisme d'action de la mémantine [133].**

Comme dans les neurones normaux pendant les processus d'apprentissage et de mémorisation, le glutamate est transitoirement libéré dans la synapse.

La dépolarisation est alors suffisante pour déplacer transitoirement la mémantine du canal ionique. La mémantine a une cinétique de blocage/déblocage rapide. Le canal n'étant plus bloqué, les ions  $Ca^{2+}$  entrent dans le neurone post-synaptique.

Une augmentation de la concentration du  $Ca^{2+}$  active une cascade de signaux qui facilitent la mémorisation et l'apprentissage (Figure 24) [133].



**Figure 24. Activation des Récepteurs NMDA [133].**

### 9.1.2.3 Données cliniques des antagonistes du récepteur NMDA :

D'après BDM et ANSM [129] [130].

#### ➤ **Forme pharmaceutique :**

Comprimé pelliculé sécable à 10 mg.

Comprimé pelliculé à 20 mg.

#### ➤ **L'Indication thérapeutique :**

Traitement des patients adultes atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

#### ➤ **La posologie et mode d'administration :**

Pour les adultes, La dose maximale est de 20 mg par jour. Pour réduire le risque d'effets indésirables, cette dose est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines, en procédant comme suit :

#### **Semaine 1 (jours 1-7) :**

Le patient doit prendre la moitié d'un comprimé pelliculé de 10 mg (soit 5 mg) par jour pendant 7 jours.

#### **Semaine 2 (jours 8-14) :**

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé de 10 mg (soit 10 mg) par jour pendant 7 jours.

#### **Semaine 3 (jours 15-21) :**

Le patient doit prendre un comprimé pelliculé et demi de 10 mg (soit 15 mg) par jour pendant 7 jours.

#### À partir de la semaine 4 :

Le patient doit prendre deux comprimés pelliculés de 10 mg (soit 20 mg) ou un comprimé pelliculé de 20 mg par jour.

La dose d'entretien recommandée est de 20 mg par jour. La dose recommandée pour les patients de plus de 65 ans est de 20 mg par jour (deux comprimés pelliculés de 10 mg ou un comprimé pelliculé de 20 mg une fois par jour).

#### 9.1.2.4 Les effets indésirables :

Comme tous les médicaments, la mémantine est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tout le monde n'y soit pas sujet.

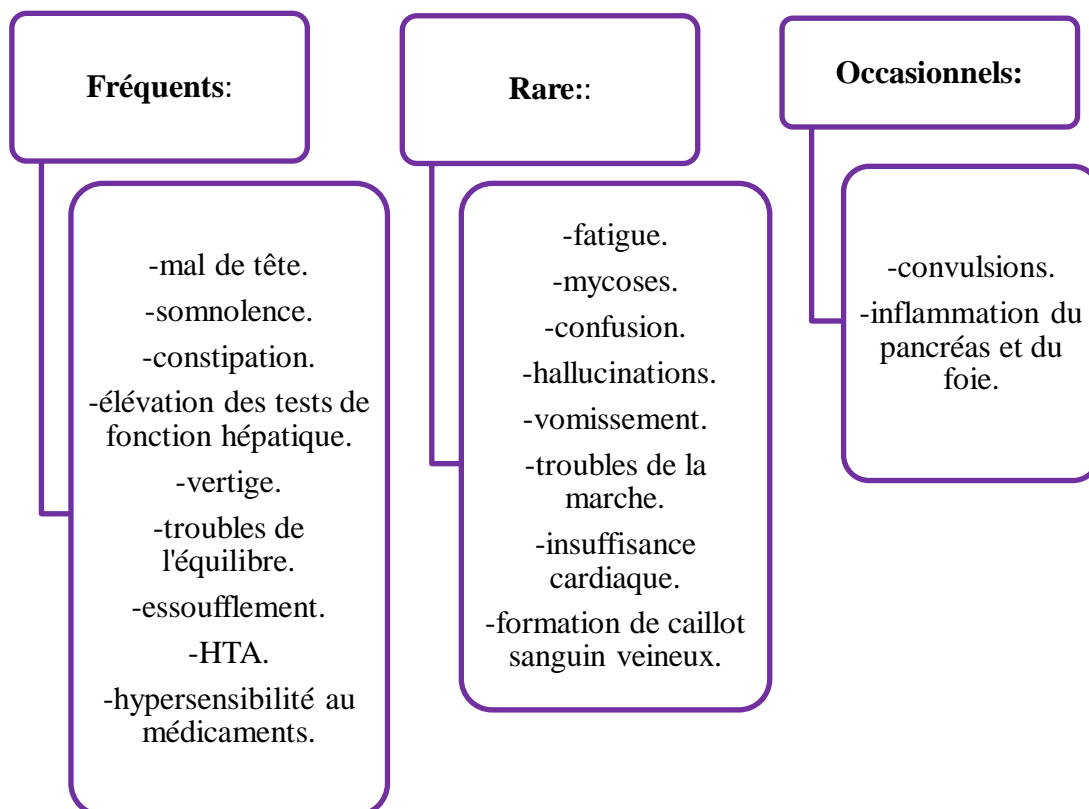


Figure 25. Les effets indésirables de la mémantine.

### 9.1.2.5 Les interactions de la mémantine :

En particulier, il est possible que les effets de certains médicaments soient modifiés par la prise de la mémantine, en tient compte que, les interactions pharmacocinétiques sont sans objet [131]. Parmi ces interactions on peut citer :

- Médicaments qui alcalinisent les urines (diminution de l'élimination rénale de la mémantine), par exemple: bicarbonate de sodium, inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
- Antagonistes des récepteurs NMDA (augmentation possible des effets indésirables), par exemple: amantadine, kétamine, dextrométhorphan.
- Médicaments en vente libre, par exemple: antiacides, antihistaminiques H2, sirops contenant du dextrométhorphan.

## 9.2 Traitement non spécifique de la maladie d'Alzheimer :

Comme vu précédemment, la MA s'accompagne souvent de troubles du comportement tels que l'anxiété, l'agitation, l'irritabilité, etc. Ces troubles peuvent nécessiter un traitement psychotrope qui doit être prescrit avec précaution. Un traitement par psychotrope ne doit pas être instauré si les symptômes sont d'origine somatique ou iatrogène.

Les psychotropes peuvent être utilisés lorsque les techniques de soins appropriées ne sont pas suffisamment efficaces, en particulier lorsque la sévérité des troubles du comportement met le patient en danger, altère ses capacités d'exécution ou constitue une menace ou une détresse importante pour son entourage. Il est recommandé de les utiliser en synergie avec les techniques de soins.

C'est mieux d'éviter de prescrire en première intention et sans évaluation préalable un traitement par psychotrope en cas d'opposition, de cris, de déambulations, en tient compte que les psychotropes n'ont pas d'effet préventif sur la survenue des troubles du comportement [134]. Parmi ces psychotropes, on peut citer :

- Les antidépresseurs.
- Les antipsychotiques classiques et atypiques.
- Les anxiolytiques.
- Les hypnotiques.

### 9.3 Traitement non médicamenteux pour la maladie d'Alzheimer :

Les approches non pharmacologiques, seules ou en combinaison avec une thérapie pharmacologique, suscitent un intérêt croissant. Le but de ces interventions est d'améliorer divers aspects de la maladie tels que les capacités cognitives, la maîtrise de soi, les troubles de l'humeur et du comportement, ou la qualité de vie du patient [135].

Ces approches non pharmacologiques peuvent prendre différentes formes parmi lesquelles on trouve :

#### **9.3.1 La stimulation cognitive :**

Est une thérapie qui engage les patients dans une variété d'activités et d'échanges verbaux (généralement en groupe) pour améliorer leur fonctionnement cognitif et social. Cette approche est basée sur l'hypothèse que le manque d'activité cognitive accélère le déclin cognitif chez les personnes âgées normales et les patients atteints de démence [135].

#### **9.3.2 L'art-thérapie :**

L'art-thérapie est une intervention encadrée par un art-thérapeute qui consiste à utiliser l'art comme moyen psychothérapeutique pour aider les individus à exprimer une vision personnelle tout en s'engageant dans la création. Ce processus est destiné à promouvoir le bien-être par l'assimilation cognitive, émotionnelle, physique et sociale. Les interventions d'art-thérapie sont basées sur le principe que l'art en tant que forme d'expression de soi est bénéfique pour la santé mentale et le bien-être, y compris chez les personnes atteintes de troubles cognitifs tels que la MA et les maladies apparentées [136].

#### **9.3.3 La musicothérapie :**

Repose sur l'utilisation de la musique ou d'éléments musicaux (voix, sons, rythme) par un thérapeute qualifié dans le cadre de séance d'activités ou à des moments particuliers de la journée. Cette approche non pharmacologique améliorerait la communication non verbale, les relations interpersonnelles, l'apprentissage, l'expression ainsi que tout aspect pertinent lié à la satisfaction des besoins physiques, émotionnels, sociaux ou cognitif [135].

# Chapitre II : Les psychotropes



## 1 C'est quoi un médicament psychotropes :

Les psychotropes ou substances psychoactives sont des produits qui agissent sur le psychisme d'un individu en modifiant son fonctionnement mental.

C'est la classe des médicaments les plus utilisés dans le monde. Ils peuvent entraîner des changements dans la perception, l'humeur, la conscience, le comportement et divers fonctions physiologiques. A ces effets peuvent s'ajouter divers manifestations physiques. Plusieurs psychotropes peuvent induire une dépendance.

Du point du vue médical, un stupéfiant est une substance qui exerce une action sédatrice, analgésique, narcotique ou euphorisante sur le système nerveux central et dont l'usage immodéré et prolongé entraîne un état de tolérance et de dépendance pouvant avoir de graves conséquences sur le plan humain et social [137].

En 1957, Delay définit les psychotropes comme : « des substances chimiques naturelles, ou artificielles, qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale, sans préjuger de la nature de cette modification » [138].

## 2 La classification des psychotropes :

Delay et Deniker proposent une classification dont les grandes lignes demeurent actuellement adoptées par l'ensemble des cliniciens. Cette classification est fondée sur la notion de « tonus mental » établie par Janet, où interviennent, comme éléments constitutifs et toujours en remaniement, la vigilance et l'humeur. Elle permet de distinguer :

- des substances sédatives ou « psycholeptiques » parmi lesquelles se rangent les hypnotiques, les anxiolytiques et les neuroleptiques.
- des composés qui élèvent le tonus mental ou « psychoanaleptiques » où on distinguera les stimulants de l'humeur (thymoanaleptiques ou antidépresseurs) et les stimulants de la vigilance (nooanaleptiques).
- des perturbateurs de l'activité mentale ou « psychodysleptiques » entraînant une distorsion du tonus mental.

Cette classification, actualisée en incluant les thymorégulateurs, est présentée dans le tableau

Type d'action	Groupements chimiques	
	Hypnotiques	Benzodiazépines et apparentés



Psycholeptiques ou sédatifs		Autres
	Anxiolytiques	Carbamates Benzodiazépines et apparentés Autres
	Neuroleptiques ou antipsychotiques	Phénothiazines Butyrophénones Benzamides Antipsychotiques atypiques
	Régulateurs de l'humeur	Sels de lithium Carbamazépine Valpromide Divalproate de sodium
Psychoanaleptiques ou stimulants	Antidépresseurs	IMAO Imipraminiques Non IMAO – non imipraminiques
	Stimulants de la vigilance	Amphétamines et dérivés Autres
Psychodysleptiques ou perturbateurs	Hallucinogènes	Mescaline Chanvre indien, LSD, cocaïne, héroïne

**Tableau 6. Classification des substances psychotropes [138].**

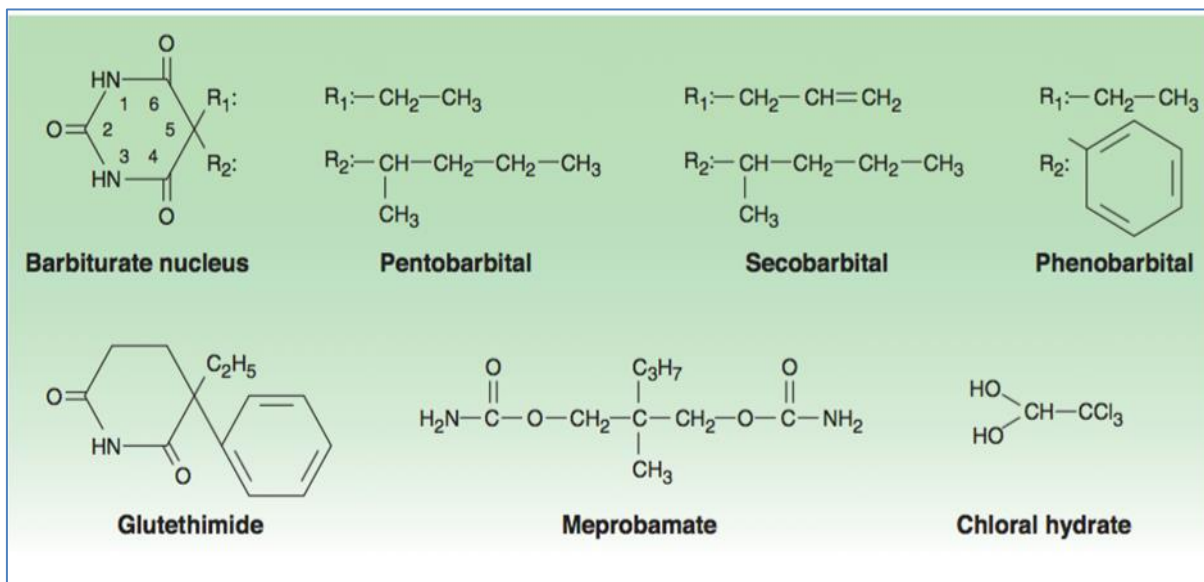
## 2.1 Psycholeptiques :

Médicaments qui travaillent à ralentir l'activité mentale ou diminuent le tonus psychique.

### 2.1.1 Hypnotiques :

Ce sont des médicaments qui appartiennent à la classe sédatif-hypnotique, capables de provoquer une sédation (avec soulagement concomitant de l'anxiété) ou d'induire ou maintenir le sommeil en modifiant sa durée totale, ou en modifiant la durée d'endormissement, la durée du sommeil paradoxal et son délai d'apparition.

Il existe des variations chimiques considérables au sein du groupe des hypnotiques, cette classification des médicaments est fondée sur des utilisations cliniques plus des similitudes de structure chimique (Figure 26) [139].



**Figure 26. Structures chimiques de certains sédatifs hypnotiques.**

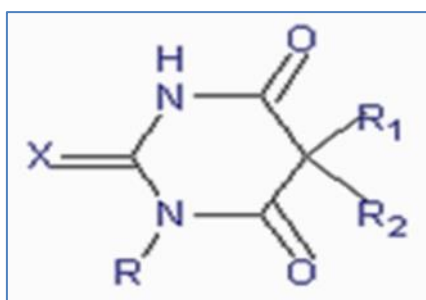
Plusieurs médicaments dotés de nouvelles structures chimiques ont été introduits plus récemment pour les troubles du sommeil.

Le zolpidem, une imidazopyridine, le zaleplon, la pyrazolopyrimidine et l'eszopiclone, une cyclopyrrolone, bien que structurellement sans lien avec les benzodiazépines, partagent un mécanisme d'action semblable.

D'autres classes de médicaments qui exercent des effets sédatifs comprennent les anti-psychotiques et de nombreux antidépresseurs. Ces derniers sont actuellement largement utilisés dans la prise en charge des troubles anxieux chroniques. Certains agents antihistaminiques, dont la diphénhydramine, l'hydroxyzine et la prométhazine, provoquent la sédation, mais ils ont généralement des effets marqués sur le système nerveux autonome périphérique [140].

### 2.1.1.1 Hypnotiques Barbituriques :

Le squelette chimique commun (Figure 27), à tous les barbituriques est l'acide barbiturique, synthétisé par le chimiste allemand ADOLF VON BAEYER en 1864 à partir du noyau malonylurée. Dès 1882, CONRAD et GUTHZEIT isolèrent l'un de ses sels, le barbital, mais ce n'est qu'en 1903 QU'EMIL FISCHER et J. VON MEHRING en découvrirent les propriétés hypnotiques.



**Figure 27. Noyau barbiturique commun.**

Ce médicament constitua le chef de file d'une famille de molécules nombreuses dont, notamment, le phénobarbital indiqué aujourd'hui dans la prévention des crises d'épilepsie.

Utilisés en hypnologie, les barbituriques induisent rapidement une dépendance et ont un index thérapeutique extrêmement réduit (la dose potentiellement mortelle est seulement deux à trois fois supérieure à la dose thérapeutique). Ils ne sont plus commercialisés en France depuis 1988 dans cette indication [141] [142]. Cette classification repose sur le délai d'action (Tableau 7).

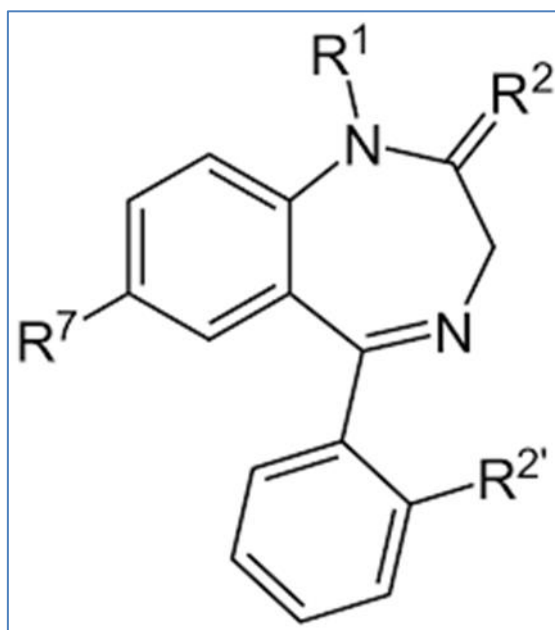
Action brève	1-4 h	Thiopental. Hexobarbital	Anesthésique
Action courte	4-8 h	Phénobarbital Secobarbital Allobarbital, Amobarbital	Inducteur de sommeil
Action longue	8-12 h	Barbital Phénobarbital	Antiépileptique

**Tableau 7. Classification des barbituriques selon le délai d'action.**

### 2.1.1.2 Hypnotiques non barbituriques :

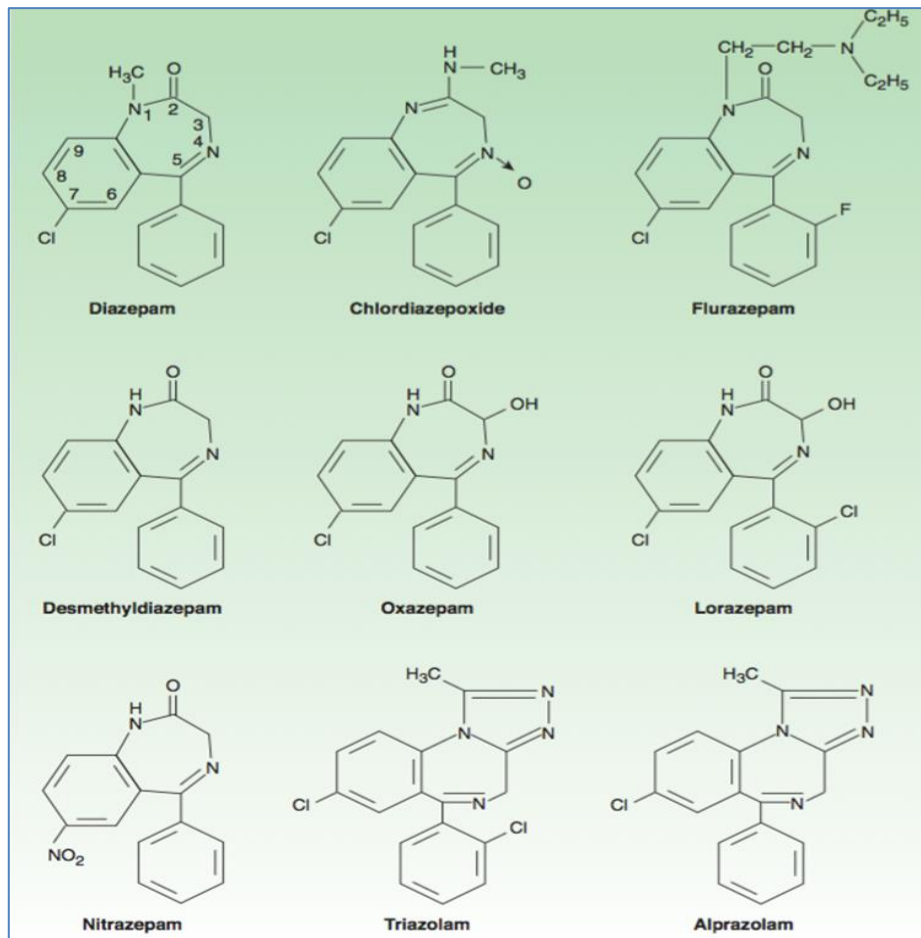
➤ Benzodiazépines :

Les benzodiazépines sont des sédatifs hypnotiques. La plupart contiennent un groupe de carboxamides dans la structure en anneau d'hétérolyse à 7 membres. Un substituant électronégatif dans la position 7, tel qu'un halogène ou un groupe nitro, est requis pour l'activité sédatrice-hypnotique. Les structures du triazolam et de l'alprazole comprennent l'ajout d'un anneau de triazole à la position 1.2 (Figure 28).



**Figure 28. La structure principale des benzodiazépines.**

Toutes les structures illustrées à la Figure 29 sont des benzodiazépines 1,4.



**Figure 29. Structures chimiques de quelques benzodiazépines.**

➤ Indication :

Ils sont des médicaments symptomatiques des insomnies qu'ils soulagent, au moins à court terme, sans en traiter la cause. Si les dérivés à demi-vie longue favorisent le sommeil en calmant l'anxiété, les dérivés à demi-vie courte le forcent, parfois brutalement. Leur utilisation doit être limitée dans le temps en raison de l'apparition d'une accoutumance et, surtout, d'une pharmacodépendance. Ils sont aussi utilisés en prémédication et, par voie injectable, en anesthésiologie

Elle est réglementairement limitée suivant leurs indications, à 28 jours pour l'insomnie (sauf le triazolam, 2 semaines) [143].

## ❖ Benzodiazépines hypnotiques :

Nitrazépam - MOGADON®

Lormétazépam - NOCTAMIDE®

Flunitrazépam - ROHYPNOL®

Temazépam - NORMISON®

Loprazolam - HAVLANE®

Estazolam - NUCTALON®

Triazolam - HALCION®

## ❖ Apparentés des benzodiazépines :

Les cyclopyrrolones sont représentées par la zopiclone et les imidazopyridines par le zolpidem. Ces deux familles sont proches de celle des benzodiazépines, du moins quant à leur mécanisme d'action et leur profil pharmacologique. Ces médicaments plus récents respectent mieux l'architecture physiologique du sommeil, comme l'attestent les études hypnographiques. Elles sont également relativement mieux tolérées : moins d'effets rebond, réveil plus agréable, etc. Pour autant, il convient de toujours demeurer prudent, leur prescription n'étant en rien anodine [144].

Zopiclon -IMOVANE®

Zolpidem -STILNOX®

Demi vie courte < 8 heures

## ❖ Certains antihistaminiques H1 :

Doxylamine- DONORMYL®

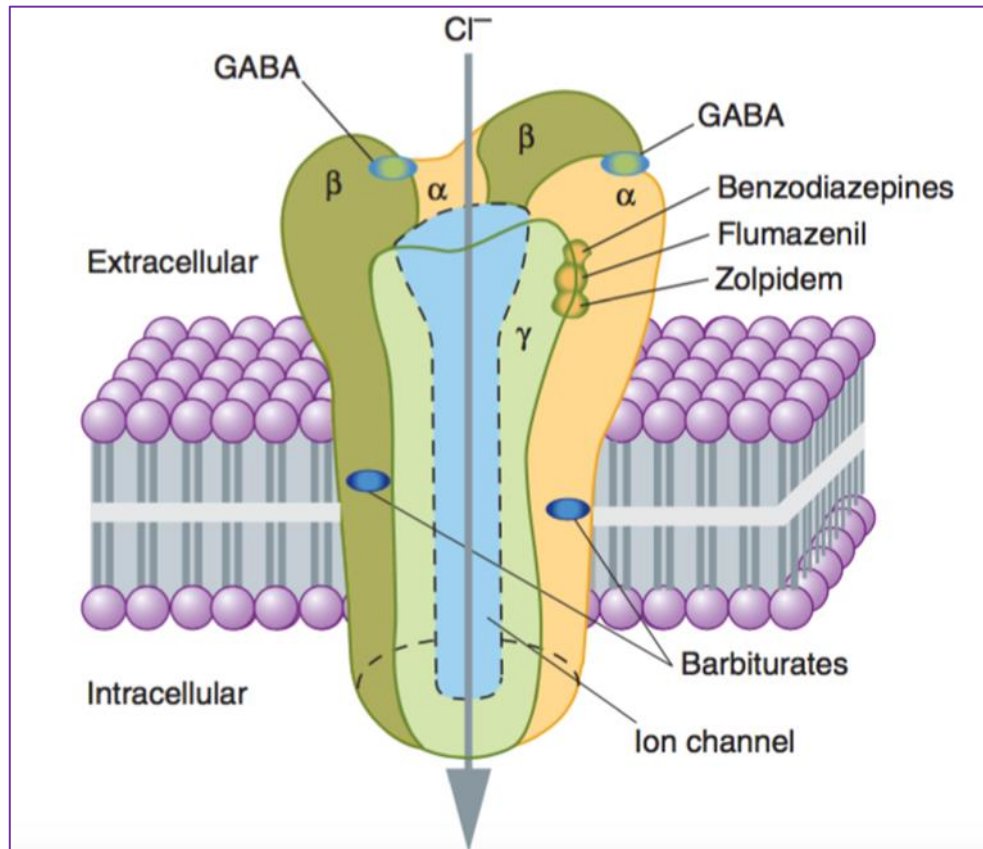
Alimémazine -THERALENE®

Hydroxyzine - ATARAX®

Niaprazine - NOPRON®

➤ Mécanisme d'action des hypnotiques :

Le mécanisme de l'action hypnotique des benzodiazépines comme celui de leurs analogues (et comme celui des barbituriques) s'explique par une action sur la transmission GABAergique (Figure 30). Les manifestations latérales de somnolence, d'apathie et de ralentissement des réflexes observées chez les usagers d'anxiolytique trouvent leur pleine expression dans l'indication spécifique des insomnies.



**Figure 30. Sites de fixation des barbituriques, benzodiazépines et apparentés et leur antidote sur les récepteurs de GABA.**

Les composés les plus récents (zopiclone, zolpidem) ont toutefois une action plus spécifique sur certains récepteurs aux benzodiazépines (récepteurs de type I), ce qui expliquerait la moindre incidence de leurs effets indésirables et leur meilleure maniabilité. [145].

➤ Pharmacocinétique des benzodiazépines :

Ce sont des substances fortement liposolubles qui s'accumulent dans le tissu adipeux (leurs volumes de distribution est de l'ordre de 1 l par kg). Leur métabolisme est hépatique. Leur

demi-vie est très variable. Les dérivés à demi-vie courte sont conjugués et éliminés dans les urines.

Les dérivés à demi-vie longue ont un métabolisme interconnecté ; de nombreux métabolites sont plus ou moins actifs, ce dont il faut en tenir compte pour évaluer leur durée d'action. Celle-ci est prolongée chez les personnes âgées (diminution des oxydations) [146].

Les caractéristiques cinétiques des benzodiazépines présentent de nombreux points communs. Il s'agit de substances dont l'absorption orale est satisfaisante, qui sont fortement catabolisées au niveau hépatique et éliminées par voie urinaire.

❖ Absorption :

Les benzodiazépines sont, dans l'immense majorité des cas, administrées par voie orale. Leur résorption est alors presque totale, mais très variable quant à sa rapidité. Les pics sériques sont obtenus entre 0,6 et 4 heures après l'administration. Ils sont déterminants pour le délai d'action du produit, car le passage du sang au cerveau est quant à lui rapide. La prise d'aliments, de modificateurs du pH gastro-intestinal ou d'anticholinergiques ainsi que l'âge ralentissent la résorption et retardent l'action.

De plus, les antiacides ralentissent la décarboxylation gastrique du clorazépate en desméthyl diazépam, son catabolite qui, seul, peut gagner la circulation générale.

❖ Distribution :

La variation du degré de lipophilie des benzodiazépines explique des nuances d'activité. Le diazépam (Valium), l'alprazolam (Xanax), extrêmement lipophiles, agissent plus vite que le lorazépam (Témesta) ou l'oxazépam (Séresta), moins lipophiles. Cette notion n'a que peu d'intérêt lorsque l'administration est orale, puisque, de toute façon, le facteur limitant demeure la résorption.

Elle explique toutefois l'importance du volume de distribution, un paramètre sensiblement inversement proportionnel à la durée d'action des molécules. En effet, plus la molécule est lipophile, mieux elle se distribue dans les tissus périphériques lipidiques et plus brève est son action sur le système nerveux central.



La liaison aux protéines plasmatiques est généralement importante (supérieure à 90 %, essentiellement sur l'albumine) et semble peu modifiée lorsque les taux sériques augmentent ou lorsque la protéinémie diminue car le volume apparent de distribution est élevé. Il y a donc peu de risques d'interactions médicamenteuses significatives par compétition sur des sites de fixation spécifiques.

❖ Métabolisme

Le catabolisme des benzodiazépines, complexe, presque total, aboutit pour la plupart d'entre elles à un même catabolite final, l'oxazépam. Rien ne justifie donc la fréquente association de benzodiazépines ayant une cinétique analogue. En schématisant, ces composés subissent deux types successifs de transformations, dites de phase I (désalkylations, hydro- xylations, etc.) et de phase II (conjugaison).

❖ Hypnotiques chez la personne âgées :

La posologie d'un traitement hypnotique doit être systématiquement réduite chez la personne âgée, pour prévenir tout risque de confusion mentale, d'effets sédatifs résiduels (risque de chute avec fracture du col) ou d'hypotension. D'une façon plus spécifique, la biodisponibilité de la zopiclone (Imovane) est augmentée, passant d'environ 80 % chez le sujet jeune à plus de 90 % chez celui de plus de 75 ans. Son catabolisme est, en revanche, fortement réduit et l'élimination sous forme inchangée domine. La demi-vie augmente aussi sensiblement, passant de 3- 6 heures à 8 heures ou plus. Mais le produit ne semble pas pour autant s'accumuler après administration répétée.

Le volume de distribution du zolpidem (Stilnox) est réduit avec, en corollaire, augmentation des concentrations sériques maximales et de la demi-vie.

Rappelons que la mélatonine (Circadin) n'a d'indication, précisément, que chez le sujet de plus de 55 ans, où elle est prescrite dans le traitement de l'insomnie idiopathique avec sommeil de mauvaise qualité. Son absorption est réduite de 50 % chez le sujet âgé [147].

DCI	Nom commercial	Forme orale	Forme injectable
Midazolam	Hikma Midazolam		Sol inj im/iv 5mg/ml
	Midazolam Meylan		Sol inj im/iv/rectal 5mg/ml et 1mg/ml
	Ipnodis		Sol inj 5mg/ml
Nitrazepam	Nazepam	Cp 5mg	
Zolpidem	Stilnox	Cp pel séc 10 mg	
	Zolidrate	Cp pel séc 10 mg	

**Tableau 8. Hypnotiques benzodiazépines et apparentés disponibles sur le marché algérien.**

### 2.1.2 Anxiolytiques :

Les anxiolytiques font partie d'une classe des benzodiazépines, Ils servent à traiter les troubles anxieux en diminuant l'anxiété et en provoquant une relaxation agissant principalement sur le système nerveux central.

Les anxiolytiques peuvent être classés en fonction de leur durée d'action et de leur demi-vie. On distingue généralement les benzodiazépines à 1/2 vie courte < 8h, à 1/2 vie intermédiaire et à 1/2 vie longue.

#### ➤ 1/2 vie courte < 8h :

Oxazepam (Seresta®), Clotiazepam (Véatran®)

#### 1/2 vie intermédiaire :

Alprazolam (Xanax®), Lorazepam (témesta®), Bromazepam (Léxomil®), Clobazam (Urbanyl®)

**1/2 longue > 24h :**

Diazépam (Valium®), Prazépam (Lysanxia®), Nordazépam (Nordaz®), Loflazépate d'éthyle (Victan®), Clorazépate dipotassique (Tranxène®).

## ❖ Mécanisme d'action :

Les anxiolytiques agissent en renforçant l'activité du neurotransmetteur GABA (acide gamma-aminobutyrique) dans le cerveau. En augmentant l'effet du GABA, les benzodiazépines réduisent l'anxiété et induisent une sensation de calme et de relaxation.

## ❖ Pharmacocinétique :

La pharmacocinétique fait référence aux processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du médicament dans l'organisme.

## ✓ Absorption :

Les anxiolytiques sont généralement bien absorbés après une administration orale, et leur effet est rapide lorsqu'ils sont administrés par voie intraveineuse.

## ✓ Distribution :

Les anxiolytiques, étant liposolubles, traversent facilement la barrière hémato-encéphalique et atteignent rapidement le cerveau. Ils sont largement distribués dans les tissus corporels, y compris le cerveau.

## ✓ Métabolisme :

Les benzodiazépines sont principalement métabolisées par le foie, où elles subissent des transformations chimiques pour devenir des métabolites inactifs ou actifs.

## ✓ Élimination :

Les métabolites des benzodiazépines sont excrétés dans l'urine sous forme de produits inactifs ou, dans certains cas actifs.

DCI	Spécialité	Forme sèche	Forme injectable
Lorazépam	Anxienad	Cp pel 1mg	
	Lorazepam agd	Cp Q séc 1 2,5mg	
	Mapez	Cp Q séc 1 2,5mg	
	Nevrosta	Cp Q séc 1 2,5mg	
	Orzepam	Cp Q séc 1 2,5mg	
	Temesta	Cp Q séc 1 2,5mg	
Bromazépam	Anxypam	Cp Q séc 6 mg	
	Bromazepam ival	Cp Q séc 6 mg	
	Bromazepam physiopharm	Cp Q séc 6 mg	
	Kietyl	Cp séc 6 mg	
	Lexopam	Cp Q séc 6 mg	
	Transomil	Cp séc 6 mg Cp 1,5 3 mg	
Clorazépate	Cloraxene	Gel 5 10mg	
	Tranoxane	Gel 5 10mg	
	Tranxene	Cp 5 10 20 50 mg	
Prazépam	Lysanxia	Cp 10 mg Gouttes 15mg	
	Prazepam gs	Cp 10mg Gouttes 15mg	
	Preziva	Cp 10mg	
Diazépam	Novapam	Cp 5mg	
	Valzepam	Cp 5 10 mg	Sol injn 10mg/2ml
	Xavel	Gouttes 1%	

**Tableau 9. Benzodiazépines anxiolytiques disponibles en Algérie.**

### 2.1.3 Neuroleptiques :

Les neuroleptiques dites des antipsychotiques, servant à diminuer l'humeur, soulageant notamment les angoisses profondes, les perturbations du fonctionnement psychique qui leur sont liées et des états d'agitation. Ils regroupent des plusieurs familles chimiques dont on distingue deux grandes catégories (Tableau 10) :

- ✓ les neuroleptiques de 1<sup>ère</sup> génération sont dits classiques ou typiques.
- ✓ les neuroleptiques de 2<sup>ème</sup> génération sont dits atypiques.

Génération	DCI	Présentation
Antipsychotiques de première génération (typique)	Cyamémazine, représentant des phénothiazines	Tercian
	Halopéridol, représentant des butyrophénones	Haldol
	Sulpiride, représentant des benzamides	Dogmatil
	Flupenthixol, représentant des thioxanthènes	Fluanxol
Antipsychotiques de deuxième génération (atypique)	Clozapine	Léponex
	Olanzapine	Zyprexa
	Rispéridone	Risperdal
	Amisulpride	Solian
	Aripiprazole	Abilify

**Tableau 10. Classification des neuroleptiques.**

❖ Indication :

Les neuroleptiques sont des antagonistes du récepteurs D2 de la dopamine, expliquant leur effet thérapeutique sur les hallucinations et les délires observés au cours des psychoses chroniques, en particulier la schizophrénie. Ils sont également utilisés pour diminuer l'excitation psychomotrice au cours de l'accès maniaque ainsi que dans les états d'agitation [148].

- ❖ Classification :
- ✓ Classification selon les effets cliniques

Les neuroleptiques sont classés en 3 groupes selon leur action sur la symptomatologie de la schizophrénie.

- 1<sup>er</sup> groupe : à faibles doses, certains antipsychotiques ont une action prédominante sur les signes négatifs de la schizophrénie (diminution des symptômes négatifs) : effet désinhibiteurs = action anti – déficitaire des neuroleptiques.

Ex : sulpiride, amisulpiride.

- 2<sup>ème</sup> groupe : à des doses plus fortes, tous les antipsychotiques ont une action sur les signes positifs de la schizophrénie (diminution des symptômes positifs) = action anti psychotique des neuroleptiques.

Ex : halopéridol, fluphénazine.

- 3<sup>ème</sup> groupe : certains neuroleptiques ont une action sédatrice sur l'agitation liée à la schizophrénie = effet sédatif des neuroleptiques.

Ex : Lévomépromazine, Cyamémazine.

- ✓ classification chimique :

La classification chimique (Tableau 10) reste la seule classification des antipsychotiques qui soit consensuelle même si cette classification n'a pas d'application directe en clinique. Toutefois, elle permet aujourd'hui de comprendre, avec l'aide de la pharmacologie, les différents profils cliniques [148].

Structure chimique		DCI	Spécialités
Phénothiazines	Aliphatiques	chlorpromazine	Largactil
		lévomépromazine	Nozinan
		cyamémazine	Tercian
	Pipéridiniques	pipotiazine	Piportil
		propériciazine	Neuleptil
		Thioridazine	"Melleril
	Pipérazinées	Perphénazine	Trilifan
		fluphénazine	Moditen Modécate
		Thiopropérazine	Majeptil
		Prochlorpérazine	Témentil
		Trifluopérazine	Terfluzine
Thioxanthènes	Pipérazinées	Flupentixol	Fluanxol`
		zuclopentixol	Clopixol
Butyrophénones	Pipéridinées	halopéridol	Haldol
		pipampérone	Dipipéron
		dropéridol	Droleptan
		- -	Tripéridol
		Triflupéridol	"Frénactil®"
		- Benpéridol	
	Pipérazinés	Fluanizone	Sédalande

	Autres apparentés	penfluridol pimozide	Semap Orap Oripon
Benzamides		tiapride sultopride sulpiride amisulpride	Tiapridal Tiapride Sultopride Dogmatil Synédil Sulpiride Solian Amisulpride
Benzisoxazoles		rispéridone	Risperdal Riperdaloro Risperdal consta
Dibenzooxazépine		loxapine	Loxapac
Dibenzodiazépines		clozapine olanzapine aripiprazole	Leponex Clozapine Zyprexa Abilify
Dibenzoazépine:		Carpipramine	Prazinil

**Tableau 11. Classification chimiques des antipsychotiques.**

❖ Mécanisme d'action :

La sélectivité sur tel ou tel neurotransmetteur et l'affinité différentielle sur les récepteurs D1, D2, D3 et D4 permettront de discriminer les antipsychotiques.

✓ Sur le système dopaminergique :

Le blocage des récepteurs dopaminergiques centraux post et présynaptiques.

✓ Sur le système sérotoninergique :

L'antagonisme sur les récepteurs 5HT2 et éventuellement 5HT1 est responsable des effets antidéficients, antiagressifs, de la régulation des troubles de l'humeur, du comportement alimentaire, du sommeil et des effets anxiolytiques.



✓ Sur le système noradrénergique :

Le blocage des récepteurs  $\alpha$  centraux et périphériques entraîne les effets sédatifs et effets neurovégétatifs.

✓ Sur le système cholinergique :

Le blocage des voies cholinergiques provoque les effets parasympatholytiques ou anticholinergiques qui sont souvent rencontrés avec cette classe.

✓ Sur le système GABAergique :

L'effet sur le système GABAergique est également responsable des effets extrapyramidaux [150].

❖ Pharmacocinétique :

✓ Absorption :

Après administration par voie orale, les antipsychotiques sont absorbés essentiellement au niveau de l'intestin grêle. Leur absorption se fait sous forme non ionisée par diffusion passive. Leur diffusion est dépendante de la liposolubilité.

✓ Distribution :

Les antipsychotiques sont des substances qui se fixent aux protéines plasmatiques, surtout l'albumine. Les sites protéiques plasmatiques ne sont jamais saturés, il n'y a donc pas d'interaction sur la fixation protéique avec cette classe de médicament. La forme liée est comprise entre 60 et 90%.

✓ Métabolisme :

La métabolisation des antipsychotiques est plus ou moins intense. Toutes les transformations peuvent être rencontrées avec les antipsychotiques: déméthylation, hydroxylation, N-oxydation, désamination, sulfoxydation, etc.

Toutes ces réactions sont médiées par des enzymes dont les plus connues sont celles dépendantes du cytochrome P450.

- ✓ Élimination :

Tous les antipsychotiques sont éliminés dans les urines et le foie, soit sous forme non métabolisée, soit sous forme biotransformée. La caractéristique de cette élimination est d'être lente, voire très lente.

## 2.2 Psychoanaleptiques :

Des composés qui enlèvent le tonus mental ou « psychoanaleptiques » où on distinguera les stimulants de l'humeur (thymoanaleptiques ou antidépresseurs) et les stimulants de la vigilance (nooanaleptiques).

### 2.2.1 Nooanaleptiques :

- ❖ Les stimulants de la vigilance :

Antagonistes des hypnotiques, ce sont des « amines d'éveil » dont le prototype est l'amphétamine. Leurs activités stimulantes sur l'activité intellectuelle, l'éveil, l'asthénie, s'accompagnent d'accoutumance et de dépendance, voire de pharmacopsychoses.

- ❖ Autres stimulants :

Ils appartiennent au groupe précédent, mais sont notablement moins dangereux : on peut y classer la caféine, les dérivés phosphoriques, l'acide ascorbique.

### 2.2.2 Thymoanaleptiques :

#### 2.2.2.1 Antidépresseurs :

Ce sont des psychotropes appartenant au groupe des psychoanaleptiques ou stimulants, selon la classification de Delay et Deniker, stimulant de l'humeur aptes à corriger l'humeur dépressive en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif.

Ce sont les médicaments essentiels des épisodes dépressifs caractérisés ou majeurs, d'intensité modérée ou sévère.

Schématiquement, les antidépresseurs ont 3 activités :

- ✓ Sur l'humeur triste : action thymoanaleptique qui définit la qualité antidépressive du médicament.
- ✓ Sur l'anxiété : action sédatrice
- ✓ Sur l'inhibition psycho-motrice : action psychotonique ou désinhibitrice.

## ❖ Classification :

Les antidépresseurs sont classés selon :

## ✓ Structure chimique :

Selon leur mécanisme d'action fondé sur le système monoaminergiques par l'action prédominante sur la neuromédiation noradrénergique et sérotoninergique en augmentant la concentration intra synaptique de ces neuromédiateurs.

L'effet antidépresseur peut être obtenu soit par :

- Inhibition de la recapture par les neurones pré-synaptiques : ADTc, ISRS, ISRNA.
- Inhibition de l'enzyme de dégradation MAO : IMAO.
- Augmentation de la libération des neuromédiateurs.

## ✓ Le mode d'action biochimique

- ✓ Spectre thérapeutique : la classification thérapeutique ( qui est prise en considération au moment de prescription ) .

Indépendamment de leurs propriétés antidépressives, les antidépresseurs possèdent d'autres propriétés latérales qui se manifestent dès l'instauration du traitement. Il s'agit principalement d'action psychostimulante (= action désinhibitrice) ou, au contraire, sédatrice (= action anxiolytique).

La classification des différents antidépresseurs en fonction de ces dernières propriétés est rapportée dans le tableau 12.

Noms commerciaux	DCI	Propriétés principales
<i>Seropram</i>	Citaloram	Mixte
<i>Seroplex</i>	Escitalopram	Mixte
<i>Prosac</i>	Fluoxétine	Stimulant ++
<i>Floxyfral</i>	Fluyoxamine	Sédatif +
<i>Deroxat Divarius</i>	Paroxétine	Sédatif +
<i>Zoloft</i>	Sertraline	Stimulant +
<i>Ixel</i>	Milnacipram	Mixte
<i>Effexor</i>	Venlafaxine	Stimulant
<i>Cymbalta</i>	Duloxétine	Mixte
<i>Laroxyl, Elavil</i>	Amitriptyline	Sédatif +++
<i>Anafranil</i>	Clomipramine	Mixte
<i>Defanyl</i>	Amoxapine	Sédatif ++
<i>Ludiomil</i>	Maprotiline	Mixte
<i>Prothiadem</i>	Dosulépine	Mixte
<i>Quitaxon</i>	Doxépine	Sédatif ++
<i>Surmontil</i>	Trimipramine	Sédatif ++
<i>Tofranil</i>	Imipramine	Stimulant ++
<i>Marsilid</i>	Iproniazide	Stimulant
<i>Moclamine</i>	Moclobémide	Stimulant ++
<i>Athymil</i>	Miansérine	Sédatif ++

<i>Norset</i>	Mirtazapine	Sédatif ++
<i>Stablon</i>	Tianeptine	Mixte
<i>Valdoxan</i>	Agomélatine	

**Tableau 12. Classification des antidépresseurs selon les propriétés désinhibitrices/sédatives.**

❖ Mécanisme d'action :

Les premières molécules antidépressives ont été à l'origine de la théorie monoaminergiques dans la dépression, suggérant l'existence d'une déficience des monoamines sérotonine et noradrénaline. Bien que remise en question, cette théorie reste prévalent. Cet effet consiste essentiellement en une inhibition du recaptage, au niveau de la membrane de la terminaison nerveuse, des amines libérées par l'influx nerveux.

Les antidépresseurs s'associent, avec une haute affinité, au transporteur, en lieu et place du médiateur : prévenant la liaison de ce dernier, ils en préviennent la recapture. Dès lors, ils prolongent le temps de séjour synaptique du médiateur, accroissent sa concentration synaptique, augmentent ses chances d'entrer en contact et de stimuler les récepteurs postsynaptiques. La transmission aminergique est ainsi facilitée. Il est possible de distinguer les antidépresseurs selon le type de recapture sur lequel ils agissent :

- ✓ Sur la recapture de la sérotonine : Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS).
- ✓ Sur la recapture de la noradrénaline : Les tricycliques avec une amine secondaire.
- ✓ Sur la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : les tricycliques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN).
- ✓ Sur la recapture de la dopamine.

### 2.3 Psychodysléptiques :

Les substances perturbant perception, pensées, émotion et conscience. Comprend les hallucinogènes ou psychotomimétiques et les substances à activité dissociative ou induisant un délire, étant entendu que la même substance peut provoquer plusieurs effets.

#### 2.3.1 Hallucinogènes :

Les hallucinogènes sont un groupe divers de médicaments qui peuvent provoquer des réactions idiosyncrasiques imprévisibles. L'intoxication provoque généralement des hallucinations, avec une perception altérée, une altération du jugement, des idées-références et une dépersonnalisation. Il n'y a pas de syndrome de sevrage stéréotypé. Le diagnostic est clinique. Le traitement est un traitement de support.

#### 2.3.2 Enivrants :

Stupéfiants et alcool.

### 2.4 Psychoisoleptiques :

Substances qui visent à régler l'activité.

#### 2.4.1 Normothymiques :

Cette classe de médicaments a pour objectif de prévenir la récurrence des épisodes aigus de troubles de l'humeur (dépression, mélancolie). Des médicaments qui modifient le fonctionnement neuronal dont la substance de première intention est le lithium.

Une association de plusieurs stabilisants de l'humeur est parfois utilisée. Chacun de ces médicaments expose à des effets indésirables et nécessite une surveillance et des précautions, en particulier en cas de prise d'autres médicaments, qui peuvent augmenter ou diminuer leurs effets [152].

Mécanisme	DCI	DC
Action sur le fonctionnement neuronal	Acide valproïque	Dépakote Valpromide
	Carbamazépine	Tégrétol
	Lamotrigine	Lamictal
	Lithium	Téralithe

**Tableau 13.classification des Normothymiques.**

## ❖ Sels de lithium :

C'est le stabilisant de l'humeur de référence dont le dosage dans le sang est à surveiller régulièrement pour éviter des surdoses, aux conséquences parfois graves ; cela se réfère à son marge thérapeutique étroite et donc dosage (à jeun 12h après la dernière prise) sanguin régulièrement (hebdomadaire, puis tous les 2 à 6 mois).

## ✓ Pharmacocinétique de Lithium :

Absorption	6 à 8 heures; taux plasmatique maximal en 30 minutes à 2 heures
Distribution	Dans l'eau corporelle totale ; entrée lente dans le compartiment intracellulaire. Le volume initial de distribution est de 0,5 L/kg, passant à 0,7 à 0,9 L/kg; une certaine séquestration dans les os. Aucune liaison protéique.
Métabolisme	Aucun
Excrétion	Presque entièrement dans l'urine. Clairance au lithium d'environ 20% de créatinine. Demi-vie plasmatique d'environ 20 heures.
concentration plasmatique cible	0.6–1.4 mEq/L
Dosage	0.5 mEq/kg/d à doses dévisées

**Tableau 14. Pharmacocinétique de Lithium.**

L'élimination rénale de lithium se déroule en compétition avec le sodium donc il faut faire attention aux paramètres médicamenteux (diurétiques, AINS) ou cliniques (IR, régime hyposodé) (CI) modifiant la natrémie.

## ❖ Acide valproïque :

Le valproate de sodium, également utilisé comme acide libre, l'acide valproïque, a été trouvé pour avoir des propriétés antiépileptiques lorsqu'il est utilisé comme solvant dans la recherche d'autres médicaments efficaces contre les crises. Il a été commercialisé en France en 1969. L'acide valproïque est entièrement ionisé au pH de l'organisme et, pour cette raison, on peut supposer que la forme active du médicament est l'ion valproate, peu importe si l'on administre de l'acide valproïque ou un sel de l'acide.

## ❖ Carbamazépine :

La carbamazépine a été considérée comme une solution de rechange raisonnable au lithium lorsque celui-ci n'est pas d'une efficacité optimale. Le mode d'action de la carbamazépine n'est pas clair. Carbamazépine peut être utilisé pour traiter la manie aiguë et aussi pour la thérapie prophylactique. Les effets indésirables ne sont généralement pas plus graves et parfois moins graves que ceux associés au lithium. La carbamazépine peut être utilisée seule ou, chez les patients réfractaires, en combinaison avec du lithium ou, rarement, du valproate.

L'utilisation de la carbamazépine comme stabilisateur d'humeur est semblable à son utilisation comme anticonvulsivant. Le dosage commence habituellement avec 200 mg deux fois par jour, avec des augmentations au besoin.

Le dosage d'entretien est semblable à celui utilisé pour traiter l'épilepsie, soit 800 à 1200 mg/j. Les concentrations plasmatiques entre 3 et 14 mg/L sont jugées souhaitables, bien qu'aucune plage thérapeutique n'ait été établie. Les dyscrasies sanguines ont joué un rôle important dans les effets indésirables de la carbamazépine lorsqu'elle est utilisée comme anticonvulsivant, mais elles n'ont pas été un problème majeur avec son utilisation comme stabilisateur de l'humeur. Les surdoses de carbamazépine sont une urgence majeure et devraient généralement être gérées comme des surdoses d'antidépresseurs tricycliques.

## ✓ Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action de la carbamazépine semble être semblable à celui de la phénytoïne ou est active contre les crises d'électrochocs maximales. La carbamazépine, comme la phénytoïne, bloque les canaux  $\text{Na}^+$  à des concentrations thérapeutiques et inhibe le tir répétitif à haute fréquence chez les neurones en culture. Il agit aussi de façon présynaptique pour diminuer la transmission synaptique. La potentialisation d'un courant  $\text{K}^+$  à tension synchronisée a également été décrite. Ces effets expliquent probablement l'action anticonvulsivante de la carbamazépine. Des études de liaison montrent que la carbamazépine interagit avec les récepteurs de l'adénosine, mais l'importance fonctionnelle de cette observation n'est pas connue.



**Chapitre III :**  
**Les psychotropes**  
**et**  
**la maladie d'Alzheimer**

## **Partie 01. Les symptômes psychologiques et comportementaux de la démence (SPCD).**

### **1 Définition des SPCD :**

Comme nous l'avons vu précédemment, la MA est une maladie neurodégénérative qui entraîne de graves troubles de la mémoire et un déclin cognitif, mais plus de 90 % des patients atteints de MA développent également d'importants symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SPCD) [153].

Le terme "SPCD" a été décrit pour la première fois à la fin des années 1980, et a ensuite été défini comme "un terme utilisé pour décrire une gamme hétérogène de réactions psychologiques, de symptômes psychiatriques et de comportements survenant chez les personnes atteintes de démence de toute étiologie" dans l'International Psychogeriatric Association (IPA) de 1996 [154].

Selon la définition de l'IPA, les SPCD sont des « symptômes de perturbation de la perception, du contenu de la pensée, de l'humeur et du comportement survenant fréquemment chez les patients atteints de démence » [155].

### **2 Épidémiologie :**

La prévalence des SPCD atteint 40 à 60%. Dans la MA modérée, leur incidence annuelle globale atteint 100% [156].

Au stade débutant de la MA, l'apathie, les troubles de l'humeur et l'agitation sont les manifestations les plus fréquentes. Les symptômes psychotiques, l'agressivité, l'opposition ou les troubles du sommeil apparaissent généralement plus tardivement [157].

### **3 Évaluation :**

La prise en charge des SPCD nécessite une évaluation rigoureuse par le médecin, le patient, l'aidant familial et/ou les professionnels. Tout d'abord, Il convient de les lister, de les décrire (type, fréquence, durée, intensité), de rechercher d'éventuelles circonstances d'apparition, et d'apprécier leur retentissement sur la personne et son entourage.

Deux types d'échelles standardisées permettent leur évaluation : les échelles globales portant sur plusieurs dimensions psychocomportementales et les échelles ciblant un symptôme ou une dimension précise.

L'inventaire neuropsychiatrique (neuropsychiatric inventory ou NPI) (voir annexe 6), est l'outil d'évaluation globale le plus fréquemment employé en clinique et en recherche. Il mesure 12 dimensions comportementales : idées délirantes, hallucinations, agitation/agressivité, dépression/dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité, comportement moteur aberrant, sommeil et appétit.

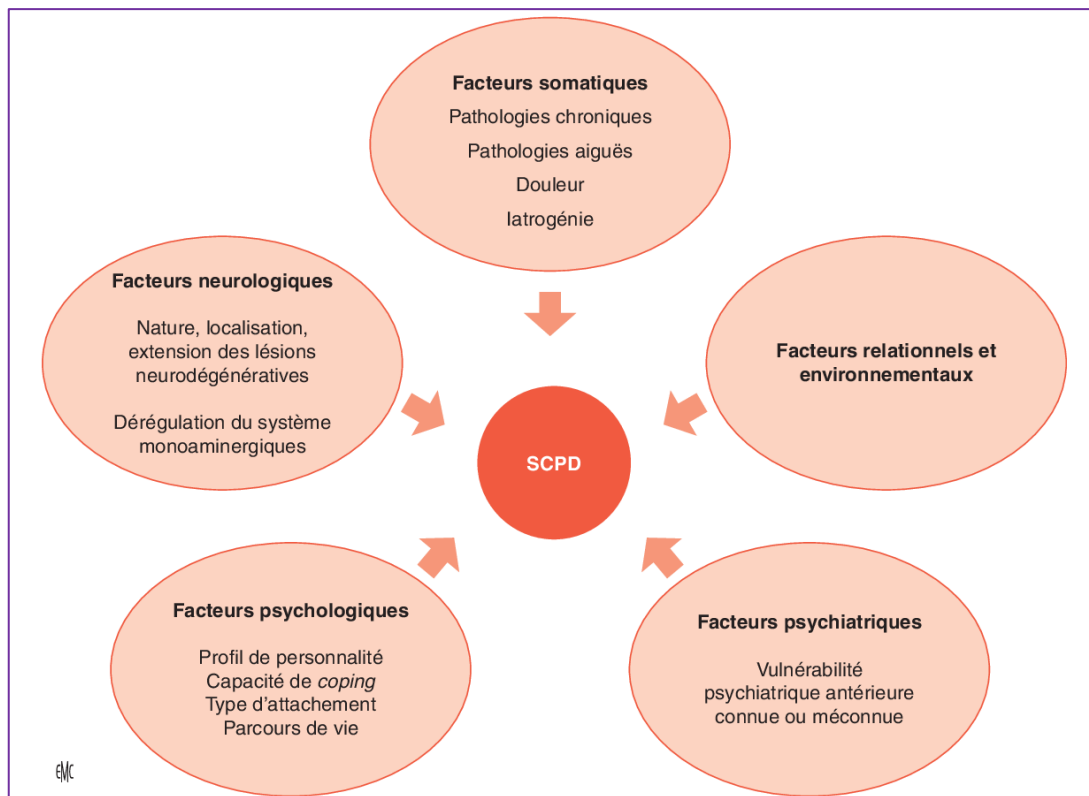
Plusieurs versions de cet inventaire ont été validées en français, notamment une variante destinée aux équipes soignante (NPI-ES). Cette version permet une évaluation de la fréquence, de la gravité et du retentissement des SCPD, chez des patients hospitalisés ou en institution.

Une version pour le clinicien (NPI-C) a également été développée, permettant une passation avec la participation des aidants. Cette version inclut également un item supplémentaire dédié aux vocalisations [157].

#### **4 Les facteurs étiologiques :**

Les SCPD sont des manifestations singulières, influencées et modulées à des degrés divers par différents facteurs : nature et localisation des lésions neurodégénératives, profil psychologique et psychopathologique, état de santé physique, qualité de l'environnement. Certains de ces facteurs sont modifiables et d'autres non (Figure 31) [157].

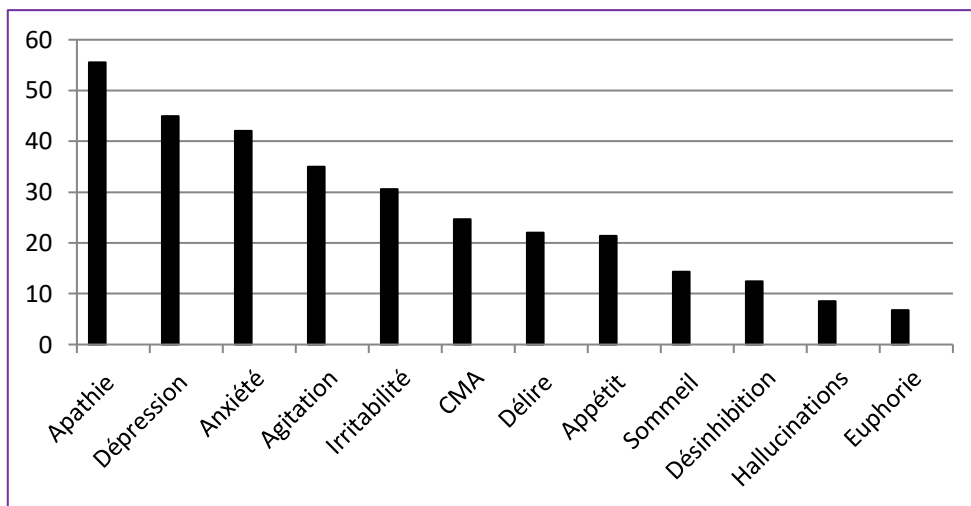
L'origine multifactorielle de ces troubles en rend la prise en charge complexe. Une première étape face à une modification du comportement chez un patient présentant une démence est de rechercher de façon systématique une cause curable [158].



**Figure 31. Les Facteurs impliqués dans les facteurs comportementaux et psychologiques des démences (SCPD) [157].**

## 5 Repérer et identifier les signes psychologiques et comportementaux :

Les troubles du comportement sont présents chez 80% des patients. Ils sont donc très fréquents et existent dès les premiers signes de la maladie. La figure montre la fréquence de ces symptômes selon plusieurs études européennes par l'utilisation de l'inventaire neuropsychiatrique (NPI) [159].



**Figure 32. Fréquence des SPCD chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou syndromes apparentés [159]**

Il est possible de les regrouper en 5 sous-groupes comme la suite :

<b>Symptômes pseudo-psychotiques</b>	<b>-Idée délirantes</b> <b>-Hallucination</b>
<b>Symptômes d'hyperactivité</b>	-Agitation -Euphorie -Comportement moteur aberrant (CMA) -Désinhibition -Irritabilité/ Instabilité de l'humeur
<b>Symptômes affectifs</b>	-Dépression -Anxiété
<b>Symptômes végétatifs</b>	-Sommeil -Appétit
<b>Apathie</b>	

**Tableau 15. Les 12 symptômes du NPI [159].**

## 5.1 Symptômes pseudo-psychotiques :

### 5.1.1 Les idées délirantes :

Il s'agit de croyances paranoïdes souvent simples et non systématisées comme des accusations temporaires de vol ou d'infidélité conjugale. Certains délires sont sous-tendus par un trouble de la perception visuelle pouvant conduire à de mauvaises reconnaissances.

On en définit quatre types :

- le phénomène du fantôme, qui est la conviction erronée de la présence passée, présente ou future d'une personne éventuellement décédée, il ne s'agit pas d'une hallucination, car le patient n'a pas de perception directe (visuelle ou auditive) de cette présence.
- le trouble de la reconnaissance de sa propre image dans le miroir.
- le trouble de l'identification d'une personne.
- la conviction que les personnes observées sur l'écran de télévision sont dans la pièce et peuvent entendre ses propres propos.

Dans la MA, il s'agit du symptôme psychotique le plus souvent observé [160].

### 5.1.2 Les hallucinations :

Les hallucinations sont définies comme des perceptions sans stimulations externes provenant d'un organe sensoriel. Elles sont le plus souvent visuelles que auditives. La sémiologie exacte est difficile à établir, certains trouble étant tantôt classés comme des délires, tantôt comme des hallucinations, et d'autres comme des illusions ou troubles prescriptif.

D'autre part, leur expression est variable : Délire sensationnel de voix, de musique, de monstres, modification d'aspect ou de forme, illusion de double, en rapport avec des personnes qui se trouvent dans l'environnement des malades (vision d'enfants dans la chambre), signe de l'image vivante ou délire sensoriel des déments dans lequel, le patient croit que les personnages des photographies ou de la télévisions sont physiquement présents. Les hallucinations se manifestent le plus souvent au stade modéré de la MA, dont la fréquence décroît avec les formes légère [161].

## 5.2 Symptômes d'hyperactivité :

### 5.2.1 L'agitation-agressivité :

Bien que difficile à définir, l'agitation est un trouble de comportement, comprend les activités verbales, vocales ou motrices instables, peut être associée ou non à l'agressivité [162]. L'agitation a un impact négatif sur les performances cognitives, l'état fonctionnel et la qualité de vie des patients et accroît la détresse des soignants [163].

Une étude a identifiée quatre catégories distinctes d'agitation dans la MA, y compris les comportements physiquement non agressifs, les comportements verbalement non agressifs, les comportements physiquement agressifs et comportements verbalement agressifs [164].

L'agressivité qui peut être physique ou verbale, est un comportement qui est perçu par l'entourage du patient comme violent envers les personnes ou les objets et assimilé à une menace ou à un danger pour l'environnement ou le patient lui-même. Elle peut être la conséquence de l'agitation, mais peut aussi exister d'une manière autonome [159].

### 5.2.2 Euphorie :

L'euphorie est définie comme le fait d'être d'une humeur trop joyeuse. Dans le NPI, l'euphorie, ou exaltation de l'humeur, est définie par la question suivante : «Le patient semble-t-il trop joyeux ou heureux sans aucune raison ? ». Le patient semble trop joyeux sans raison, trouve drôles des choses que les autres ne trouvent pas drôles, a un sens de l'humour puéril, a tendance à rire sottement ou de façon déplacée (exemple : lorsqu'une personne est victime d'un incident malheureux), raconte des blagues ou fait des réflexions qui ne font rire personne sauf lui, fait des farces puériles (exemple : pincer les gens ou prendre des objets et refuser de les rendre juste pour s'amuser) [159].

### 5.2.3 La désinhibition :

Elle s'exprime par une conduite sociale inappropriée à expression verbale ou comportementale [160].

Du point de vue du comportement, cette perturbation peut entraîner de l'impulsivité. Du point de vue affectif, elle peut s'accompagner d'une humeur changeante d'irritabilité et du point de vue cognitif elle engendra des réactions rapides et mal planifiées [165].

#### **5.2.4 Irritabilité/ Instabilité de l'humeur :**

L'irritabilité est une disposition à se mettre en colère facilement.

L'instabilité de l'humeur est le fait d'avoir une humeur changeante.

Par exemple, le patient va avoir de brusques accès de colère ou mal supporter un retard ou de l'attente [159].

#### **5.2.5 Comportement moteur aberrant (CMA) :**

Les CMA, plus souvent résumés sous le terme de « déambulation » [160]. C'est l'un des douze symptômes neuropsychiatriques (SNP) évalués par le questionnaire d'inventaire neuropsychiatrique (NPI). Il se caractérise par un engagement dans des mouvements répétitifs, une incapacité à rester immobile et une stimulation irrégulière. En tant que symptôme, le CMA a été fortement associé à la maladie d'Alzheimer [166].

### **5.3 Symptômes affectifs**

#### **5.3.1 La dépression :**

La dépression se définit par des caractéristiques cliniques spécifiques telles qu'une humeur dépressive cliniquement significative, diminution de l'affect positif ou du plaisir en réponse au contact social et aux activités habituelles, isolement social ou retrait, perturbation de l'appétit et du sommeil, changements psychomoteurs (par exemple, agitation ou ralentissement), irritabilité, fatigue ou perte d'énergie, des sentiments d'inutilité, de désespoir ou de culpabilité excessive ou inappropriée et pensées récurrentes de mort, idées, plans ou tentatives suicidaires [167].

#### **5.3.2 L'anxiété :**

L'anxiété chez les patients atteints de démence n'est pas liée à l'état cognitif ou aux paramètres démographiques (âge, sexe, niveau d'instruction). L'anxiété peut être liée initialement à une perte de confiance due à un déclin cognitif, à une dépression, à des manifestations psychotiques ou à des situations interpersonnelles [160].

Les manifestations cliniques sont polymorphes et la coexistence avec des symptômes psychotiques ou des troubles de l'humeur est fréquente.

Aux stades précoces à modérément sévères, l'anxiété peut se manifester sous la forme d'un trouble anxieux généralisé, d'une sensation d'insécurité diffuse. Les attaques de panique



peuvent survenir dans des situations inhabituelles ou inattendues, en particulier en cas d'altération des fonctions exécutives qui altèrent les capacités d'adaptation de la personne.

L'anxiété prend de nombreuses formes à mesure que la maladie progresse: Une solitude accrue, des sollicitations répétées de votre entourage, des appels téléphoniques à répétition, des malaises physiques, insomnies d'endormissement [157].

#### 5.4 Symptômes végétatifs

##### **5.4.1 Sommeil :**

Le sommeil est une fonction physiologique essentielle, rythmique et adaptative. Ainsi, les troubles du sommeil altèrent la qualité de vie du sujet âgé et compromettent d'une façon générale son équilibre physique et psychique. Les patients atteints de la MA présentent fréquemment une impatience et une agitation nocturne suivies d'un ralentissement psychomoteur et d'une somnolence diurne. Dans cette affection, les troubles du sommeil et du comportement apparaissent plutôt comme la conséquence d'un dysfonctionnement des rythmes biologiques endogènes et de leur décalage de phase avec les synchroniseurs du milieu extérieur [168].

##### **5.4.2 L'appétit :**

Les changements d'appétit peuvent être quantitatifs (anorexie ou hyperphagie) ou qualitatifs (préférence pour certains aliments associée ou non à des changements de goût). La préférence pour le sucré est particulièrement fréquente dans la démence fronto-temporale.

La plupart des patients atteints de démence perdent du poids, ce qui peut être dû à un hypermétabolisme et à des processus inflammatoires, en relation avec des perturbations hormonales [169].

##### **5.4.3 L'apathie :**

L'apathie a été définie comme un symptôme neuropsychiatrique caractérisé par une perte de motivation, de réactivité émotionnelle et d'initiative. Le mot abulia dérive d'une construction latino-grecque signifiant « sans volonté ». L'apathie est une fonction exécutive et liée aux émotions et l'aboulie à l'intention [167]. Elle correspond à la diminution de la motivation qui peut aboutir à un isolement social [170]. Les symptômes de l'apathie peuvent être confondus avec ceux de la dépression [171].

L'apathie a trois composantes : une diminution de l'initiation motrice, de l'initiation cognitive et du ressenti affectif. Dans la MA, l'apathie est rapportée comme un des SCPD les plus fréquents et lié à la sévérité de la démence [160].

## Parie 02. La prise en charge des SPCD.

### 6 Traitements spécifiques de la MA :

#### 6.1 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (donépézil, rivastigmine, galantamine) ont une efficacité sur les fonctions cognitives, mais aussi au niveau comportemental, ce qui les fait considérer comme des psychotropes à part entière.

L'effet est relativement précoce, consistant en une stabilisation ou en un retard de l'apparition des symptômes psychologiques et comportementaux, plus particulièrement de l'apathie, des symptômes dépressifs, de l'anxiété, de l'agitation et des hallucinations, donc ils agissent de façon plus préventive que curative. L'efficacité est toutefois variable selon les patients [172].

Dans les formes légères à modérées, ces médicaments agiraient en prévenant leur apparition chez des patients, qui n'avaient pas de troubles auparavant. Dans les formes plus tardives, l'effet pourrait être en partie curatif, puisqu'il diminue l'intensité de certaines manifestations comportementales déjà installées, comparativement aux patients qui ne sont pas traités avec ces agents [173].

La mémantine est un médicament glutamatergique qui a démontré son efficacité dans la maladie d'Alzheimer, au stade modérément sévère à sévère, sur les habiletés fonctionnelles, les fonctions cognitives et les manifestations comportementales [172]. Elle aurait une action sur la composante délirante [174].

Toute fois selon l'HAS, les données actuelles de la littérature ne permettent pas de recommander les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer (inhibiteurs de la cholinestérase, mémantine) dans la prévention et le traitement des symptômes psychotiques et des comportements perturbateurs [175].

## 6.2 Traitement par psychotropes :

Il y a encore à ce jour peu d'études contrôlées dans ce domaine, ce qui incite à être prudent dans leur prescription et à mesurer régulièrement le rapport bénéfice/ risque [172].

### 6.2.1 Les antidépresseurs :

Les antidépresseurs représentent une classe thérapeutique importante dans la prise en charge des SCPD.

Les différentes classes d'antidépresseurs actuellement disponibles en Algérie sont présentées dans les tableaux ci-dessous.

### 6.2.2 Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) :

Actuellement, les ISRS sont considérés comme le traitement de premier choix dans la dépression du sujet âgé en raison de leur bonne efficacité et de leur bonne tolérance en général [176].

L'efficacité de ces molécules a été suggérée par de nombreux travaux dans les dépressions survenant au cours d'une démence : c'est le cas pour la fluoxétine, la sertraline, le citalopram et la paroxétine [174].

Ces médicaments provoquent moins d'effets indésirables que les antidépresseurs tricycliques et n'ont pas d'effets délétères significatifs sur les fonctions cognitives. Ils ont de plus, un spectre d'action large sur d'autres symptômes de la maladie d'Alzheimer: instabilité émotionnelle, anxiété, impulsivité, agitation ou encore idées délirantes [172].

Les ISRS actuellement disponibles en Algérie sont présentés dans le Tableau ci-dessus.

<b>les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS)</b>		
<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Posologie/ sujet âgé</b>
<b>Fluoxétine</b>	Dinalexin <sup>®</sup> Fluoxac <sup>®</sup> Fluoxétine Mérinal <sup>®</sup> Fluoxétine <sup>®</sup> Neoxetine <sup>®</sup> Rosal <sup>®</sup>	20 mg par jour pendant au moins 6 mois
<b>Sertraline</b>	Zoloft <sup>®</sup> Serloft <sup>®</sup> Zexil <sup>®</sup>	50 mg par jour
<b>Citalopram</b>	Citalopram Sandoz <sup>®</sup> Escitalopram Beker <sup>®</sup> Escitol <sup>®</sup>	20 mg/jour
<b>Paroxétine</b>	Depretine <sup>®</sup> Deroxat <sup>®</sup> Dozax <sup>®</sup> Parexat <sup>®</sup> Paroxétine Beker <sup>®</sup>	20 mg par jour.

**Tableau 16. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine disponible en Algérie.**

### **6.2.3 Les antidépresseurs tricycliques :**

Ils sont plutôt contre indiqués chez les patients détériorés en raison d'effets secondaires fréquents : anticholinergiques (confusion) et alpha-adrénergiques (hypotension orthostatique).

Ces produits génèrent également une accentuation des perturbations mnésiques préexistantes [174].

Les antidépresseurs tricycliques disponibles en Algérie sont représentés dans le tableau 3.

<b>Les antidépresseurs tricycliques</b>		
<b>DCI</b>	<b>Nom commercial</b>	<b>Posologie/ sujet âgé</b>
<b>Amitriptyline</b>	Laroxyl® Isoptyl® Laroxylene®	25 mg deux fois par jour.
<b>Imipramine</b>	Tofranil®	75 à 150 mg par jour
<b>Clomipramine</b>	Anafranil® Clofranil® Clonaprim® Cronil®	75 à 150 mg par jour

**Tableau 17. Les antidépresseurs tricycliques disponibles en Algérie.**

#### **6.2.4 Les inhibiteurs des monoamines oxydases (les IMAO) :**

Leur intérêt chez le sujet âgé détérioré ou non est corrélé à l'augmentation de la MAO avec l'âge. Il est préférable d'utiliser les IMAO de seconde génération dits sélectifs. Le moclobémide, inhibiteur sélectif de la MAO de type A bien toléré peut se montrer particulièrement efficace sur la composante apathique. Certains de ces produits pourraient selon des arguments expérimentaux avoir des effets neuroprotecteurs dans la physiopathologie [174].

#### **6.2.5 Les autres antidépresseurs :**

Les autres antidépresseurs n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées dans les démences en dehors de la mirtazapine et de la tianeptine. Les produits ayant une action sur plusieurs neurotransmetteurs (ex. venlafaxine, mirtazapine) sont intéressants en cas d'apathie en raison de la relation entre ces symptômes et une réduction de l'activité noradrénergique et dopaminergique et de l'hypofonctionnement des régions cingulaires [174].

### **6.2.6 Les antipsychotiques :**

Les antipsychotiques sont actifs sur les signes psychotiques, sur l'agitation et l'agressivité si celles-ci sont sous tendues par un processus délirant [172].

Une méta-analyse a révélé la faible efficacité des neuroleptiques conventionnels par rapport au placebo et leur mauvaise tolérance au cours des démences : effets extrapyramidaux invalidants liés à l'action de blocage des récepteurs dopaminergiques D2, confusion, risque de rétention d'urine et de constipation (surtout avec les phénothiazines) [174].

Des revues récentes rapportent l'efficacité modérée des antipsychotiques atypiques fréquemment utilisés dans la prise en charge des SPCD du fait de leur meilleure tolérance. Deux molécules sont plus particulièrement étudiées et prescrites dans le traitement de ces troubles : rispéridone et olanzapine [177].

### **6.2.7 Les antipsychotiques de nouvelle génération :**

Les antipsychotiques de nouvelle génération comme la rispéridone et l'olanzapine par rapport aux antipsychotiques conventionnels comme halopéridol, ont plus d'intérêt en cas de symptômes psychotiques associés à des troubles du comportement, dont l'action sérotoninergique bloquante prédomine sur l'action dopaminergique, donc ils présentent moins d'effets extrapyramidaux liés au blocage dopaminergique.

➤ Rispéridone :

Aux posologies de 0,25 mg à 1 mg par jour, elle a montré son efficacité dans le traitement des signes psychotiques, de l'agitation et de l'agressivité de la MA.

➤ Olanzapine :

À des posologies de 2,5 à 5 mg, l'olanzapine a fait également la preuve de son utilité. Elle présente moins de risque d'effets extrapyramidaux, mais son action sédatrice doit être prise en compte [174].

**6.2.8 Les thymorégulateurs :**

Peu d'essais thérapeutiques ont étudié l'intérêt des thymorégulateurs en cas d'agressivité et d'agitation. Ils sont à utiliser après échec des antidépresseurs ou des antipsychotiques.

➤ La carbamazépine :

Plusieurs études ont démontré l'efficacité de la carbamazépine à des posologies de 100 à 300 mg par jour sur l'agitation, et l'agressivité avec peu d'effets secondaires.

➤ valproate de sodium :

Une posologie de 375 à 750 mg/j, aurait des propriétés semblables [169].

Un avis spécialisé préalable est souhaitable avant toute prescription, en raison de fréquents effets secondaires chez la personne âgée (hyponatrémie, sédation, confusion, encéphalopathie) [172].

**6.2.9 Les anxiolytiques :**

Leur prescription doit être limitée à la crise et de courte durée après avoir éliminé une cause somatique, relationnelle, psychologique ou iatrogène.

**6.2.10 Les benzodiazépines :**

Il est recommandé d'utiliser des molécules à demi-vie courte, non métabolisées par le foie et sans métabolite actif telles l'oxazépam ou le lorazépam.

Ces produits ont pour inconvénient le risque de sédation excessive, d'agitation paradoxale, d'accentuation des troubles mnésiques, de chute (par effet myorelaxant) et de syndrome de manque en cas de sevrage brutal, et donc leur arrêt doit être très progressif [174].

La buspirone (15-60 mg) peut être utilisée, mais son délai d'action prolongé (5 jours à 2 semaines) en limite l'usage.

Les antihistaminiques type hydroxyzine doivent être maniés avec prudence en raison de leur effet anticholinergique [172].



**6.2.11 Les Hypnotiques :**

Leur prescription non documentée par des études dans les démences obéit aux mêmes recommandations que pour les benzodiazépines et leur usage doit être de courte durée après avoir tenté préalablement des mesures comportementales ou d'hygiène de vie

On aura recours de préférence aux hypnotiques non benzodiazépiniques tels le zolpidem ou la zopiclone [174].

# **LA PARTIE PRATIQUE**

## **Partie 01 : Etude statistique**

### **1 INTRODUCTION :**

La prise en charge de la maladie d'Alzheimer avec ses manifestations cognitives, comportementales et psychiatriques nécessite une cascade thérapeutique bien adaptée, afin de stabiliser l'état générale de malade ou arrêter le développement de maladie. On parle donc des inhibiteurs de la cholinestérase, des antagonistes des récepteurs NMDA, des vitamines et des psychotropes.

### **2 Objectifs de l'étude :**

#### 2.1 Objectif principal :

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

#### 2.2 Objectif secondaire :

Étudier les proportions de prescriptions des psychotropes chez les sujets déments dans le service neurologie.

Déterminer les modalités de prescriptions des psychotropes : molécule, posologie.

Déterminer s'il existe un lien entre l'amélioration des cas de patients et la prescription de psychotropes pendant un an.

### **3 Méthodologie de l'étude :**

L'étude a été réalisée sur 62 patients ayant consultés régulièrement au sein de service de la neurologie au CHU Frantz FANON à Blida, elle a inclus des échantillons anarchiques des deux sexes femmes et hommes.

#### 3.1 Critères d'inclusion:

Etaient retenue dans cette étude; les sujets âgés plus de 55 ans présentant des troubles de comportements , classés en stade léger à modéré de la maladie d'Alzheimer.

### 3.2 Critères d'exclusions:

Les personnes d'âgés moins de 55 ans ne présentent pas troubles de comportement ; ont été exclus de cette étude.

## 4 Déroulement de l'étude :

Une fiche de consultation de neurologie pour chaque patient a été établie. 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.

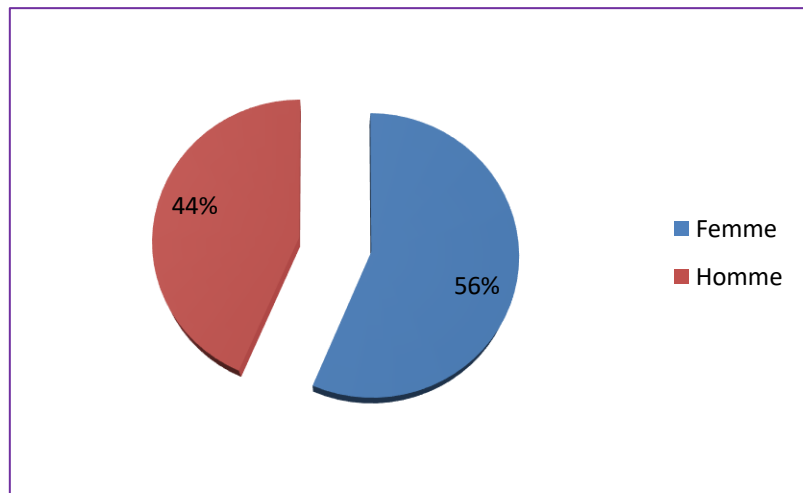
## 5 Résultats :

### 5.1 Caractéristiques des patientes :

#### 5.1.1 Répartition des patients selon le sexe :

SEXE	PATIENTS
FEMME	35
HOMME	27

**Tableau 18. Répartition des patients selon le sexe.**



**Figure 33. Répartition des patients selon le sexe.**

- **Commentaire :**

Le sexe est l'un des principaux facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. 56% des sujets étudiés sont des femmes et pour les hommes (44%).

- ✓ La maladie est plus répandue chez les femmes.

### 5.1.2 Répartition des patients selon les tranches d'âge :

Tranches d'âge	Nombre de patients
55-59	11
60-64	5
65-69	9
70-74	13
75-79	9
80-84	7
85-89	5
90-94	3
<b>Total général</b>	<b>62</b>

**Tableau 19 Répartition des patients selon les tranches d'âge.**

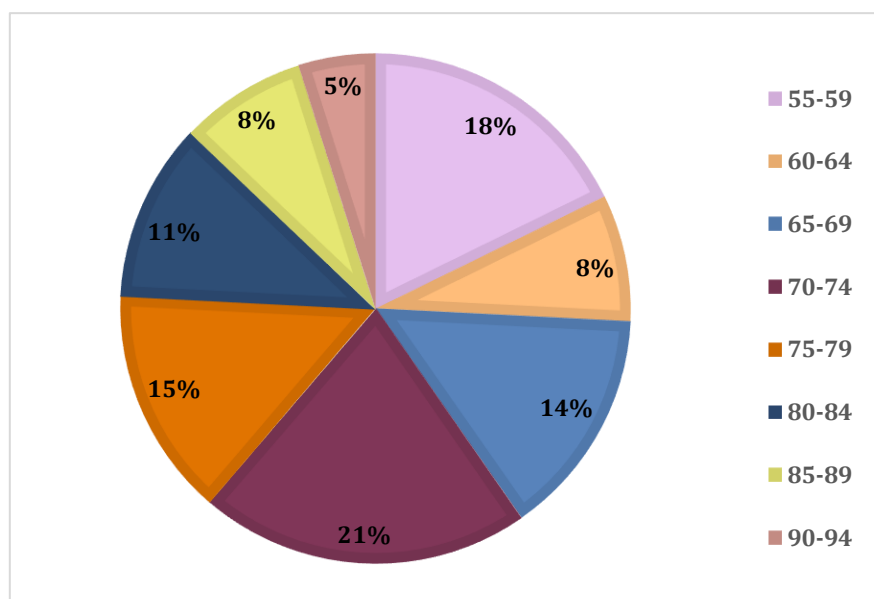


Figure 34 Répartition des patients selon les tranches d'âge.

- **Commentaire :**

L'âge moyen pour lequel les gens sont plus exposés au risque d'avoir une démence de type Alzheimer est entre [55-59] et [70-74] ou on trouve 18 % et 21% respectivement.

### 5.1.3 Répartition des patients selon l'âge et sexe :

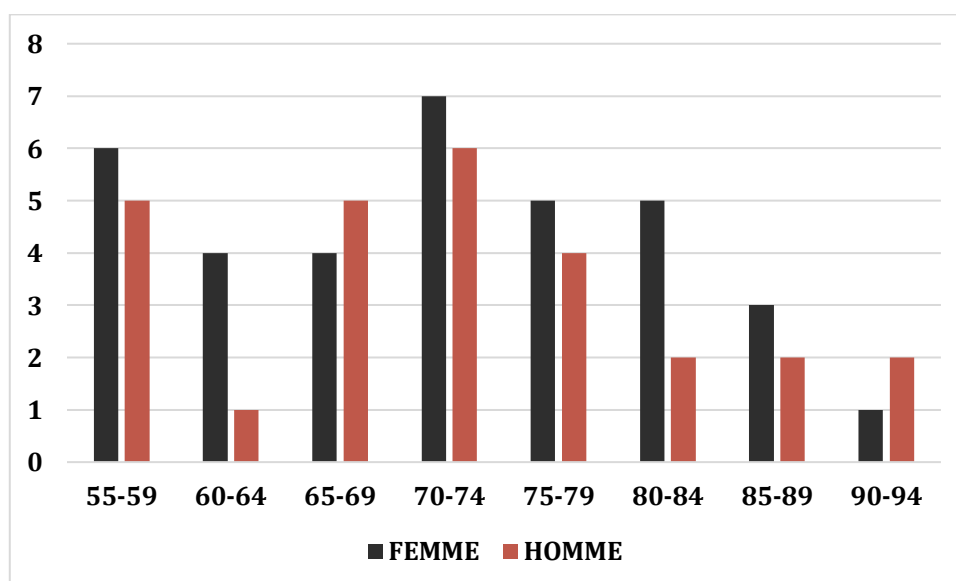
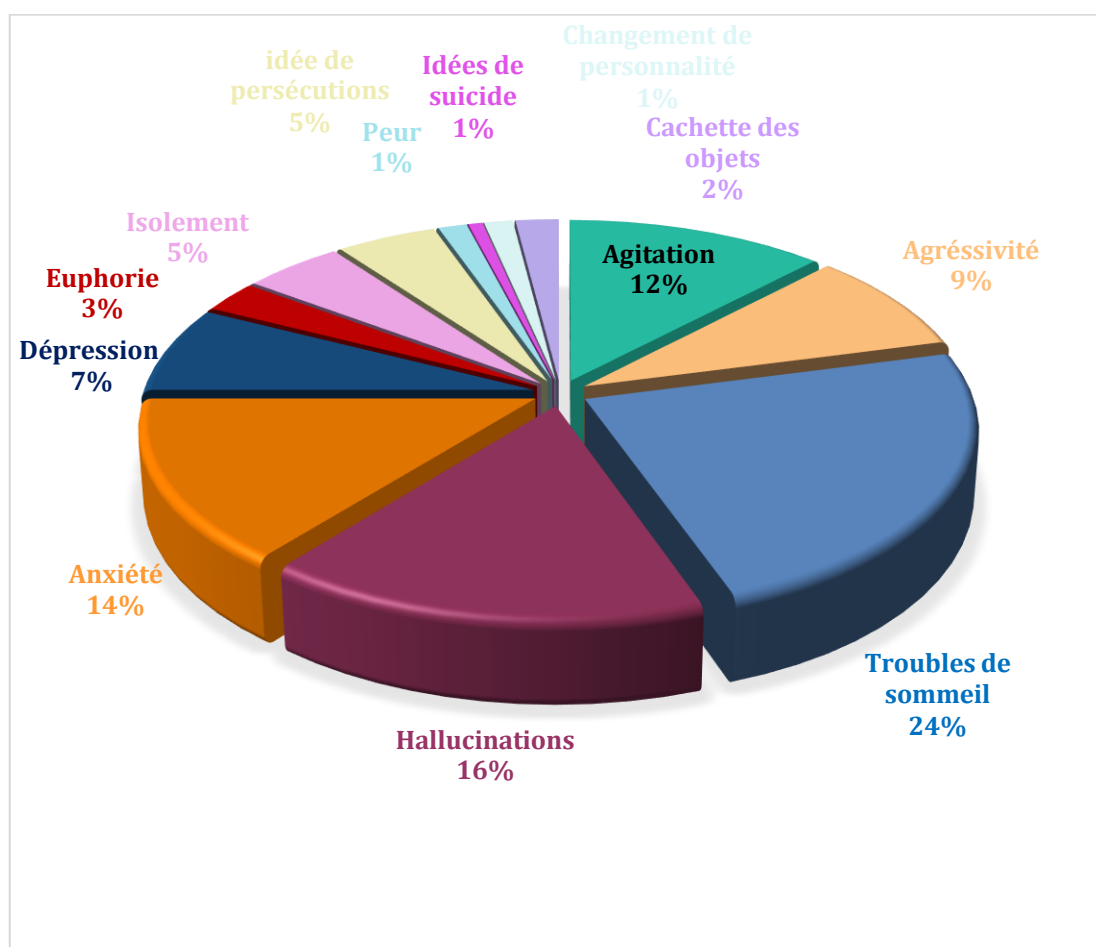


Figure 35. Répartition des patients selon l'âge et sexe.

- **Commentaire :**

Les tranches d'âge les plus touchées sont bien aussi les mêmes chez les deux sexes avec supériorité des femmes âgées de [60 à 64] et de [80 à 84].

#### 5.1.4 Répartition des troubles en fonction de fréquence :



**Figure 36 . Répartition des troubles en fonction de fréquence.**

- **Commentaire :**

On constate la manifestation des plusieurs troubles comportementaux et psychiatriques notamment les troubles de sommeil, les hallucinations, l'anxiété et l'agressivité.

### 5.1.5 Répartition des troubles selon le sexe :

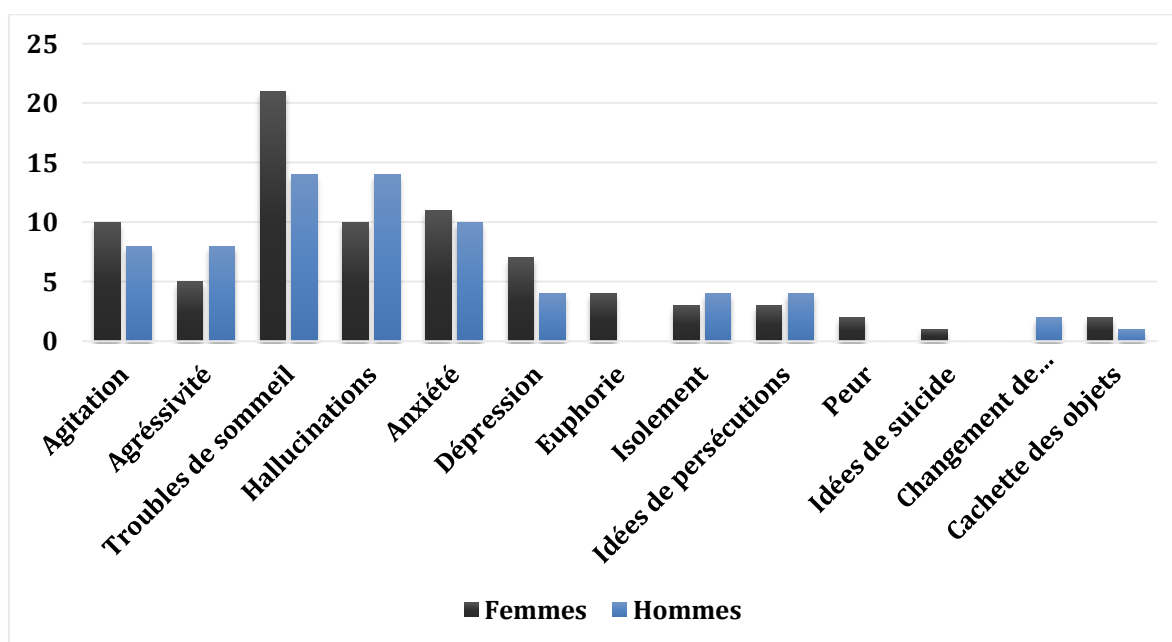


Figure 37. Répartition des troubles selon le sexe.

- **Commentaire :**

Pour les femmes, elles souffrent plus des troubles de sommeil tandis que les hommes souffrent plus des hallucinations. On constate l'apparition d'euphorie chez les femmes.

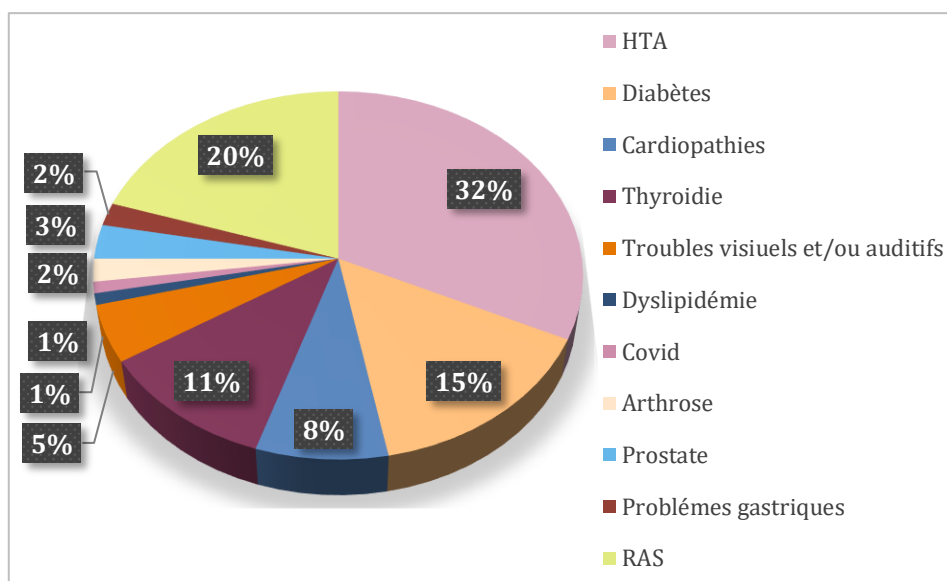
### 5.1.6 Répartition des patients selon les antécédents:

- **Selon les antécédents personnels :**

Antécédent	Nb de patients
HTA	32
Diabète	15
Cardiopathies	8
Thyroïde	11
Troubles visuels et/ou auditifs	5
Dyslipidémie	1
Covid	1
Arthrose	2
Prostate	3
Problèmes gastriques	2
RAS	20

Tableau 20. Répartition des patients selon les antécédents personnels.



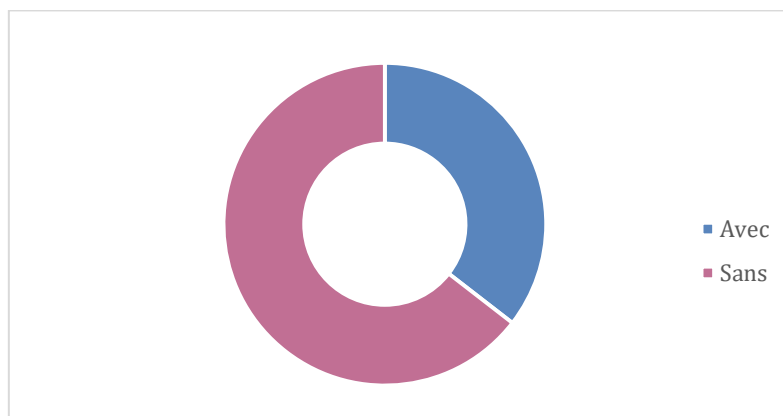


**Figure 38. Répartition des patients selon les antécédents personnels.**

**Commentaire :**

La plupart des patients soit 40% ont déjà subi des problèmes cardiovasculaires, 20% des patients n'ont aucuns antécédents personnels à signaler.

- **Selon les antécédents familiaux :**



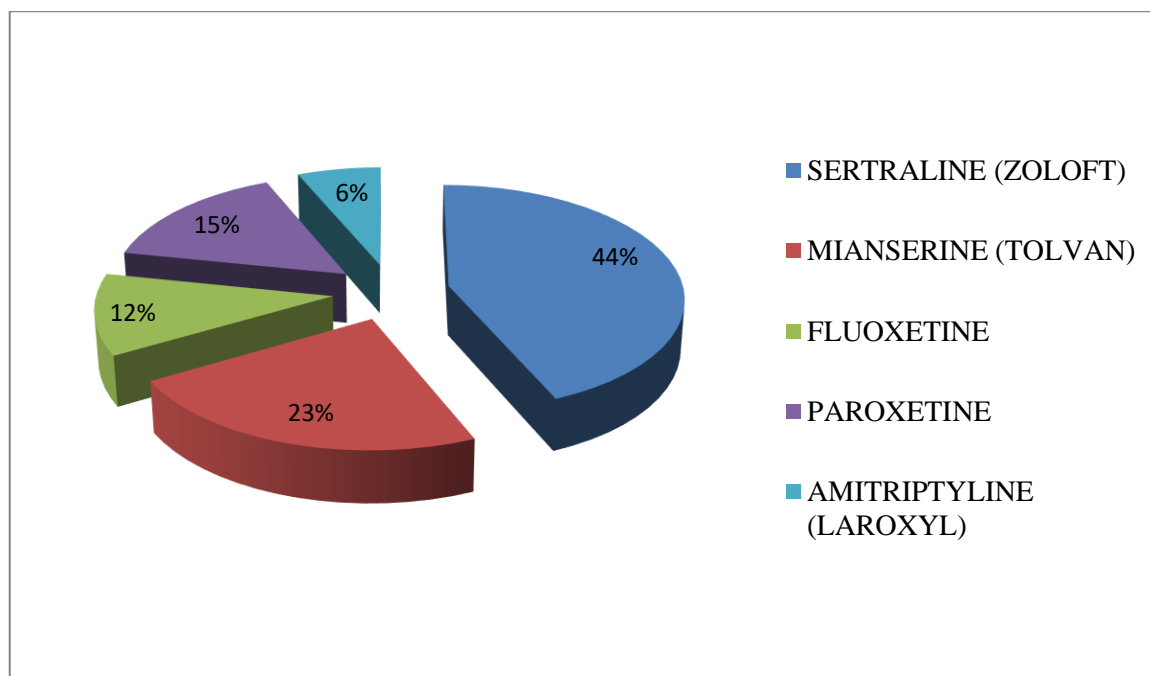
**Figure 39. Répartition des patients selon les antécédents familiaux.**

- **Commentaire**

78% des patients ne présentent aucun antécédent familial alors que seul 22% des patients présentent des antécédents familiaux de la maladie d'Alzheimer.

## 5.2 La Prescription des psychotropes :

### 5.2.1 Les antidépresseurs :



**Figure 40. Les antidépresseurs utilisés dans la prise en charge de maladie d'Alzheimer.**

- **Commentaire :**

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

Les antidépresseurs prescrits étaient, par ordre de fréquence :

- ✓ ZOLOFT (SERTRALINE) pour 44% des patients.
- ✓ TOLVON (MIANSERINE) pour 23 %.
- ✓ PAROXETINE 15 %.
- ✓ FLUOXETINE 12%.
- ✓ LAROXYL (AMITRIPTYLINE) 6%.

## 5.3 Les vitamines utilisées :

Vit E	Vit D	Vit B12	Vit B 9	Magnésium
29	9	16	4	24

Tableau 21. Les vitamines utilisées.

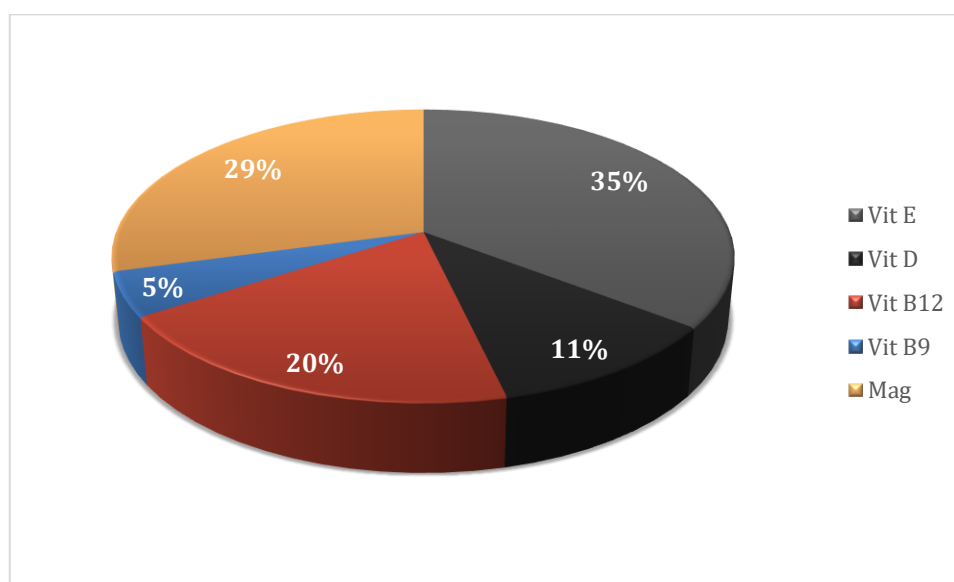


Figure 41. Les vitamines utilisées.

- **Commentaire :**

La vitamine E est largement prescrite par les neurologues

## 6 Analyse et discussion :

### 6.1 Sexe :

Les femmes sont plus exposées à être atteintes par la maladie d'Alzheimer, cela peut être lié à l'augmentation de la masse grasseuse, aux changements hormonaux (ménopause), de fragilité sentimentale et l'espérance de vie.

### 6.2 Age :

L'âge est l'un des principaux facteurs de risque de la survenue de la maladie d'Alzheimer où la quasi-totalité des malades ont plus de 55ans.

### 6.3 Les antécédents :

- **Antécédents personnels**

L'hypertension artérielle non traitée, les cardiopathies et le diabète augmentent les accidents cardiovasculaires (AVC) et la survenue de MA, ce qui est traduit dans notre étude où 60% des patients présentent HTA, cardiopathies et diabète en adition de troubles thyroïdes.

L'hypertension artérielle peut augmenter le risque de développer un trouble neurocognitif, en particulier les troubles cérébrovasculaires

Être victime d'un AVC multiplie par plus de deux le risque de développer un trouble neurocognitif.

- **Antécédents familiaux :**

Jusqu'à maintenant, les chercheurs ont découvert plus de 70 gènes qui pourraient augmenter le risque de développer la maladie d'Alzheimer, la plupart des gènes découverts ne provoquent pas directement la maladie d'Alzheimer, mais ils augmentent notre susceptibilité à la développer au cours de notre vie. On les appelle les gènes de susceptibilité.

Seuls de rares cas de la maladie d'Alzheimer sont héréditaires (ou « familiaux »). Ils représentent moins de 5 % de tous les cas.

La maladie d'Alzheimer dite « familiale » est héréditaire. Si un parent est porteur de l'un ou l'autre des gènes défectueux (PSEN1, PSEN2 ou APP), les enfants ont 50 % de chances d'hériter de la maladie. Si une personne n'hérite pas du gène responsable, elle ne peut pas le transmettre à ses enfants.

#### 6.4 La prise en charge :

- **Psychotropes :**

Un traitement par psychotrope peut être envisagé pour les patients qui ont des troubles de comportements, et c'est le cas de la majorité des sujets étudiés devant la gravité de ces symptômes et l'importance de souffrance pour l'entourage du patient et que les techniques non médicamenteuses sont des fois inefficaces.

On retour de la prise en charge, les molécules les plus prescrites sont :

- ✓ ZOLOFT (SERTRALINE) antidépresseur de type ISRS (44%), la molécule la plus tolérée par les sujets âgés avec moins des effets secondaires et réponse au bout de 3 à 4 semaines, puissant et spécifique inhibiteur des recapture de la sérotonine utilisé dans le traitement des épisodes dépressif majeurs, troubles paniques et anxiété sociale voir les états de stress post-traumatique.
- ✓ TOLVON (MIANSERINE) antidépresseur (23%) utilisé pour ses propriétés à la fois, anxiolytique, sédatrice et régulatrice de sommeil traitant ainsi les symptômes majeurs de la maladie d'Alzheimer.

Il est vrai que ces médicaments se sont avérés efficaces pour traiter certains troubles du comportement, mais il ne faut pas négliger que ces médicaments peuvent constituer une menace pour la vie du patient, d'autant plus que la plupart des patients sont âgés et souffrent de nombreuses maladies chroniques . Par conséquent, la prudence s'impose et les interactions médicamenteuses doivent être évitées.

- **Vitamines :**

- ✓ Vitamine E (35%) : La vitamine E est réputée pour son action antioxydante qui protège les cellules des radicaux libres . Selon une étude américaine, une dose de 2000 UI/j d'alpha tocophérol était efficace pour ralentir le déclin fonctionnel de la MA légère à modérée et était également efficace pour réduire le temps passé par le soignant à aider les patients. [172]
- ✓ Magnésium (29%) : Le magnésium participe aux mécanismes biochimiques des propriétés neuronales et des fonctions synaptiques, impliquées dans la physiopathologie des maladies neurodégénératives.

Il a été démontré que le magnésium module le trafic et le traitement de l'APP, et son niveau a diminué chez les patients atteints de MA. Les données cliniques et expérimentales impliquent un rôle du Mg dans la pathogenèse de la MA. Compte

tenu de la prévalence de l'insuffisance en magnésium dans la population générale , la supplémentation en magnésium pourrait constituer une nouvelle cible pharmacologique potentielle pour le traitement de la MA via son action sur le traitement de l'APP.[173]

- ✓ Vitamine D : Consommer plus de 800 UI de vitamine D par jour permet de diviser le risque de maladie d'Alzheimer par 5 après 7 ans . Cet effet est confirmé par les essais interventionnels qui rapportent une amélioration de la performance cognitive suite à la supplémentation vitaminique D, et ce en population âgée généralemais aussi chez les patients présentant déjà des symptômes de maladie d'Alzheimer.

À titre d'exemple, la vitamine D majore l'efficacité de la mémantine, un traitement anti-déméntiel symptomatique, avec un gain de 4 points au score du Mini-Mental State Examination (MMSE) dans une étude chez des malades atteints d'Alzheimer traités pendant 6 mois . Les études observationnelles ont montré une association entre apports alimentaires insuffisants en vitamine D et troubles cognitifs, notamment un risque accru de maladie d'Alzheimer. [174]

## Partie 02 : Cas clinique

### 7 Cas clinique 1 :

Mme B. Bahdja patiente âgée de 75 ans, mariée et mère de 4 enfants vivants, née à Bouira et demeure à Alger, analphabète.

Les antécédents personnels :

- ✓ Diabétique depuis 2 ans.
- ✓ HTA depuis 6 ans.

Le début des troubles mnésiques remonte depuis 2 ans mais suite à une dégradation d'état générale, elle a été présentée par sa fille au service de neurologie au CHU FRANTZ FANON à BLIDA le 11/12/2022.

La patiente présente le tableau clinique suivant :

- ✓ Troubles de compréhension
- ✓ Troubles de mémoire à court terme
- ✓ Troubles de langage (apraxie)
- ✓ Troubles mnésiques
- ✓ Discours incohérent parfois
- ✓ Hallucinations visuelles et auditives
- ✓ Agnosie des visages familiers
- ✓ Euphorie
- ✓ Troubles du sommeil
- ✓ Agressivité verbale et physique
- ✓ Instabilité posturale
- ✓ Perte d'autonomie
- ✓ Patiente phobique
- ✓ Cache des objets
- ✓ Confondre entre les activités quotidiennes (ex : laver la vaisselle au toilettes).

7.1 Examens neuropsychologiques :

- ✓ MMSE : 7/30.
- ✓ IADL : 3/4.

7.2 Diagnostique :

- Maladie d'Alzheimer à stade avancé.

7.3 Bilan biologique demandé :

- ✓ Vitamine D
- ✓ Vitamine B12
- ✓ Hémostase

7.4 Conduite à tenir :

- ✓ ZOLOFT gélules 50 mg (SERTRALINE)
  - 1cp à 10H : 00.
- ✓ LARGACTIL 4% (CHLORPROMAZINE)
  - 5 gouttes 3 fois par jour.
- ✓ MEMANTINE comprimé 20mg
  - 1cp à 10H : 00.
- ✓ TOLVON comprimé 30mg (MIANSERINE)
  - 1cp à 19H : 00.

7.5 Discussion :

- ✓ Sertraline :

Puissant inhibiteur sélectifs de la recapture de Sérotonine (ISRS) sur les récepteurs 5-HT et n'as aucune affinité pour les récepteurs cholinergiques (muscariniques), dopaminergiques, sérotoninergiques, adrénergiques, histaminergiques ou GABAergiques .

Il n'a aucun risque d'abus .

Il utilisé Initialement 50 mg par jour ; Augmenter à intervalles d'une semaine si nécessaire ; Maximum 200 mg par jour ; Diluer le concentré oral immédiatement avant de le prendre dans de l'eau, de soda au gingembre, de soda au citron, de jus de citron ou de jus d'orange.

- ✓ Miansérine :

Antidépresseur qui possède une action sédatrice et anxiolytique et effet régulateur du sommeil.



✓ Mémantine :

Antagoniste de récepteurs NMDA.

Initialement 5 mg une fois par jour ; titrer chaque semaine par incréments de 5 mg/jour

✓ Chlorpromazine :

Antipsychotique antidopaminergique avec activité Anticholinestérasique.

### **Interaction médicamenteuse :**

#### Largactil avec Miansérine :

A prendre en compte l'utilisation concomitante de Largactil et Miansérine qui sont les deux sédatifs qui peut induire une majoration de dépression centrale avec altération de vigilance, cependant , la prise des boissons ou médicaments contenant de l'alcool est à contre-indiquée pour éviter la majoration d'effet sédatif par l'alcool .

#### Largactil avec Sertraline :

Association déconseillée car médicaments abaissant le seuil épileptogène ce qui donne un risque accru de convulsion.

### **Investigation :**

➤ Selon la revue médicale suisse , et suite d'un article publié en Janvier 2009 sur le site mensuel *The Lancet Neurology* ; la prescription sur des longues durées des antipsychotiques y compris Largactil peut diminuer l'espérance de vie des patients atteints d'Alzheimer

Par la suite , une meilleure prise en charge psychosociale et des soins palliatifs par des personnels qualifiés peuvent aider à améliorer les symptômes nécessitant l'usage des antipsychotiques et donc utilisation moindre de des derniers.

Et d'une façon générale et selon la dernière recommandation publiée par Vidal le 27/04/2023 ; la sensibilité des sujets âgés plus de 65 ans aux effets indésirables de Largactil impose la diminution de dose initiale avec augmentation progressive de posologie en fonction de tolérance de patient.

➤ Bien que nous savons que l'utilisation de Largactil soit pour corriger les grandes épisodes d'agitation et agressivité , il ne faut pas être administré d'une manière prolongée mais pour une courte durée qui ne dépasse pas 6 semaines

➤ Memantine sert à bloquer les récepteurs NMDA et donc sa protection contre une l'excitotoxicité , il est l'un des 4 médicaments approuvés comme traitement symptomatique des troubles de cognition

#### 7.6 Évolution :

La patiente est toujours suivie au niveau de service de neurologie.

#### **LE 15/12/2022 :**

✓ Supplémentation en vitamine D

01 ampoule chaque 15 jours

✓ Orientation vers le diabétologue

#### **Discussion**

Vitamine D est une hormone neurostéroïde indispensable pour le bon fonctionnement neurophysiologique avec une action neuroprotectrice anti-inflammatoire et anti-oxydante où Il est établi que les faibles niveaux de la vitamine D contribuent au risque de déclin cognitif et de démence chez la personne âgée , la vitamine D améliore l'efficacité de la mémantine en termes de protection neuronale et de prévention du trouble cognitif au cours de la maladie d'Alzheimer.

#### **LE 21/12/2022 :**

✓ Vitamine D

○ 01 ampoule chaque 15 jours puis une ampoule chaque 3 semaines.

#### **LE 29/03/2023 :**

✓ La patiente est consciente et coopérante, présente ce jour-là un état stationnaire avec agitation à la maison parfois.

#### **LE 31/03/2023 :**

✓ Orientation vers le psychiatre.

**LE 02/04/2023 :**

Vue par le psychiatre ce jour, l'examen mental décrit, une patiente agitée, agressive, qui présente des hallucinations de type visuelles et auditives. Le psychiatre décide de l'hospitaliser avec l'accord de ces proches et a prescrit à l'admission.

- ✓ HALDOL goutte :
  - 15 gouttes 3/j
- ✓ ZOLOFT gélules 50 mg (SERTRALINE) :
  - 1cp à 10H : 00.
- ✓ LARGACTIL 4% (CHLORPROMAZINE) :
  - 10 gouttes 3/jour.
- ✓ MEMANTINE comprimé 20mg :
  - 1cp à 10H : 00.
  
- ✓ TOLVON comprimé 30mg (MIANSERINE) :
  - 1cp à 19H : 00.

La patiente est maintenue pendant une durée de 20 jours jusqu'à amendement des symptômes.

Après stabilisation de ses symptômes, la patiente est sortie du service avec des rdv approchés en psychiatrie et en neurologie. Elle est sortie.

**Discussion :**

- Une augmentation importante de posologie de Largactil
- La supplémentation d'un autre antipsychotique HALDOL : psycholeptique puissant antagoniste central des récepteurs dopaminergiques D2

L'utilisation de Haldol va interférer de même façon que Largactil avec Zoloft

Une association de deux antipsychotiques aggrave le fonctionnement cognitif et augmente le risque de mortalité avec des effets secondaires cardiovasculaires importants (troubles de rythme ventriculaire notamment torsades de points ) surtout en tenant compte qu'on a déjà une patiente hypertendue .

Donc on a une stabilisation d'état d'agitation et d'agressivité avec une dégradation cognitive

Un meilleur alternatif pour traiter l'agitation, l'agressivité et même les hallucinations ,dans ce cas-là, peut être les neuroleptiques atypiques : Risperidone, Olanzapine, à des faibles concentrations .

# **CONCLUSION**

# Conclusion

Actuellement, Les médicaments approuvés pour lutter contre la maladie d'Alzheimer servent à ralentir le développement de maladie temporairement mais ils ne la guérissent pas, ce qui obligent les patients atteints à s'adapter à vivre avec la maladie mais au moins avec un traitement symptomatique des troubles associés, ce qui correspond à l'utilisation des psychotropes tout en permettant d'atténuer les troubles psychiatriques et comportementaux associés.

Dans notre étude, on a abordé les différentes classes thérapeutiques des psychotropes utilisées par les médecins spécialistes (neurologues et psychiatres), on a conclu par trouver la molécule de Sertraline appartenant aux antidépresseurs d'inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), la molécule la plus utilisée en cas des épisodes dépressifs chez les malades d'Alzheimer. Parallèlement, on a trouvé la molécule la plus utilisée pour contrôler les patients agressifs et agités et qui peuvent présenter des délires et des activités hallucinatoires : la Chlorpromazine de classe des antipsychotiques typiques de première génération mais avec des doses bien ajustées et pour une courte durée . Ces résultats ont été en harmonie avec la littérature des autorités sanitaires mondiales .

Il est primordial de associer la thérapie pharmacologique avec une thérapie non pharmacologique, afin de réduire la fréquence et intensité des troubles psycho-comportementaux : orthophonie, kinésithérapie, aromathérapie, ergothérapie, musicothérapie, stimulation cognitive .....

En conclusion la prise en charge de maladie d'Alzheimer nécessite une approche globale dont les psychotropes jouent un rôle crucial mais ils doivent être utilisés d'une manière prudente et minutieuse, en tenant compte des chutes probables et les effets indésirables qui peuvent aggraver la maladie.

# **LES REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques :

- [1] Athar, T., Al Balushi, K. et Khan, SA (2021). Progrès récents sur le développement de médicaments et agents thérapeutiques émergents pour la maladie d'Alzheimer. *Rapports de biologie moléculaire* , 48 (7), 5629–5645. <https://doi.org/10.1007/s11033-021-06512-9>
- [2] Liu, N., Yuan, Z., & Tang, Q. (2022). Improving Alzheimer's Disease Detection for Speech Based on Feature Purification Network. *Frontiers in public health*, 9, 835960. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.835960>
- [3] Dubois, B., & Michon, A. (2015). *Démences*. Doin-John Libbey Eurotext.
- [4] Selmès, J. (2005). *La maladie d'Alzheimer: comportement & humeur*. John Libbey Eurotext.
- [5] Livre\_vert\_-alzheimer\_2006.pdf. (s. d.). Consulté 11 juillet 2023, à l'adresse [https://www.op17.fr/wp-content/uploads/2012/04/livre\\_vert\\_-alzheimer\\_2006.pdf](https://www.op17.fr/wp-content/uploads/2012/04/livre_vert_-alzheimer_2006.pdf)  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
- [6] Zafeiris, D., Rutella, S. et Ball, GR (2018). Un pipeline intégré de réseau de neurones artificiels pour la découverte de biomarqueurs utilisant la maladie d'Alzheimer comme étude de cas. *Journal de biotechnologie computationnelle et structurale* , 16 , 77-87.
- [7] Gauvreau, D., & Gendron, M. (1994). *Questions/réponses sur la maladie d'Alzheimer : guide à l'usage de la famille et des proches* . Le jour.
- [8] En ligne Todayan, N. (2016). Professeur Alois Alzheimer (1864-1915) : n'oublions pas. *Tourillon des neurosciences cliniques* , 31 , 47-55.
- [9] Maurer, K., Volk, S. et Gerbaldo, H. (1997). Auguste D et la maladie d'Alzheimer. *La lancette* , 349 (9064), 1546-1549.
- [10] Zuin, F. (2011). *Alzheimer: Comprendre cette maladie pour mieux l'accompagner*. Fernand Lanore.
- [11] Ramirez-Bermudez, J. (2012). La maladie d'Alzheimer : notes critiques sur l'histoire d'un concept médical. *Archives de la recherche médicale* , 43 (8), 595-599.



- [12] La maladie d'Alzheimer pour les nuls / Jacques Selmès, Christian Derouesné. - Paris : First Editions, 2009.
- [13] Jellinger KA (2020). Neuropathologie du continuum Alzheimer : une mise à jour. *Neuropathologie libre*, 1, 1-32. <https://doi.org/10.17879/freeneuropathology-2020-3050>
- [14] Girotra, P., Behl, T., Sehgal, A., Singh, S., & Bungau, S. (2022). Investigation of the molecular role of brain-derived neurotrophic factor in Alzheimer's disease. *Journal of Molecular Neuroscience*, 72(2), 173-186.
- [15] Définition et chiffres de la maladie d'alzheimer [Internet]. Cité le 11 juillet 2023 Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Disponible sur: <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/definition-et-chiffres/>
- [16] Maladie d'alzheimer : les chiffres clés [Internet]. Cité le 11 juillet 2023 Fondation Alzheimer. Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/fondation-alzheimer/>
- [17] Alzheimer's Disease Facts and Figures [Internet]. Cité le 11 juillet 2023 Alzheimer's Association. Disponible sur : <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/facts-figures>
- [18] Alzheimer en chiffres [Internet]. Cité le 11 juillet 2023 Fondation Médéric Alzheimer. Disponible sur : <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/alzheimer-en-chiffres>
- [19] Amalou, S. (2018). Données Epidémiologiques De La Maladie D'Alzheimer Dans La Région De Blida, Difficultés Diagnostiques Et Propositions Pour Améliorer La Qualité De La Prise En Charge (Thèse de doctorat).
- [20] Touchon, J., & Portet, F. (2002). *La maladie d'Alzheimer*. Masson.
- [21] Tiwari, S., Atluri, V., Kaushik, A., Yndart, A., & Nair, M. (2019). Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International journal of nanomedicine*, 14, 5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S20049>
- [22] Delacourte, A., Campion, D., & Davous, P. (2007). Maladie d'Alzheimer. *EMC Neurolog*, 3, 1-26.
- [23] Coronel, R., Palmer, C., Bernabeu-Zornoza, A., Monteagudo, M., Rosca, A., Zambrano, A., & Liste, I. (2019). Physiological effects of amyloid precursor protein and its derivatives

on neural stem cell biology and signaling pathways involved. *Neural regeneration research*, 14(10), 1661–1671. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.257511>

[24] Chen, G. F., Xu, T. H., Yan, Y., Zhou, Y. R., Jiang, Y., Melcher, K., & Xu, H. E. (2017). Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta pharmacologica Sinica*, 38(9), 1205–1235. <https://doi.org/10.1038/aps.2017.28>

[25] Murphy, M. P., & LeVine, H., 3rd (2010). Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 19(1), 311–323. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1221>

[26] De-Paula, V. J., Radanovic, M., Diniz, B. S., & Forlenza, O. V. (2012). Alzheimer's disease. *Subcell Biochem*, 65, 329-352. doi:10.1007/978-94-007-5416-4\_14

[27] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991; 82: 239-259.

[28] Swarbrick, S., Wragg, N., Ghosh, S., & Stolzing, A. (2019). Systematic Review of miRNA as Biomarkers in Alzheimer's Disease. *Molecular neurobiology*, 56(9), 6156–6167. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-1500-y>

[29] Thal, D. R., Rüb, U., Orantes, M. & Braak, H. Phases of A beta-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology* 58, 1791–1800 (2002).

[30] Thal, DR, Beach, TG, Zanette, M., Lilja, J., Heurling, K., Chakrabarty, A., ... & Smith, AP (2018). L'estimation de la distribution amyloïde par la TEP au [18 F] flutémétamol prédit la phase neuropathologique du dépôt de la protéine  $\beta$  amyloïde. *Acta neuropathologica* , 136 , 557-567.

[31] Nizynski, B., Dzwolak, W., & Nieznanski, K. (2017). Amyloidogenesis of Tau protein. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 26(11), 2126–2150. <https://doi.org/10.1002/pro.3275>

[32] Brunello, C. A., Merezko, M., Uronen, R. L., & Huttunen, H. J. (2020). Mechanisms of secretion and spreading of pathological tau protein. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*, 77(9), 1721–1744. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03349-1>

- [33] Šimić, G., Babić Leko, M., Wray, S., Harrington, C., Delalle, I., Jovanov-Milošević, N., Bažadona, D., Buée, L., de Silva, R., Di Giovanni, G., Wischik, C., & Hof, P. R. (2016). Tau Protein Hyperphosphorylation and Aggregation in Alzheimer's Disease and Other Tauopathies, and Possible Neuroprotective Strategies. *Biomolecules*, *6*(1), 6. <https://doi.org/10.3390/biom6010006>
- [34] Noble, W., Hanger, D. P., Miller, C. C., & Lovestone, S. (2013). The importance of tau phosphorylation for neurodegenerative diseases. *Frontiers in neurology*, *4*, 83. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00083>
- [35] Alavi Naini, S. M., & Soussi-Yanicostas, N. (2015). Tau Hyperphosphorylation and Oxidative Stress, a Critical Vicious Circle in Neurodegenerative Tauopathies?. *Oxidative medicine and cellular longevity*, *2015*, 151979. <https://doi.org/10.1155/2015/151979>
- [36] Goedert, M., & Spillantini, M. G. (2011). Pathogenesis of the tauopathies. *Journal of molecular neuroscience : MN*, *45*(3), 425–431. <https://doi.org/10.1007/s12031-011-9593-4>
- [37] Cowan, C. M., & Mudher, A. (2013). Are tau aggregates toxic or protective in tauopathies?. *Frontiers in neurology*, *4*, 114. <https://doi.org/10.3389/fneur.2013.00114>
- [38] Friedhoff, P., von Bergen, M., Mandelkow, E. M., Davies, P., & Mandelkow, E. (1998). A nucleated assembly mechanism of Alzheimer paired helical filaments. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(26), 15712–15717. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.26.15712>
- [39] Trejo-Lopez, J. A., Yachnis, A. T., & Prokop, S. (2022). Neuropathology of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, *19*(1), 173–185. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01146-y>
- [40] Delacourte, A., David, J. P., Sergeant, N., Buée, L., Watez, A., Vermersch, P., ... Di Menza, C. (1999). The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, *52*(6), 1158–1165.
- [41] Villemagne, V. L., Fodero-Tavoletti, M. T., Masters, C. L., & Rowe, C. C. (2015). Tau imaging: early progress and future directions. *The Lancet. Neurology*, *14*(1), 114–124. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70252-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70252-2)

- [42] DeTure, M. A., & Dickson, D. W. (2019). The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease. *Molecular neurodegeneration*, 14(1), 32. <https://doi.org/10.1186/s13024-019-0333-5>
- [43] Gireud-Goss, M., Mack, A. F., McCullough, L. D., & Urayama, A. (2021). Cerebral Amyloid Angiopathy and Blood-Brain Barrier Dysfunction. *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry*, 27(6), 668–684. <https://doi.org/10.1177/1073858420954811>
- [44] Rajpoot, J., Crooks, E. J., Irizarry, B. A., Amundson, A., Van Nostrand, W. E., & Smith, S. O. (2022). Insights into Cerebral Amyloid Angiopathy Type 1 and Type 2 from Comparisons of the Fibrillar Assembly and Stability of the A $\beta$ 40-Iowa and A $\beta$ 40-Dutch Peptides. *Biochemistry*, 61(12), 1181–1198. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00781>
- [45] Charidimou, A., Boulouis, G., Gurol, M. E., Ayata, C., Bacskai, B. J., Frosch, M. P., Viswanathan, A., & Greenberg, S. M. (2017). Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy. *Brain : a journal of neurology*, 140(7), 1829–1850. <https://doi.org/10.1093/brain/awx047>
- [46] Ozben, T., & Ozben, S. (2019). Neuro-inflammation and anti-inflammatory treatment options for Alzheimer's disease. *Clin Biochem*, 72, 87-89. doi:10.1016/j.clinbiochem.2019.04.001
- [47] Ju, Y., & Tam, K. Y. (2022). Pathological mechanisms and therapeutic strategies for Alzheimer's disease. *Neural regeneration research*, 17(3), 543–549. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.320970>
- [48] Stanciu, GD, Luca, A., Rusu, RN, Bild, V., Beschea Chiriac, SI, Solcan, C., ... & Ababei, DC (2019). Pharmacothérapie de la maladie d'Alzheimer en relation avec l'implication du système cholinergique. *Biomolécules* , 10 (1), 40.
- [49] Bekdash R. A. (2021). The Cholinergic System, the Adrenergic System and the Neuropathology of Alzheimer's Disease. *International journal of molecular sciences*, 22(3), 1273. <https://doi.org/10.3390/ijms22031273>

- [50] Laursen, B., Mørk, A., Plath, N., Kristiansen, U., & Bastlund, J. F. (2013). Cholinergic degeneration is associated with increased plaque deposition and cognitive impairment in APP<sup>swe</sup>/PS1<sup>dE9</sup> mice. *Behavioural brain research*, 240, 146–152. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2012.11.012>
- [51] Breijyeh, Z., & Karaman, R. (2020). Comprehensive Review on Alzheimer's Disease: Causes and Treatment. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(24), 5789. <https://doi.org/10.3390/molecules25245789>
- [52] A Armstrong R. (2019). Risk factors for Alzheimer's disease. *Folia neuropathologica*, 57(2), 87–105. <https://doi.org/10.5114/fn.2019.85929>
- [53] Guerreiro, R., & Bras, J. (2015). The age factor in Alzheimer's disease. *Genome medicine*, 7, 106. <https://doi.org/10.1186/s13073-015-0232-5>
- [54] Riedel, B. C., Thompson, P. M., & Brinton, R. D. (2016). Age, APOE and sex: Triad of risk of Alzheimer's disease. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 160, 134–147. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2016.03.012>
- [55] Giri, M., Zhang, M., & Lü, Y. (2016). Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clinical interventions in aging*, 11, 665–681. <https://doi.org/10.2147/CIA.S105769>
- [56] Van Cauwenberghe, C., Van Broeckhoven, C., & Sleegers, K. (2016). The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*, 18(5), 421–430. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.117>
- [57] Tcw, J., & Goate, A. M. (2017). Genetics of  $\beta$ -Amyloid Precursor Protein in Alzheimer's Disease. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 7(6), a024539. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a024539>
- [58] Li, N. M., Liu, K. F., Qiu, Y. J., Zhang, H. H., Nakanishi, H., & Qing, H. (2019). Mutations of beta-amyloid precursor protein alter the consequence of Alzheimer's disease pathogenesis. *Neural regeneration research*, 14(4), 658–665. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.247469>
- [59] <https://www.alzforum.org/mutations> [Internet] Cité le 12 juillet 2023.

- [60] Silva, M. V. F., Loures, C. M. G., Alves, L. C. V., de Souza, L. C., Borges, K. B. G., & Carvalho, M. D. G. (2019). Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. *Journal of biomedical science*, 26(1), 33. <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0524-y>
- [61] Liu, C. C., Liu, C. C., Kanekiyo, T., Xu, H., & Bu, G. (2013). Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature reviews. Neurology*, 9(2), 106–118. <https://doi.org/10.1038/nrneuro.2012.263>
- [62] Karch, C. M., & Goate, A. M. (2015). Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. *Biological psychiatry*, 77(1), 43–51. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.05.006>
- [63] Scheyer, O., Rahman, A., Hristov, H., Berkowitz, C., Isaacson, R. S., Diaz Brinton, R., & Mosconi, L. (2018). Female Sex and Alzheimer's Risk: The Menopause Connection. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 5(4), 225–230. <https://doi.org/10.14283/jpad.2018.34>
- [64] Wainaina, M. N., Chen, Z., & Zhong, C. (2014). Environmental factors in the development and progression of late-onset Alzheimer's disease. *Neuroscience bulletin*, 30(2), 253–270. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1425-9>
- [65] Grant, W. B., Campbell, A., Itzhaki, R. F., & Savory, J. (2002). The significance of environmental factors in the etiology of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 4(3), 179–189. <https://doi.org/10.3233/jad-2002-4308>
- [66] Moulton, P. V., & Yang, W. (2012). Air pollution, oxidative stress, and Alzheimer's disease. *Journal of environmental and public health*, 2012, 472751. <https://doi.org/10.1155/2012/472751>
- [67] Adlard, P. A., & Bush, A. I. (2006). Metals and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 10(2-3), 145–163. <https://doi.org/10.3233/jad-2006-102-303>
- [68] Colomina, M. T., & Peris-Sampedro, F. (2017). Aluminum and Alzheimer's Disease. *Advances in neurobiology*, 18, 183–197. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2\\_9](https://doi.org/10.1007/978-3-319-60189-2_9)

- [69] Huat, T. J., Camats-Perna, J., Newcombe, E. A., Valmas, N., Kitazawa, M., & Medeiros, R. (2019). Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. *Journal of molecular biology*, 431(9), 1843–1868. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2019.01.018>
- [70] Hu, N., Yu, J. T., Tan, L., Wang, Y. L., Sun, L., & Tan, L. (2013). Nutrition and the risk of Alzheimer's disease. *BioMed research international*, 2013, 524820. <https://doi.org/10.1155/2013/524820>
- [71] Abate, G., Marziano, M., Rungratanawanich, W., Memo, M., & Uberti, D. (2017). Nutrition and AGE-ing: Focusing on Alzheimer's Disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 7039816. <https://doi.org/10.1155/2017/7039816>
- [72] Koyama, A., Hashimoto, M., Tanaka, H., Fujise, N., Matsushita, M., Miyagawa, Y., Hatada, Y., Fukuhara, R., Hasegawa, N., Todani, S., Matsukuma, K., Kawano, M., & Ikeda, M. (2016). Malnutrition in Alzheimer's Disease, Dementia with Lewy Bodies, and Frontotemporal Lobar Degeneration: Comparison Using Serum Albumin, Total Protein, and Hemoglobin Level. *PloS one*, 11(6), e0157053. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157053>
- [73] Sochocka, M., Zwolińska, K., & Leszek, J. (2017). The Infectious Etiology of Alzheimer's Disease. *Current neuropharmacology*, 15(7), 996–1009. <https://doi.org/10.2174/1570159X15666170313122937>
- [74] Stampfer M. J. (2006). Cardiovascular disease and Alzheimer's disease: common links. *Journal of internal medicine*, 260(3), 211–223. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2006.01687.x>
- [75] Santos, C. Y., Snyder, P. J., Wu, W. C., Zhang, M., Echeverria, A., & Alber, J. (2017). Pathophysiologic relationship between Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and cardiovascular risk: A review and synthesis. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)*, 7, 69–87. <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2017.01.005>
- [76] de Bruijn, R. F., & Ikram, M. A. (2014). Cardiovascular risk factors and future risk of Alzheimer's disease. *BMC medicine*, 12, 130. <https://doi.org/10.1186/s12916-014-0130-5>

- [77] Cheng, G., Huang, C., Deng, H., & Wang, H. (2012). Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Internal medicine journal*, 42(5), 484–491. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02758.x>
- [78] Soreya, B., & Samira, M. M. Facteurs de risque et facteurs protecteurs des démences.
- [79] Jayaraman, A., & Pike, C. J. (2014). Alzheimer's disease and type 2 diabetes: multiple mechanisms contribute to interactions. *Current diabetes reports*, 14(4), 476. <https://doi.org/10.1007/s11892-014-0476-2>
- [80] Proserpio, P., Arnaldi, D., Nobili, F., & Nobili, L. (2018). Integrating Sleep and Alzheimer's Disease Pathophysiology: Hints for Sleep Disorders Management. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 63(3), 871–886. <https://doi.org/10.3233/JAD-180041>
- [81] Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011). Depression and risk of developing dementia. *Nature reviews. Neurology*, 7(6), 323–331. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
- [82] Håkansson, K., Rovio, S., Helkala, E. L., Vilska, A. R., Winblad, B., Soininen, H., Nissinen, A., Mohammed, A. H., & Kivipelto, M. (2009). Association between mid-life marital status and cognitive function in later life: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 339, b2462. <https://doi.org/10.1136/bmj.b2462>
- [83] Durazzo, T. C., Mattsson, N., Weiner, M. W., & Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (2014). Smoking and increased Alzheimer's disease risk: a review of potential mechanisms. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association*, 10(3 Suppl), S122–S145. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2014.04.009>
- [84] Heneka, M. T., Golenbock, D. T., & Latz, E. (2015). Innate immunity in Alzheimer's disease. *Nature immunology*, 16(3), 229–236. <https://doi.org/10.1038/ni.3102>
- [85] Scarmeas, N., Levy, G., Tang, M. X., Manly, J., & Stern, Y. (2001). Influence of leisure activity on the incidence of Alzheimer's disease. *Neurology*, 57(12), 2236–2242. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.12.2236>
- [86] Crowe, M., Andel, R., Pedersen, N. L., Johansson, B., & Gatz, M. (2003). Does participation in leisure activities lead to reduced risk of Alzheimer's disease? A prospective study of Swedish twins. *The journals of gerontology. Series B, Psychological sciences and social sciences*, 58(5), P249–P255. <https://doi.org/10.1093/geronb/58.5.p249>



- [87] Fabrigoule, C., Letenneur, L., Dartigues, JF., et al. (1995). Social and leisure activities and risk of dementia: a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*, 43,485-90.
- [88] Fritsch, T., Smyth, K. A., Debanne, S. M., Petot, G. J., & Friedland, R. P. (2005). Participation in novelty-seeking leisure activities and Alzheimer's disease. *Journal of geriatric psychiatry and neurology*, 18(3), 134–141. <https://doi.org/10.1177/0891988705277537>
- [89] Lindstrom, H. A., Fritsch, T., Petot, G., Smyth, K. A., Chen, C. H., Debanne, S. M., Lerner, A. J., & Friedland, R. P. (2005). The relationships between television viewing in midlife and the development of Alzheimer's disease in a case-control study. *Brain and cognition*, 58(2), 157–165. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2004.09.020>
- [90] Larson, E. B., Wang, L., Bowen, J. D., McCormick, W. C., Teri, L., Crane, P., & Kukull, W. (2006). Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Annals of internal medicine*, 144(2), 73–81. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004>
- [91] Rovio, S., Kåreholt, I., Helkala, E. L., Viitonen, M., Winblad, B., Tuomilehto, J., Soininen, H., Nissinen, A., & Kivipelto, M. (2005). Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *The Lancet. Neurology*, 4(11), 705–711. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(05\)70198-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(05)70198-8)
- [92] Agüera Sánchez, M. Á., Barbancho Ma, M. Á., & García-Casares, N. (2020). Efecto del ejercicio físico en la enfermedad de Alzheimer. Una revisión sistemática [Effect of physical exercise on Alzheimer's disease. A systematic review]. *Atencion primaria*, 52(5), 307–318. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.09.010>
- [93] de Wilde, M. C., Vellas, B., Girault, E., Yavuz, A. C., & Sijben, J. W. (2017). Lower brain and blood nutrient status in Alzheimer's disease: Results from meta-analyses. *Alzheimer's & dementia (New York, N. Y.)*, 3(3), 416–431. <https://doi.org/10.1016/j.trci.2017.06.002>
- [94] Scarmeas, N., Stern, Y., Mayeux, R., Manly, J. J., Schupf, N., & Luchsinger, J. A. (2009). Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 66(2), 216–225. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2008.536>

[95] Tran, T. M., Boye, M., Mejias, S., & Grabar, N. (2019). Contribution de l'analyse de corpus d'échanges conversationnels à la compréhension des troubles de la communication verbale dans la maladie d'Alzheimer. *Corpus*, (19).

[96] Amieva, H., Andrieu, S., Berr, C., Buée, L., Checler, F., Clément, S., ... & Robert, P. (2007). *Maladie d'Alzheimer: enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux* (Doctoral dissertation, Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM)).

[97] Derouesné, C., & Lacomblez, L. (2007). Sémiologie des troubles de la mémoire. *EMC Psychiatrie*, 37-115.

[98] Bourin, M. (2015). Comment diagnostiquer une maladie d'Alzheimer?. *Psychiatrie Sciences humaines Neurosciences*, 13(1), 43-50.

[99] Barkat-Defradas, M., Martin, S., Duarte, L. R., & Brouillet, D. (2008). Les troubles de la parole dans la maladie d'Alzheimer. *27e journée des JEP*.

[100] Rigaud, A. S., & Forette, F. (2002). Maladie d'Alzheimer: vision d'ensemble, aspects cliniques, facteurs de risque et prévention. *médecine/sciences*, 18(6-7), 689-696.

[101] Les symptômes de la maladie d'Alzheimer [Internet]. Cité le 13 juillet 2023 VIDAL®

Disponible sur : <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/maladie-alzheimer/symptomes.html>

[102] Sgaramella, T. M., Borgo, F., Mondini, S., Pasini, M., Toso, V., & Semenza, C. (2001). Executive deficits appearing in the initial stage of Alzheimer's disease. *Brain and cognition*, 46(1-2), 264–268. [https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(01\)80080-4](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(01)80080-4)

[103] Bherer, L., Belleville, S., & Hudon, C. (2004). Le déclin des fonctions exécutives au cours du vieillissement normal, dans la maladie d'Alzheimer et dans la démence frontotemporale. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 2(3), 181-189.

[104] Gérer les troubles du comportement liés à Alzheimer [Internet]. [Cité le 13 juillet 2023] Fondation Vaincre Alzheimer. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/avoir-un-proche-malade/gerer-les-troubles/>

- [105] Les 7 stades de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [Cité le 1 juillet 2023] Alzheimer's Association Disponible sur : <https://www.alz.org/fr/demence-alzheimer-france.asp>
- [106] Reisberg, B., Ferris, S. H., de Leon, M. J., & Crook, T. (1982). The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *The American journal of psychiatry*, 139(9), 1136-1139.
- [107] Limat, S., Dupuis, A., Fagnoni, P., Demoré, B., Fernandez, C., Aulagner, G., & Cazin, J. L. (2018). *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Health Sciences.
- [108] de Santé, H. A. (2011). Recommandation de bonne pratique: Maladie d' Alzheimer et maladies apparentées: diagnostic et prise en charge. Rapport d'orientation. Haute Autorité de Santé.
- [109] Porsteinsson, A. P., Isaacson, R. S., Knox, S., Sabbagh, M. N., & Rubino, I. (2021). Diagnosis of early Alzheimer's disease: clinical practice in 2021. *The journal of prevention of Alzheimer's disease*, 8, 371-386.
- [110] Dagneaux, I. (2013). *Des échelles pour prendre soin: cailloux pour sentiers fragiles*. Presses univ. de Louvain.
- [111] Hugonot-Diener, L. (2007). *Guide pratique de la consultation en gériatrie*. Elsevier Masson.
- [112] Croisile, B. (2014). Le *Mini-Mental State*, un incontournable de la neuropsychologie: Commentaire. *Sciences sociales et santé*, 32, 71-77. <https://doi.org/10.1684/sss.2014.0404>
- [113] Teipel, S., Drzezga, A., Grothe, M.J., Barthel, H., Chételat, G., Schuff, N., Skudlarski, P., Cavedo, E., Frisoni, G.B., Hoffmann, W., et al. (2015). Multimodal imaging in Alzheimer's disease: validity and usefulness for early detection. *Lancet Neurol* 14, 1037–1053
- [114] American Psychiatric Association. (2013). Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (5e éd.)(DSM-5). *Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier-Masson*.
- [115] Nahum-Henry, S., & Descatha, A. (2021). Proposition d'un outil de repérage de facteurs de vulnérabilité des salariés par l'infirmier en Santé au travail. *Archives des Maladies Professionnelles et de l'Environnement*, 82(2), 216-229.

- [116] Marc, R. E. H. E. I. S. (1991). *Médecine Générale* (Doctoral dissertation, UNIVERSITÉ DE STRASBOURG).
- [117] Démence clic. L'épreuve des cinq mots de Dubois. [En ligne] <https://demenceclic.fr/docs/5motsDubois.pdf> Consulté le 17 juillet 2023.
- [118] Gérontologie Sud Lorraine. Test de l'horloge. [En ligne] [http://www.gerontologie-sudlorraine.com/docs/Test\\_horloge.pdf](http://www.gerontologie-sudlorraine.com/docs/Test_horloge.pdf) Consulté le 17 juillet 2023.
- [119] Long, J. M., & Holtzman, D. M. (2019). Alzheimer Disease: An Update on Pathobiology and Treatment Strategies. *Cell*, 179(2), 312–339. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>
- [120] Johnson, C. R., Kangas, B. D., Jutkiewicz, E. M., Bergman, J., & Coop, A. (2022). Drug Design Targeting the Muscarinic Receptors and the Implications in Central Nervous System Disorders. *Biomedicines*, 10(2), 398. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020398>
- [121] Grutzendler J, Morris JC. Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease. *Drugs*. 1 janv 2001;61(1):41-52.
- [122] Forette, F., & Hauw, J. J. (2010). Traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer et perspectives thérapeutiques. *Therapies*, 65(5), 429-437.
- [123] : Belmin, J., Péquignot, R., Konrat, C., & Pariel-Madjlessi, S. (2007). Prise en charge de la maladie d'Alzheimer. *La Presse Médicale*, 36(10), 1500-1510.
- [124] Birks J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *The Cochrane database of systematic reviews*, 2006(1), CD005593. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>
- [125] Noetzli, M., & Eap, C. B. (2013). Pharmacodynamic, pharmacokinetic and pharmacogenetic aspects of drugs used in the treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Pharmacokinetics*, 52(4), 225-241. doi:10.1007/s40262-013-0038-9
- [126] Jann, M. W., Shirley, K. L., & Small, G. W. (2002). Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of cholinesterase inhibitors. *Clinical pharmacokinetics*, 41(10), 719–739. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241100-00003>

- [127] Parsons, C. G., Danysz, W., Dekundy, A., & Pulte, I. (2013). Memantine and cholinesterase inhibitors: complementary mechanisms in the treatment of Alzheimer's disease. *Neurotoxicity research*, 24(3), 358–369. <https://doi.org/10.1007/s12640-013-9398-z>
- [128] Rioux, S. (2003). Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. *Revue médicale de la Suisse romande*, 123(7), 471-474.
- [129] La base de données publique des médicaments [Internet] Cité le 25 juin 2023. Disponible sur : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- [130] L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de sante [Internet] Cité le 25 juin 2023. Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65254676&typedoc=N&ref=N0388666.htm>
- [131] Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS). Traitement pharmacologique – Maladie d'Alzheimer et démence mixte. Québec, Qc : INESSS; 2015a. Disponible à : [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS\\_GUO\\_Alzheimer.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS_GUO_Alzheimer.pdf).
- [132] Herrmann N, Li A, Lanctôt K. Memantine in dementia: a review of the current evidence. *Can J Neurol Sci*. 1 avr 2011;12(5):787-800.
- [133] Gallarda, T., & Lôo, H. (2004). Mémantine (Ebixa®): une nouvelle stratégie thérapeutique dans le traitement des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer. *L'Encéphale*, 30(1), 69-79.
- [134] maladie\_dalzheimer-troubles\_du\_comportement\_perturbateurs-recommandations.pdf [Internet]. Cité le 17 juillet 2023. Disponible sur : [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/reco2clics\\_alzheimer\\_maladies\\_apparentees\\_prise\\_en\\_charge\\_troubles\\_comportement\\_perturbateurs.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-06/reco2clics_alzheimer_maladies_apparentees_prise_en_charge_troubles_comportement_perturbateurs.pdf)
- [135] Gardette, V., Coley, N., & Andrieu, S. (2010). Les traitements non pharmacologiques: une approche différente de la MA. *La revue canadienne de la maladie d'Alzheimer et d'autres démances*.

- [136] Interventions non médicamenteuses et maladie d'Alzheimer comprendre, connaître, mettre en œuvre [Internet] [Cité le 17 juillet 2023] Fondation Médéric Alzheimer Disponible sur : <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/wp-content/uploads/2023/03/2021-guide-interventions-non-medicamenteuses-fr.pdf>
- [137] Amar, M. B., & Léonard, L. (2002). *Les psychotropes: pharmacologie et toxicomanie*. PUM.
- [138] Sauvaget, Anne. (2014). Prescrire les psychotropes. 2ème édition. Sous la direction de Bruno Millet, Jean-Marie Vanelle, et Joseph Benyaya. Editions: Elsevier Masson, 2014, 496 p. 10.13140/2.1.1384.0164.
- [153] Chakraborty, S., Lennon, J. C., Malkaram, S. A., Zeng, Y., Fisher, D. W., & Dong, H. (2019). Serotonergic system, cognition, and BPSD in Alzheimer's disease. *Neuroscience letters*, 704, 36–44. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2019.03.050>
- [154] Lin, C. H., & Lane, H. Y. (2019). The Role of N-Methyl-D-Aspartate Receptor Neurotransmission and Precision Medicine in Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Frontiers in pharmacology*, 10, 540. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00540>
- [155] Caraci, F., Santagati, M., Caruso, G., Cannavò, D., Leggio, G. M., Salomone, S., & Drago, F. (2020). New antipsychotic drugs for the treatment of agitation and psychosis in Alzheimer's disease: focus on brexpiprazole and pimavanserin. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-686. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22662.1>
- [156] Gillabert, C., Desmeules, J., Vogt-Ferrier, N., & Dayer, P. (2006). Prise en charge médicamenteuse des symptômes comportementaux et psychologiques liés à la démence. *Revue médicale suisse*, 61, 970.
- [157] Dorey, J. M., Herrmann, M., Schuster, J. P., von Gunten, A., & Lepetit, A. (2019). Stratégies thérapeutiques des troubles psychocomportementaux dans les troubles neuro-cognitifs de la personne âgée. *EMC Psychiatrie*, 1-13.
- [158] Vandell, P., Haffen, E., & Sechter, D. (2009, April). Traitements pharmacologiques des troubles psychocomportementaux dans la maladie d'Alzheimer. In *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique* (Vol. 167, No. 3, pp. 219-223). Elsevier Masson.

- [159] Aquino, J. P., Lavallart, B., & Mollard, J. (2017). *Guide de l'Assistant de soins en g erontologie: ASG: le tout-en-un de la formation*. Elsevier Health Sciences.
- [160] Lebert F, Pasquier F. Symptômes comportementaux et psychologiques lors de démence. *EMC - Neurologie*. 2008;5(3):1-9.
- [161] Vanderheyden, J. E., & Kennes, B. (2017). *Démence et perte cognitive: Prise en charge du patient et de sa famille*. De Boeck Supérieur.
- [162] Mühlbauer, V., M hler, R., Dichter, M. N., Zuidema, S. U., K pke, S., & Luijendijk, H. J. (2021). Antipsychotics for agitation and psychosis in people with Alzheimer's disease and vascular dementia. *The Cochrane database of systematic reviews*, 12(12), CD013304. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013304.pub2>
- [163] Carrarini, C., Russo, M., Dono, F., Barbone, F., Rispoli, M. G., Ferri, L., Di Pietro, M., Digiovanni, A., Ajdinaj, P., Speranza, R., Granzotto, A., Frazzini, V., Thomas, A., Pilotto, A., Padovani, A., Onofrj, M., Sensi, S. L., & Bonanni, L. (2021). Agitation and Dementia: Prevention and Treatment Strategies in Acute and Chronic Conditions. *Frontiers in neurology*, 12, 644317. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.644317>
- [164] Koenig, A. M., Arnold, S. E., & Streim, J. E. (2016). Agitation and Irritability in Alzheimer's Disease: Evidenced-Based Treatments and the Black-Box Warning. *Current psychiatry reports*, 18(1), 3. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0640-7>
- [165] Robert van Reekum, M. D. La désinhibition dans la maladie d'Alzheimer:  valuation, prévalence et traitement.
- [166] Garcia-Segura, M. E., Fischer, C. E., Schweizer, T. A., & Munoz, D. G. (2019). APOE  4/ 4 Is Associated with Aberrant Motor Behavior Through Both Lewy Body and Cerebral Amyloid Angiopathy Pathology in High Alzheimer's Disease Pathological Load. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*, 72(4), 1077–1087. <https://doi.org/10.3233/JAD-190643>
- [167] Heilman, K. M. et Nadeau, S. E. (2022). Troubles émotionnels et neuropsychiatriques associés   la maladie d'Alzheimer. *Neurotherapeutics : la revue de l'American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 19(1), 99–116. <https://doi.org/10.1007/s13311-021-01172-w>

[168] Onen, F., & Onen, S. H. (2003). Altérations des rythmes du sommeil dans la maladie d'Alzheimer Sleep rhythm disturbances in Alzheimer's disease. *La revue de médecine interne*, 24, 165-171.

[169] Cerejeira, J., Lagarto, L., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2012). Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Frontiers in neurology*, 3, 73. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00073>

[170] Boutoleau-Brettonnière, C., & Vercelletto, M. (2009). Fardeau de l'aidant dans la pathologie démentielle : lien avec les activités de la vie quotidienne et les troubles psychocomportementaux. *Psychologie NeuroPsychiatrie du Vieillessement*, 7, 15–20.

[171] Chanachev, A., & Berney, A. (2010). L'apathie, un symptôme transnosographique: diagnostic différentiel et prise en charge. *Rev Med Suisse*, 6, 326-9.

[172] *JAMA*. 2014;311(1):33-44. doi:10.1001/jama.2013.282834  
Maurice Dysken, MD, GRECC Program (11G), Minneapolis VA Health Care System, One Veterans Drive, Minneapolis, MN 55417 ([maurice.dysken@va.gov](mailto:maurice.dysken@va.gov)).

[173] **University of Adelaide Press, Adélaïde (AU)** , 20 juin 2018 PMID : 29920010  
<https://europepmc.org/article/NBK/nbk507256>

[174] Les effets neurocognitifs de la vitamine D chez la personne âgée  
<https://doi.org/10.1051/ocl/2013057>



# ANNEXE

## Annexe 1. Les critères diagnostiques DSM 5 [114].

### Encadré 9.1

#### Critères diagnostiques DSM-5 du trouble neurocognitif majeur ou léger dû à la maladie d'Alzheimer

- A. Les critères d'un trouble neurocognitif majeur ou léger sont remplis.
- B. Il y a un début insidieux et une progression graduelle d'une altération dans un ou plusieurs domaines cognitifs (pour le trouble neurocognitif majeur, au moins deux domaines doivent être altérés).
- C. Les critères de maladie d'Alzheimer soit probable, soit possible, sont remplis comme suit :

##### **Pour le trouble neurocognitif majeur :**

**Une maladie d'Alzheimer probable** est diagnostiquée si l'un des éléments suivants est présent ; sinon **une maladie d'Alzheimer possible** sera le diagnostic retenu.

- 1. Mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer mise en évidence par les antécédents familiaux ou par un test génétique.
- 2. Les trois critères suivants sont présents :
  - a. Présence évidente d'un déclin se manifestant dans la mémoire et l'apprentissage et dans au moins un autre domaine cognitif (d'après une anamnèse détaillée ou une série de tests neuropsychologiques).

b. Déclin constant, progressif et graduel des fonctions cognitives sans plateaux prolongés.

c. Absence d'étiologies mixtes (c.-à-d. absence d'une autre maladie neurodégénérative ou cérébrovasculaire, ou d'une autre maladie mentale, neurologique ou systémique ou de toute autre affection pouvant contribuer au déclin cognitif).

##### **Pour le trouble neurocognitif léger :**

**Une maladie d'Alzheimer probable** est diagnostiquée si une mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer est mise en évidence par les antécédents familiaux ou par un test génétique.

**Une maladie d'Alzheimer possible** est diagnostiquée si aucune mutation génétique responsable de la maladie d'Alzheimer n'est mise en évidence par les antécédents familiaux ou par un test génétique et si les trois critères suivants sont présents :

- 1. Présence évidente d'un déclin de la mémoire et de l'apprentissage.
  - 2. Déclin constant, progressif et graduel des fonctions cognitives sans plateaux prolongés.
  - 3. Absence d'étiologies mixtes (c.-à-d. absence d'une autre maladie neurodégénérative ou cérébrovasculaire, ou d'une autre maladie neurologique ou systémique, ou de toute autre affection pouvant contribuer au déclin cognitif).
- D. La perturbation ne peut pas être mieux expliquée par une maladie cérébrovasculaire, une autre maladie neurodégénérative.

© American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5). Arlington : APA ; 2013. Traduction française sous la direction de Crocq MA, Guelfi JD, et al. Paris : Elsevier-Masson ; 2015.

## **Annexe 2. Critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA [108].**

### 1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le *Mini-Mental State Examination*, le *Blessed Dementia Scale* ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

### 2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
  - normalité du liquide céphalo-rachidien
  - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
  - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

### 3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.

- crises comitiales aux stades tardifs
  - scanner cérébral normal pour l'âge
4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :
- début brutal
  - déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
  - crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie
5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :
- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
  - peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
  - et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.
6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :
- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
  - et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

## **A. Activités courantes.**

### 1. Aptitude à utiliser le téléphone

- (1) 1.  Se sert normalement du téléphone
- (1) 2.  Compose quelques numéros très connus
- (1) 3.  Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément
- (0) 4.  N'utilise pas le téléphone spontanément
- (0) 5.  Est incapable d'utiliser le téléphone

### 2. Les courses

- (0) 0.  Non applicable, n'a jamais fait les courses
- (1) 1.  Fait les courses normalement
- (0) 2.  Fait les courses normalement (nombre limité d'achats, trois au moins)
- (0) 3.  Doit être accompagné pour faire les courses
- (0) 4.  Est incapable de faire les courses

### 3. Préparation des aliments

- (0) 0.  Non applicable, n'a jamais préparé de repas
- (1) 1.  Prévoit, prépare et sert normalement les repas
- (0) 2.  Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis
- (0) 3.  Réchauffe et sert des repas préparés ou prépare des repas, mais de façon plus ou moins inadéquate
- (0) 4.  Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir

### 4. Entretien ménager

- (0) 0.  Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères
- (1) 1.  Entretient sa maison seul(e) ou avec une aide occasionnelle (pour les travaux lourds)
- (1) 2.  Effectue quelques tâches quotidiennes légères, telles que laver la vaisselle, faire les lits
- (1) 3.  Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal

- (1) 4.  A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménagers
- (0) 5.  Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit

#### 5. Blanchisserie

- (0) 0.  Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie
- (1) 1.  Effectue totalement sa blanchisserie personnelle
- (1) 2.  Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas, etc.
- (0) 3.  Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres

#### 6. Moyens de transport

- (1) 1.  Utilise les transports publics de façon indépendante, ou conduit sa propre voiture
- (1) 2.  Organise les déplacements en taxi, mais autrement n'utilise aucun transport public
- (1) 3.  Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné(e)
- (0) 4.  Déplacement limité, en taxi ou en voiture, avec l'aide de quelqu'un

#### 7. Responsabilités à l'égard de son traitement

- (1) 1.  Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythme corrects)
- (0) 2.  Est responsable de la prise de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance
- (0) 3.  Est incapable de prendre seul ses médicaments, même s'ils sont préparés à l'avance en doses séparées

#### 8. Aptitude à manipuler de l'argent

- (0) 0.  Non applicable, n'a jamais manipulé de l'argent
- (1) 1.  Gère ses finances de façon autonome (rédaction de chèques, budget, loyer, factures, opérations à la banque), recueille et ordonne ses revenus
- (1) 2.  Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque, les achats importants...
- (0) 3.  Incapable de manipuler de l'argent

SOUS-SCORE ACTIVITÉS COURANTES =  $\square/8$  Chacun des items est coté 0 =dépendance ou 1 =indépendance selon la réponse. Le sous-score maximum est de 8 pour un sujet indépendant.

#### **Annexe 4. Echelle d'autonomie (ADL) [115].**

## Echelle d'autonomie (ADL)

<b>ECHELLE A.D.L</b>		Nom .....
		Prénom .....
		Date .....
		Score .....
<b>Hygiène Corporelle</b>	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
<b>Habillage</b>	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage  Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser.  Dépendant	1  ½  0
<b>Aller aux toilettes</b>	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite.  Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller.  Ne peut aller aux toilettes seul	1  ½  0
<b>Locomotion</b>	Autonomie  A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant)  Grabataire	1  ½  0
<b>Continence</b>	Continent  Incontinence occasionnelle  Incontinent	1  ½  0
<b>Repas</b>	Se sert et mange seul  Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit  Dépendant	1  ½  0

Total =        /6

## ECHELLE GERIATRIQUE DE DEPRESSION (GDS)

**NOM :**

**Prénom :**

**Date :**

<b>1</b> - Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	oui	non*
<b>2</b> - Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	oui*	non
<b>3</b> - Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?	oui*	non
<b>4</b> - Vous ennuyez-vous souvent?	oui*	non
<b>5</b> - Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	oui	non*
<b>6</b> - Etes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	oui*	non
<b>7</b> - Etes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	oui	non*
<b>8</b> - Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	oui*	non
<b>9</b> - Etes-vous heureux la plupart du temps?	oui	non*
<b>10</b> - Avez-vous souvent besoin d'aide?	oui*	non
<b>11</b> - Vous sentez-vous souvent nerveux (se) au point de ne pouvoir tenir en place?	oui*	non
<b>12</b> - Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	oui*	non
<b>13</b> - L'avenir vous inquiète-t-il?	oui*	non
<b>14</b> - Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que celle de la plupart des gens?	oui*	non
<b>15</b> - Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	oui	non*
<b>16</b> - Avez-vous souvent le cafard ?	oui*	non
<b>17</b> - Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	oui*	non
<b>18</b> - Ressassez-vous beaucoup le passé?	oui*	non
<b>19</b> - Trouvez-vous que la vie est passionnante?	oui	non*
<b>20</b> - Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	oui*	non
<b>21</b> - Avez-vous beaucoup d'énergie?	oui	non*
<b>22</b> - Désespérez-vous de votre situation présente?	oui*	non



<b>23</b> - Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la vôtre et que les autres ont plus de chance que vous?	oui*	non
<b>24</b> - Etes-vous souvent irrité(e) par des détails?	oui*	non
<b>25</b> - Eprenez-vous souvent le besoin de pleurer?	oui*	non
<b>26</b> - Avez-vous du mal à vous concentrer?	oui*	non
<b>27</b> - Etes-vous content(e) de vous lever le matin?	oui	non*
<b>28</b> - Refusez-vous souvent les activités proposées?	oui*	non
<b>29</b> - Vous est-il facile de prendre des décisions?	oui	non*
<b>30</b> - Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	oui	non*

Chaque réponse marquée \* vaut un point.

Score 0 à 5 : normal

Score entre 5 et 9 : indique une forte probabilité de dépression

Score à 10 et plus : indique presque toujours une dépression

# INVENTAIRE NEUROPSYCHIATRIQUE

## NPI/ES

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

Fonction de la personne interviewée:

Type de relation avec le patient :

Très proche/ prodigue des soins quotidiens;

proche/ s'occupe souvent du patient;

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

NA = question inadaptée (non applicable) F x G = Fréquence x Gravité

Items	NA	Absent	Fréquence	Gravité	F x G	Retentissement
Idées délirantes	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Agitation/Agressivité	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Dépression/Dysphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur/ Euphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Apathie/Indifférence	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Irritabilité/Instabilité de l'humeur	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Comportement moteur aberrant	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
<b>Score total 10</b>					[ ]	
<i>Changements neurovégétatifs</i>						
Sommeil	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
Appétit/Troubles de l'appétit	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[ ]	1 2 3 4 5
<b>Score total 12</b>					[ ]	

**Annexe 7. Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs [108].**

**Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)**

**Orientation**

*Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.*

1. En quelle année sommes-nous ? .....
  2. En quelle saison ? .....
  3. En quel mois ? .....
  4. Quel jour du mois ? .....
  5. Quel jour de la semaine ? .....
- Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :*
6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? .....   
*(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)*
  7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? .....
  8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? .....
  9. Dans quelle région est situé ce département ? .....
  10. À quel étage sommes-nous ici ? .....

**Apprentissage**

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

11. Cigare .....
  12. Fleur .....
  13. Porte .....
- Répétez les 3 mots.

**Attention et calcul**

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

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

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

**Rappel**

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

19. Cigare .....
20. Fleur .....
21. Porte .....

**Langage**

22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?* .....
23. Montrer votre montre. *Quel est le nom de cet objet ?* .....
24. *Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"* .....
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*  
Prenez cette feuille de papier avec la main droite .....
26. Pliez-la en deux .....
27. Et jetez-la par terre .....
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

## Annexe 8. L'épreuve des cinq mots de Dubois [118].

L'épreuve des 5 mots est un test simple et rapide (2 minutes).

Elle consiste à faire apprendre au patient une liste de 5 mots et à en étudier la restitution.

**1. Faire lire** la liste au patient (à télécharger sur le site) : « Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de la retenir, je vous la redemanderai tout à l'heure. »

- Musée
- Limonade
- Sauterelle
- Passoire
- Camion

**2. Interroger le patient en laissant la liste devant lui** « Pouvez-vous me dire en regardant la liste, quel est le nom de la boisson, l'ustensile de cuisine, le véhicule, le bâtiment, l'insecte ? »  
(Il s'agit d'un rappel indicé, pour s'assurer de la compréhension des mots et des catégories).

**3. Retourner la liste et interroger** à nouveau le patient « Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ? »

(Il s'agit d'un rappel immédiat libre) - compter 1 point par bonne réponse

**4. Pour les mots NON rappelés et seulement ceux-ci**, demander: « Quel était le nom de :..... » en fournissant la catégorie correspondante.

(Il s'agit d'un rappel immédiat indicé) - compter 1 point par bonne réponse

### 5. Selon le score :

Si score = 5, l'enregistrement a été effectif, passer à l'étape 6

Si score < 5, remonter la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés, puis retourner la liste et demander au patient les mots non rappelés en réponse à leurs indices. Le but est de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots (garantit le pré-requis nécessaire à la poursuite du test) (Score de rappel immédiat : rappel libre + rappel indicé = .../5)

**6. Poursuivre la consultation médicale et faire d'autres tests.** Le but est de détourner l'attention du patient pendant 3 à 5 minutes. Par exemple, en faisant un test de l'horloge, ou en lui posant des questions d'orientation temporo-spatiale : date, lieu, etc.

**7. Interroger à nouveau le patient** « Pouvez-vous me donner les 5 mots que vous avez lu tout à l'heure ? » (la liste doit être face cachée).

(Il s'agit d'un rappel différé libre) - compter 1 point par bonne réponse

**8. Pour les mots NON rappelés et seulement ceux-ci** demander: « Quel était le nom de :..... » en fournissant la catégorie correspondante.

(Il s'agit d'un rappel différé indicé) - compter 1 point par bonne réponse

Score de rappel différé : rappel libre + rappel indicé = .../5

## RESULTATS

Rappel total = Rappel immédiat + Rappel différé = /10

Si le rappel libre est diminué mais que le rappel total est normal, il s'agit probablement d'un simple trouble de l'attention lié à l'âge ou à une dépression, fatigue chronique, etc ...

Cette somme doit être **normalement supérieure à 8.**

SI le score total est < 5 : un bilan complet doit être pratiqué et un avis spécialisé envisagé.

**Annexe 9. Test de l'horloge [118].**

## **Test de l'horloge**

---

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

---

**Compter 1 point pour chacun des items réussis :**

Nombres présents : \_\_\_\_\_ / 1

Nombres dans le bon ordre : \_\_\_\_\_ / 1

Nombres en position correct : \_\_\_\_\_ / 1

Deux aiguilles présentes : \_\_\_\_\_ / 1

Heure indiquée : \_\_\_\_\_ / 1

Le nombre cible des minutes : \_\_\_\_\_ / 1

Proportions correctes des aiguilles : \_\_\_\_\_ / 1

**SCORE TOTAL : \_\_\_\_\_ / 7**

