

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
le 27 avril 2021 à POITIERS
par Mademoiselle PANIER Manon
née le 26 août 1996

**Impact du déremboursement des médicaments prescrits chez
le patient atteint de la maladie d'Alzheimer : essor des
stratégies non médicamenteuses**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des
Universités

Membres : Monsieur DELOFFRE Clément, Docteur en Pharmacie et Maître de
Conférences Associé

Monsieur JAULAIN Maxime, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame le Professeur PAGE Guylène, Biologie cellulaire et
Biothérapie

Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

ANNEE 2021

Thèse n°

THÈSE
POUR LE DIPLOME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
(Arrêté du 17 juillet 1987)

Présentée et soutenue publiquement
le 27 avril 2021 à POITIERS
par Mademoiselle PANIER Manon
née le 26 août 1996

**Impact du déremboursement des médicaments prescrits chez
le patient atteint de la maladie d'Alzheimer : essor des
stratégies non médicamenteuses**

Composition du jury :

Président : Monsieur le Professeur FAUCONNEAU Bernard, Professeur des
Universités

Membres : Monsieur DELOFFRE Clément, Docteur en Pharmacie et Maître de
Conférences Associé

Monsieur JAULAIN Maxime, Docteur en Pharmacie

Directeur de thèse : Madame le Professeur PAGE Guylène, Biologie cellulaire et
Biothérapie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

À Monsieur Bernard FAUCONNEAU, mon président de thèse.

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury. Je garde un très bon souvenir des cours que vous nous avez dispensés durant notre cursus.

À Madame Guylène PAGE, ma directrice de thèse.

Je vous remercie d'avoir accepté d'encadrer ce travail et de m'avoir guidée et conseillée pour la rédaction de ma thèse. Je vous en suis très reconnaissante.

À Monsieur Clément DELOFFRE,

Je vous remercie de faire partie de mon jury de thèse et d'accepter de juger mon travail. Merci pour votre enseignement très enrichissant.

À Monsieur Maxime JAULAIN,

Je te remercie pour les connaissances que tu m'as apportées ainsi que ta bonne humeur, ta bienveillance et ta gentillesse. C'est un réel plaisir de travailler au sein de ton équipe. Merci de ta présence dans mon jury.

À mes parents, merci pour l'éducation et les valeurs que vous m'avez transmises ainsi que pour votre soutien et vos encouragements dans tous les projets que j'entreprends. Je vous suis infiniment reconnaissante de m'avoir permis de réaliser les études que je voulais faire depuis petite, rien n'aurait été possible sans vous. Je vous aime et j'espère vous rendre fiers.

À Claudie et Brigitte, mes tantes adorées. Merci d'être présentes pour moi en toutes circonstances et merci de votre soutien depuis tant d'années. J'adore les moments que nous partageons ensemble.

Merci Brigitte pour la relecture de ma thèse ainsi que tes précieux conseils.

À mes grands-parents, je vous remercie pour vos encouragements durant toutes mes années d'études. J'espère que vous serez fiers de moi.

À mon arrière-grand-mère, je réalise la chance que j'ai de t'avoir à mes côtés.

À l'ensemble de ma famille, un grand merci.

À mes proches, qui ne sont plus là aujourd'hui, mais qui sont à jamais dans mon cœur. **Mémé, Pépé, Sylvie**, vous êtes mes étoiles, j'espère vous rendre fiers.

À mes amies d'enfance, **Mélanie, Léanne**, merci de votre amitié depuis tant d'années.

À **Sigourney** et à notre amitié née sur les bancs de l'amphi Debré lors de la PACES. Merci d'être toujours là pour moi.

À mes amis,

Marie, Oriane, Pauline, Manon, Florian, Valentin, Pierre ... À toutes nos séances de révisions pas toujours très studieuses à la BU, à tous ces goûters et bons repas partagés, à tous nos voyages toujours bien animés. Et enfin, à cette belle amitié née à la faculté et qui, je l'espère, continuera encore bien des années. Je vous souhaite le meilleur.

À toutes les personnes que j'ai pu rencontrer durant mes études, merci pour ces beaux souvenirs.

Merci aux **pharmaciens, préparateurs et préparatrices** des pharmacies : **JOUINOT, PETORIN, PAQUET, NERI, TONNERRE** et **GABORIEAU-JAULAIN** de m'avoir accueillie tout au long de mon cursus, pour vos bons conseils, votre disponibilité et votre bonne humeur. Grâce à vous, j'ai pu enrichir mon expérience.

Je tiens à remercier également les pharmaciens qui ont pris sur leur temps pour répondre à mes questionnaires ainsi qu'aux patients ayant participé à l'enquête ; vos avis étaient importants pour la réalisation de cette thèse.

SOMMAIRE

Liste des abréviations	5
Liste des figures	7
Liste des tableaux.....	8
Introduction	9
I- La maladie d'Alzheimer	11
I-1 Épidémiologie	11
I-2 Physiopathologie.....	11
I-2.1 Accumulation de plaques séniles	12
I-2.2 Les dégénérescences neurofibrillaires.....	14
I-3 Les symptômes de la maladie	15
I-4 Les causes évoquées.....	16
I-4.1 Les facteurs intrinsèques au patient	16
I-4.2 Les facteurs génétiques	18
I-5 Mise en place du diagnostic.....	21
I-5.1 Entretiens médicaux.....	21
I-5.2 Bilan neuropsychique par le biais de tests	22
I-5.2.1 Les tests d'évaluation de l'état fonctionnel.....	23
I-5.2.2 Les tests évaluant les déficits cognitifs	26
I-5.3 Les biomarqueurs.....	29
I-5.3.1 L'imagerie cérébrale.....	29
I-5.3.2 Les marqueurs biologiques	32
II- Le déclin des thérapies médicamenteuses	33
II-1 Les quatre médicaments symptomatiques	33
II-1.1 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.....	33
II-1.1.1 Donépézil (ARICEPT®).....	35
II-1.1.2 Galantamine (REMINYL®).....	36
II-1.1.3 Rivastigmine (EXELON®).....	38
II-1.2 L'antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) : Mémantine (EBIXA®).....	40
II-2 Le déremboursement des médicaments symptomatiques par le Ministère de la Santé et des Solidarités	42
II-2.1 Les études menées sur les médicaments par la HAS.....	42
II-3 Étude de la prise en charge médicamenteuse depuis le déremboursement.....	44
II-3.1 Méthodologie de l'enquête.....	45
II-3.1.1 Mise en place du questionnaire à destination des patients	45
II-3.1.2 Mise en place du questionnaire des officines.....	47
II-3.2 Analyse quantitative générale de l'enquête	49
II-3.2.1 Analyse de populations.....	49
II-3.2.2 État des lieux des traitements médicamenteux.....	50
II-3.2.3 Impact du déremboursement sur les prescriptions.....	51
II-3.2.4 La compréhension des mesures gouvernementales	52
II-3.2.5 Les autres alternatives thérapeutiques	52
II-3.3 Bilan de l'enquête.....	53

II-4 Les compléments alimentaires pouvant être conseillés.....	54
II-4.1 La phytothérapie.....	54
II-4.1.1 Ginkgo biloba.....	54
II-4.1.2 Bacopa monnieri.....	55
II-4.1.3 Le curcuma.....	55
II-4.2 L'acide aminé : la L-Sérine.....	56
II-4.3 Les acides gras Oméga 3.....	56
II-4.4 Les polyphénols : Resvératrol.....	57
III- L'essor des stratégies non médicamenteuses.....	58
III-1 Le rôle de l'aidant.....	58
III-2 Les associations et les groupes d'aide à la personne atteinte et son aidant.....	59
III-2.1 Les ateliers mémoires.....	60
III-2.2 L'accueil de jour.....	60
III-3 Les acteurs de santé.....	61
III-3.1 L'orthophoniste.....	62
III-3.2 L'ergothérapeute.....	62
III-3.3 Les Équipes Spécialisées Alzheimer (ESA).....	62
III-4 Les ateliers comportementaux.....	63
III-4.1 La musicothérapie.....	63
III-4.2 L'Art-thérapie.....	65
III-4.3 L'activité physique.....	67
III-5 Le microbiote intestinal.....	68
Conclusion.....	71
Bibliographie / Webographie.....	73
RESUMÉ.....	80
SERMENT DE GALIEN.....	81

Liste des abréviations

AChE : Acétylcholinestérase

ADAS- Cog : Alzheimer Disease Assessment Cognitive Scale

ADL : Activités de la vie quotidienne ou Activities of Daily Living

ALA : Acide α -linoléique

ALD : Affection Longue Durée

AM : Assurance Maladie

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

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

APA : Allocation Personnalisée d'Autonomie

APO E : Apolipoprotéine E

APP : Amyloid Precursor Protein

ASPA : Allocation de Solidarité aux Personnes Âgées

BuChE : Butyrylcholinestérase

CAT : Choline-Acétyl-Transférase

CMRR : Centre Mémoire de Ressources et de Recherche

CNSA : Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie

CRPV : Centres Régionaux de Pharmacovigilance

CT : Commission de Transparence

DHA : Acide Docosahexaénoïque

DNFs : Dégénérescences NeuroFibrillaires

EHPAD : Établissements d'Hébergements pour Personnes Âgées Dépendantes

EMA : European Medicines Agency

EPA : Acide Eicosapentaénoïque

ESA : Équipes Spécialisées Alzheimer

HAS : Haute Autorité de Santé

IADL : Activités Instrumentales de la vie quotidienne ou Instrumental Activities of Daily Living

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LP : Libération Prolongée

LPS : Lipopolysaccharides

MA : Maladie d'Alzheimer

MMSE : Mini-Mental State Examination

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

PASA : Pôles d'Activités et de Soins Adaptés

Peptide A β : Peptide bêta-amyloïde

PS1 : Préséniline 1

PS2 : Préséniline 2

SNC : Système Nerveux Central

SNE : Système Nerveux Entérique

TEP : Tomographie par Émission de Positons

TREM2: Triggering receptor expressed on myeloid cells 2

Liste des figures

<i>Figure 1 : Métabolisme de l'APPβ (2)</i>	13
<i>Figure 2 : Rôle d'un récepteur TREM2 normal comparé à celui d'un TREM2 muté au niveau d'une cellule microgliale (18)</i>	20
<i>Figure 3 : Représentation d'un cortex cérébral sain comparé à celui d'un patient Alzheimer (27)</i>	30
<i>Figure 4 : Représentation de cortex cérébral droit et gauche avec le radiotracer FDDNP et selon différents scores du MMSE (30)</i>	31
<i>Figure 5 : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCR au cours de la maladie d'Alzheimer, figure adaptée de (31)</i>	32
<i>Figure 6 : Action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase au niveau d'une synapse cholinergique, figure inspirée de (35)</i>	35
<i>Figure 7 : Action de la galantamine au niveau de la transmission cholinergique (39)</i>	37
<i>Figure 8 : Répartition des traitements administrés (source enquête individuelle)</i>	50
<i>Figure 9 : Répartition des traitements administrés (source enquête officine)</i>	50
<i>Figure 10 : Motifs de l'arrêt du traitement</i>	51
<i>Figure 11 : Schéma représentatif de l'axe de communication microbiote-intestin-cerveau lors d'une dysbiose</i>	69

Liste des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques du DSM-IV (20)	22
Tableau 2 : Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL)	23
Tableau 3 : Les 14 items des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL)(21) :.....	24
Tableau 4 : Questionnaire du Mini-Mental State Examination	26
Tableau 5 : Questionnaire à l'intention des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.....	45
Tableau 6 : Questionnaire à l'intention des équipes officinales	47

Introduction

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative s'attaquant aux structures cérébrales de la personne atteinte. Sa cause n'est pas totalement identifiée à ce jour même si certains facteurs semblent la prédisposer.

Les signes les plus connus de cette pathologie sont des pertes de mémoire, des disparités dans le temps et l'espace conduisant dans la plupart des cas à une perte d'autonomie totale. C'est une maladie évolutive dont les symptômes s'additionnent au fil des années.

Elle apparaît le plus souvent à partir de 65 ans mais peut également se présenter beaucoup plus tôt.

L'espérance de vie d'un patient lors de la découverte de sa maladie est estimée à environ 8 ans, si elle est dépistée suffisamment tôt.

Il n'existe à ce jour aucun traitement curatif, seulement des traitements visant à réduire les symptômes de démence et permettre un meilleur confort de vie pour la personne atteinte et son entourage, en ralentissant l'évolution de la maladie.

Seulement, le 1^{er} août 2018, est entré en vigueur l'arrêt de la prise en charge par l'Assurance Maladie des médicaments symptomatiques dans la maladie d'Alzheimer. L'efficacité de ces derniers étant jugée insuffisante, au vu des nombreux effets indésirables potentiellement graves, par la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS).

Depuis plus de deux ans, les patients doivent régler chaque mois leur traitement, si le médecin a préconisé la poursuite de celui-ci. Le reste à charge est d'une cinquantaine d'euros par mois.

Dans le cas contraire, le traitement médical est interrompu.

Ce déremboursement impacte également la relation entre le médecin et son patient du fait d'une diminution d'interaction entre eux.

Pour compenser l'absence des traitements, la HAS préconise des parcours de soins encadrés par une équipe pluridisciplinaire pour accompagner les patients.

Le but de cette thèse est de montrer l'impact du déremboursement des traitements médicamenteux utilisés dans la maladie d'Alzheimer sur les personnes atteintes ainsi que les moyens non médicamenteux pouvant s'offrir à elles.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons à la maladie en elle-même, ses symptômes, ses potentielles causes et son diagnostic.

Dans un second temps, nous verrons les différentes thérapeutiques médicamenteuses actuelles mais également ce qui a conduit à leur déclin.

Il s'agira d'étudier les résultats de questionnaires diffusés auprès des patients et des équipes officinales concernant l'impact du déremboursement des quatre molécules concernées.

Nous terminerons ce travail en abordant l'essor des stratégies non-médicamenteuses de nos jours dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

I- La maladie d'Alzheimer

I-1 Épidémiologie

La maladie d'Alzheimer fait partie des maladies neurodégénératives les plus présentes dans notre société. Toutefois, elle reste sous diagnostiquée dans la population où une personne sur trois n'est pas diagnostiquée (1).

En 2016, il y avait environ 900 000 personnes de plus de 65 ans atteintes en France et 24 000 personnes l'étaient avant l'âge de 65 ans.

En 2020, les chiffres n'ont pas encore été communiqués mais les estimations faisaient part qu'1,3 millions de personnes seraient concernées. Environ 200 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. Les femmes sont plus touchées que les hommes. En effet 2 malades sur 3 sont des femmes.

Dans le monde, on recense un peu moins de 50 millions de personnes atteintes de démences (2). Les scientifiques prévoient des chiffres qui doubleront d'ici 20 ans.

La maladie d'Alzheimer est la première cause de dépendance lourde du sujet âgé ainsi que la première cause d'entrée en institution.

I-2 Physiopathologie

Pour définir la maladie d'Alzheimer, il faut s'intéresser à la définition d'une maladie neurodégénérative ainsi qu'à celle d'une démence.

Une maladie neurodégénérative affecte le fonctionnement du cerveau en détruisant les neurones et conduit à une mort du système nerveux.

Une fois les neurones endommagés ou détruits, ils ne sont ni remplacés, ni régénérés dans le corps humain.

Les zones touchées affectent des fonctions intellectuelles et émotionnelles ce qui est le cas dans la maladie d'Alzheimer.

Le terme maladie neurodégénérative englobe un certain nombre de maladies comme celle d'Alzheimer mais également la maladie de Parkinson, la maladie de Huntington, la maladie de Charcot ou bien encore la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Ces maladies sont incurables de par la détérioration irréversible des cellules neuronales et sont assez lourdes à vivre pour le patient et son entourage.

La démence est un syndrome généralement chronique ou évolutif, dans lequel s'observe une altération des fonctions cognitives (mémoire, raisonnement, calcul, capacité d'apprentissage...), plus importante que celle que l'on pourrait attendre du vieillissement normal (3).

Le syndrome démentiel est caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Celui-ci entraîne une amnésie, une apraxie, une aphasie et une agnosie. Il est progressif mais son issue est irréversible. Progressivement, toutes les fonctions intellectuelles de la personne seront altérées.

Aloïs Alzheimer a identifié deux lésions histopathologiques dans le cerveau des patients atteints de la MA :

- L'accumulation de peptides bêta-amyloïdes (peptides A β)
- Les dégénérescences neurofibrillaires (DNFs)

I-2.1 Accumulation de plaques séniles

À l'observation au microscope de coupes de cerveaux atteints d'Alzheimer, des plaques séniles ont été mises en évidence dans le cortex cérébral.

Les plaques séniles sont des petites sphères denses correspondant à des peptides bêta-amyloïdes (A β) entourés de prolongements neuronaux.

Ce peptide A β résulte du clivage d'une glycoprotéine membranaire nommée l'Amyloid Precursor Protein (APP).

La région A β est naturellement présente sur la protéine APP au niveau de sa partie membranaire mais c'est le clivage de cette dernière qui conduira à la libération du fragment A β chez les patients atteints.

Chez une personne saine, l'APP composée de 771 acides aminés, est scindée en deux, au milieu de la région A β par la sécrétase α . Celle-ci permettra la libération de deux fragments : APP α qui sera un fragment soluble et un fragment transmembranaire α -CTF.

Ce fragment α -CTF sera ensuite clivé par la sécrétase γ pour donner un peptide P3.

Il n'y a pas de formation de plaque amyloïde.

Cette voie de clivage est dite « non amyloïdogénique » (2).

Chez une personne atteinte, c'est la sécrétase β qui intervient du fait d'une augmentation de synthèse de protéines APP ou d'une trop faible activation de la sécrétase α . La présence d'un inhibiteur de protéase KPI est évoqué comme pouvant inactiver l'action de l' α -sécrétase (4).

La sécrétase β vient dans un premier temps cliver la protéine APP à l'extrémité aminée de la séquence $A\beta$ en deux fragments : APPs β qui sera soluble et un produit de fragment transmembranaire β -CTF portant la région $A\beta$.

Dans un second temps, la sécrétase γ clive le fragment β -CTF pour donner naissance à un polypeptide nommé bêta amyloïde ($A\beta$) qui pourra être composé de 38, 40 ou 42 acides aminés. La taille pourra être variable pour chaque peptide formé.

Ce peptide sera insoluble et formera par accumulation des plaques séniles (5).

Le clivage de la protéine APP par les sécrétases β et γ est appelé « amyloïdogénique ».

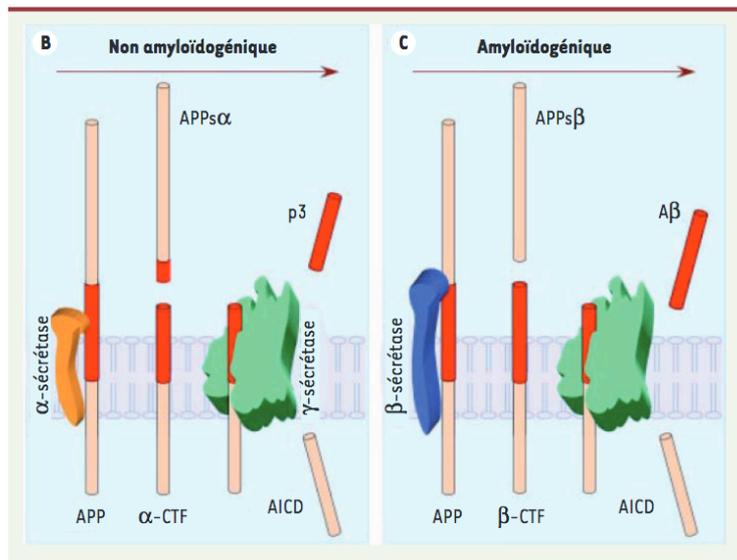


Figure 1: Métabolisme de l'APP β (2)

Les peptides $A\beta$ vont s'accumuler dans le milieu extracellulaire à côté des cellules nerveuses. Les dépôts amyloïdes au niveau des neurones vont engendrer des désordres ioniques avec une entrée de calcium dans les cellules conduisant à une altération des membranes cellulaires. Ils vont diminuer le nombre de dendrites ce qui entrainera une perte de contact entre les cellules et une diminution du nombre de synapses aboutissant à terme à des morts cellulaires.

Le peptide A β va augmenter la libération de radicaux libres conduisant à une augmentation du stress oxydatif des cellules et donc à une apoptose (4).

I-2.2 Les dégénérescences neurofibrillaires

C'est la seconde lésion histopathologique de la maladie d'Alzheimer.

À la différence des plaques séniles présentes à l'extérieur du cerveau, les dégénérescences neurofibrillaires sont à l'intérieur des cellules neuronales.

Ce terme est utilisé pour parler d'un enchevêtrement de fibrilles dans le corps cellulaire des neurones.

À l'intérieur de ce réseau, se trouve des protéines nommées Tau.

La protéine Tau est une molécule du cytosquelette de la cellule ayant pour rôle de stabiliser les microtubules (responsable du transport intracellulaire des substances et de la mobilité cellulaire).

La protéine Tau, comme d'autres protéines, est régulée par sa phosphorylation. Plus il y a de phosphates liés à la protéine, moins cette dernière interagit avec le microtubule.

Dans le cerveau d'un patient Alzheimer, les protéines Tau sont hyperphosphorylées.

La protéine Tau, dans ce cas-là, compte 5 à 9 groupements phosphates contre 2 à 3 pour une protéine tau normale.

Les protéines Tau deviennent donc inactives et forment des filaments qui envahissent les cellules neuronales jusqu'à leurs extrémités et conduisent à leur mort.

La communication entre les neurones devient perturbée, les messages chimiques n'atteignent plus le cerveau et les chemins de mémoire sont détruits, causant chez la personne atteinte des pertes de mémoire, signe clinique le plus connu de la maladie d'Alzheimer.

L'hyperphosphorylation de la protéine Tau peut être due à une surexpression des protéines kinases car ce sont elles qui ajoutent les groupements phosphates.

De plus, il peut y avoir un déficit en phosphatases, qui ont pour rôle essentiel de supprimer des groupements phosphates.

À l'heure actuelle il est encore difficile de déterminer exactement les causes de cette hyperphosphorylation du fait des grandes cascades d'activations des protéines kinases.

L'attention des chercheurs se porte sur la glycogène-synthétase-kinase (GSK-3) responsable entre autres de la phosphorylation de la protéine Tau (6).

La dégénérescence neurofibrillaire n'est pas un élément spécifique de la maladie d'Alzheimer et ne suffit pas à elle seule pour poser le diagnostic.

Elle est retrouvée dans d'autres maladies neurodégénératives telles que Parkinson.

I-3 Les symptômes de la maladie

Lorsqu'on pense « maladie d'Alzheimer », le premier symptôme qui vient à l'esprit est la perte de la mémoire. Mais c'est également celui qui peut passer le plus inaperçu. Lorsqu'une personne vieillit, il n'est pas anodin de voir apparaître des absences ou des difficultés à se rappeler d'un rendez-vous ou du prénom d'une personne compte tenu de l'âge ou de la fatigue.

Généralement, le premier stade de la maladie commence par l'oubli d'événements récents. Ces souvenirs ne restent pas stockés dans la mémoire. Ce stade est dit amnésique.

Néanmoins, les souvenirs les plus lointains restent conservés au début de la maladie.

La méconnaissance des gens touche d'abord les personnes éloignées et peu connues, n'appartenant pas à l'environnement proche de la personne.

Et plus la maladie s'installe, plus la personne aura des difficultés à reconnaître son entourage proche, sa famille. C'est ce qu'on appelle l'agnosie.

Le plus dur pour l'entourage du patient, c'est que ce dernier ne se rend pas compte de ses troubles de mémoire et attribue cela à l'âge. C'est l'anosognosie.

Cela entraîne parfois un comportement agressif vis-à-vis des craintes de leurs familles (7).

Le deuxième stade de la maladie est appelé le stade démentiel (8).

L'apraxie apparaît, c'est-à-dire une difficulté à réaliser les actes de la vie quotidienne. La personne perd toute notion de fonctionnement de certains objets (ex : les appareils électroménagers) ou de certaines activités simples telles que marcher, s'habiller, se nourrir ...

La progression de la maladie entraîne une diminution de l'autonomie du patient.

L'aphasie ou trouble du langage s'installe également progressivement.

La personne atteinte ne peut plus formuler une phrase correctement, elle cherche ses mots.

Les mots sont mal prononcés, les lettres peuvent être inversées rendant la conversation complètement incohérente. Parfois les mots sont même inventés, c'est ce qu'on appelle des néologismes.

Cela peut aboutir à une perte de la parole et donc à un repli sur soi. La personne ne peut plus communiquer avec son entourage.

À terme, la personne se retrouvera complètement désorientée et cela résulte d'une confusion temporelle et spatiale. Par exemple, les heures du repas ne seront plus respectées (exemple : petit déjeuner à 16h).

Elle perdra tout repère dans la journée mais également au niveau des dates, des jours et des années. Ses capacités d'anticipation et de planification ne seront plus présentes et elle aura du mal à distinguer la réalité de l'image.

Le dernier stade est le stade végétatif. Du fait de tous ces symptômes, le patient s'isole, ne parle plus et ne participe plus à aucune activité.

Les troubles de la marche se feront de plus en plus présents entraînant de nombreuses chutes et à terme une incapacité à se déplacer tout seul.

Une prise en charge précoce de cette maladie permet de retarder ces différents stades et donc de donner au patient une meilleure qualité de vie.

I-4 Les causes évoquées

Il fût un temps où la carence en zinc ou bien le contact avec l'aluminium étaient mis en cause, mais les théories ont vite été abandonnées au profit de causes liées à l'environnement du patient mais également de possibles causes génétiques.

I-4.1 Les facteurs intrinsèques au patient

Des études ont mis en évidence que le développement de la maladie pouvait être lié au patient lui-même ainsi qu'à son environnement.

L'âge et le sexe sont deux facteurs importants dans cette maladie.

En effet de nos jours, les populations vivent de plus en plus longtemps. Et donc plus on vieillit, plus nos aires cérébrales ont tendance à diminuer et plus on risque de développer la maladie d'Alzheimer.

En France, on dénombre 40% de malades parmi les personnes âgées de plus de 90 ans. Les femmes restent plus touchées que les hommes du fait d'une plus grande longévité.

La santé mentale peut être un facteur de risque. La dépression et le stress peuvent être envisagés comme responsables d'un développement de la maladie.

La présence d'une pathologie cardiovasculaire telle que l'hypertension artérielle, le diabète de type II, une hypercholestérolémie peut être un terrain propice à cette pathologie (9).

Pour le diabète, la maladie d'Alzheimer perturbe la capacité du cerveau à réagir à l'insuline.

Le cerveau contient 23% du cholestérol corporel total. Ce cholestérol est essentiel pour le maintien cellulaire, la transmission neuronale et la formation de synapses (10).

Des études ont montré qu'une hypercholestérolémie compromettrait l'intégrité de la barrière hémato-encéphalique et pouvait être associée à une augmentation de dépôts de peptides A β .

Cependant, les études semblent montrer un risque plus élevé de développer la maladie d'Alzheimer si l'hypercholestérolémie survient à partir de la quarantaine et ce jusqu'aux premiers signes de vieillissement, plutôt que si elle est diagnostiquée chez les personnes avec un âge avancé.

Des expériences sur les animaux atteints de la maladie ont révélé qu'une administration d'un régime riche en graisses était capable d'induire une accumulation de peptides A β et donc une aggravation de la pathologie.

Les traumatismes crâniens liés à des accidents ou observés chez les sportifs, des commotions cérébrales, des anesthésies répétées peuvent avoir une incidence sur le développement de la maladie (11).

Il a été observé que le niveau socioculturel semble avoir un impact sur la pathologie.

En effet, le fait d'avoir eu une vie sédentaire, un faible niveau d'éducation et une faible interaction sociale peut prédisposer à une apparition de la maladie après 65 ans. Le cerveau aurait été moins sollicité donnant une faible interaction entre les neurones.

Le tabac, par sa capacité à générer des radicaux libres et donc augmenter le stress oxydatif dans les cellules, peut être lié au développement de la maladie d'Alzheimer.

Le stress oxydatif cérébral augmenterait le clivage de la β -sécrétase de l'APP et conduirait à une phosphorylation anormale de Tau.

À contrario, la nicotine contenue dans la cigarette, conduisant à la dépendance du produit chez les consommateurs, serait un facteur protecteur contre la neuropathologie de la maladie d'Alzheimer grâce à l'activation des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine (12).

La nicotine est un agoniste aux récepteurs à l'acétylcholine. En se fixant à ces récepteurs, elle améliore les fonctions cognitives de la personne en favorisant l'apprentissage et la mémoire.

L'activation des récepteurs nicotiques $\alpha 7$ diminue la neuroinflammation dans des modèles expérimentaux de la maladie d'Alzheimer (13).

L'usage de la nicotine comme source thérapeutique est à l'étude mais reste encore controversé du fait des nombreux facteurs de risques liés à la consommation de tabac.

Aujourd'hui de nouvelles pistes sont à l'étude comme celle de la flore intestinale qui pourrait avoir une action immunologique et inflammatoire sur plusieurs maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer.

I-4.2 Les facteurs génétiques

Les formes familiales héréditaires de la maladie d'Alzheimer représentent moins de 1% des cas. Elles se déclarent majoritairement autour de 45 ans (ou du moins avant 65 ans). Ce sont des formes précoces de la maladie d'Alzheimer.

Il a été mis en évidence des mutations sur trois gènes présents sur trois chromosomes différents :

- Le gène du précurseur du peptide $A\beta$, c'est-à-dire l'APP, sur le chromosome 21.
- Le gène de la préséniline 1 (PS1) présent sur le chromosome 14. C'est le gène majoritairement impliqué dans les formes héréditaires de la maladie.
- Le gène de la préséniline 2 (PS2) sur le chromosome 1.

Les mutations sur ces 3 gènes pourraient être responsables de 30 à 50% des cas avec transmission autosomique dominante (14). Il suffit donc qu'un seul allèle soit muté pour développer la maladie.

Les présénilines 1 et 2 sont des protéines transmembranaires présentes dans les neurones et ont une action sur la sécrétase γ en permettant une surproduction de peptides A β .

À côté de ces trois mutations connues dans les formes familiales d'Alzheimer, plusieurs variants génétiques de susceptibilité ont été mis en évidence (15), en particulier le gène de l'Apolipoprotéine E situé sur le chromosome 19.

L'apolipoprotéine E (APOE) est une protéine constituante des lipoprotéines plasmatiques ayant pour rôle le transport du cholestérol aux tissus périphériques.

Elle est retrouvée au niveau des plaques séniles où elle s'y accumule. Il existe trois allèles polymorphes différents de l'APOE chez l'homme : APO E2, APO E3, APO E4.

L'isoforme APO E4 (allèle ϵ 4) semble étroitement associée à l'apparition de formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer.

Cet allèle est déjà connu depuis plusieurs années comme étant un facteur de risque cardiovasculaire mais il a été montré qu'il l'était également dans la maladie d'Alzheimer.

La fréquence de l'allèle ϵ 4 chez le patient atteint d'Alzheimer varie de 35 à 40% alors qu'elle n'est que 15% dans la population générale (16). L'allèle ϵ 4 est 2 à 4 fois plus présent chez les patients atteints que chez les patients sains.

Selon certains auteurs, l'APO E et la protéine Tau se lieraient entre elles et l'allèle ϵ 4 ayant une moindre affinité pour la protéine Tau que d'autres allèles ne pourrait empêcher la phosphorylation des protéines Tau.

Une autre hypothèse avance le fait que l'APOE agirait comme co-facteur du peptide A β permettant à ce dernier de rester insoluble et de s'agréger pour former les plaques séniles.

Des chercheurs allemands ont également mis en évidence le rôle d'un récepteur, TREM2 (Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 2) sur le chromosome 6 (17), comme marqueur de la maladie d'Alzheimer.

TREM2 est un récepteur membranaire au niveau des cellules microgliales qui composent environ un quart des cellules du système nerveux central et est impliqué dans les mécanismes de défense du cerveau.

La microglie surveille en permanence le cerveau pour veiller à son bon fonctionnement en évitant tout envahissement, et en éliminant les débris neuronaux.

TREM2 permet la phagocytose par les macrophages sur lesquels il se trouve conduisant une diminution de l'inflammation.

On sait que TREM2 a besoin d'une protéine adaptatrice DAP12 pour débiter sa cascade de signalisation. Des mutations du gène TREM2 (la plus connue est la R47H) lors de sa liaison au ligand, peuvent conduire à une augmentation du risque de développer la maladie d'Alzheimer.

Des neurotoxines inflammatoires vont diminuer le taux de TREM2 dans le cortex cérébral altérant ainsi la phagocytose et provoquant une augmentation de cytokines pro-inflammatoires. Cela va progressivement entraîner la sénescence de la microglie (18).

La microglie va entourer les dépôts amyloïdes mais si TREM2 est muté, le processus de destruction des plaques amyloïdes par phagocytose ne pourra pas avoir lieu.

Les personnes présentant les mutations du gène TREM2 ont trois fois plus de risque de développer la maladie.

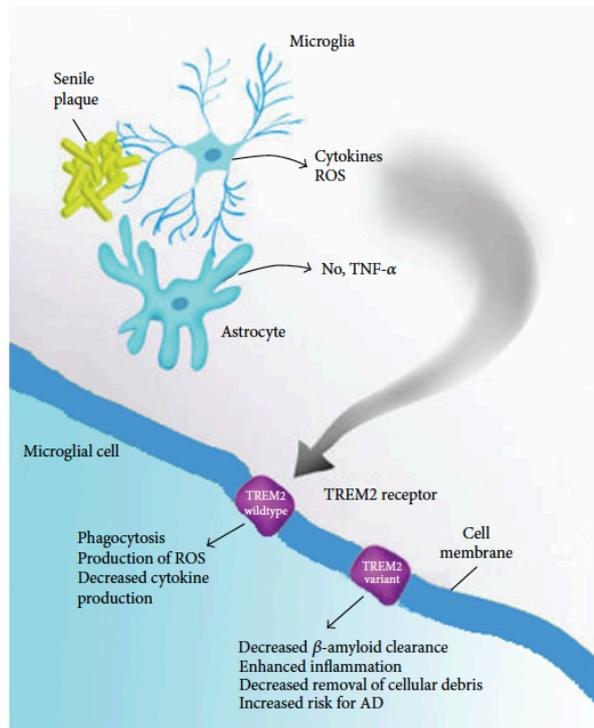


Figure 2 : Rôle d'un récepteur TREM2 normal comparé à celui d'un TREM2 muté au niveau d'une cellule microgliale (18)

La neuroinflammation dans la maladie d'Alzheimer est un sujet très étudié de nos jours ainsi que le rôle des variants génétiques pouvant être une piste pour le dépistage précoce de la maladie.

I-5 Mise en place du diagnostic

La HAS mise sur un diagnostic précoce des personnes présentant des troubles de la mémoire ainsi que pour les personnes dont leur entourage a observé un changement psycho-comportemental non expliqué. Le diagnostic peut se faire également chez des patients venant consulter ou étant hospitalisés pour un motif pouvant impliquer un trouble cognitif : accident vasculaire cérébral, chute, syndrome confusionnel (19).

I-5.1 Entretiens médicaux

En général, la première prise de contact se fait avec le médecin généraliste.

L'entretien initial va se dérouler seul avec le patient ou, si ce dernier l'autorise, en présence d'un proche qui pourra apporter également son propre avis (19).

Il sera demandé au patient de raconter son historique médical pour la recherche de certains antécédents (psychiatriques, traumatiques, familiaux) ainsi qu'un recueil de ses traitements médicamenteux.

Le patient subira un examen clinique sur le plan général (mesure de la tension artérielle, du rythme cardiaque, le déficit sensoriel...).

Les dosages de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), la protéine-C réactive (CRP), la natrémie, la calcémie ainsi qu'un bilan rénal pourront être demandés s'ils n'avaient pas été effectués récemment.

Beaucoup de maladies sont à écarter avant de poser un véritable diagnostic de la maladie d'Alzheimer comme une dépression, un trouble psychiatrique, une maladie infectieuse, une maladie inflammatoire, une prise de toxique, une maladie cardiovasculaire, un trouble métabolique ou carenciel, une démence vasculaire...

Lorsqu'un trouble neurocognitif est évoqué, le médecin généraliste oriente son patient vers une consultation mémoire pour effectuer des examens complémentaires. Cette consultation peut se faire au sein d'un Centre Mémoire Ressources et Recherche (CMRR).

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer doit être établi par un médecin spécialiste de la mémoire : neurologue, gériatre ou psychiatre.

I-5.2 Bilan neuropsychique par le biais de tests

Lors de la consultation mémoire, le spécialiste va s'appuyer sur « les critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer » du DSM-IV (**Tableau 1**).

Tableau 1 : Critères diagnostiques du DSM-IV (20)

Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébrovasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématorne sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

Cette consultation mémoire a pour but de confirmer ou d'infirmier le diagnostic de trouble cognitif et de chercher l'étiologie de ce trouble ainsi que son stade de gravité.

Pour évaluer le ou les trouble(s) cognitif(s), plusieurs tests peuvent être proposés et plusieurs séances peuvent être nécessaires pour poser un réel diagnostic.

Il n'y a pas de tests imposés aux professionnels dans l'évaluation des troubles cognitifs, ils sont libres dans leurs choix c'est pour cela que j'ai décidé d'en citer quelques-uns parmi tous ceux qui peuvent être proposés.

I-5.2.1 Les tests d'évaluation de l'état fonctionnel

- **ADL** : Activités de la vie quotidienne ou Activities of Daily Living (**Tableau 2**) :

Ce test va renseigner sur les aptitudes du patient à réaliser les activités basiques de la vie quotidienne.

Il y a 6 items avec 2 cotations possibles : 1 témoigne de l'indépendance et 0 de la dépendance.

Le score global sera compris entre 0 et 6.

Concernant l'interprétation, plus le score est bas, plus il signifie une totale dépendance de la personne et plus le score est élevé, plus l'indépendance de la personne est importante.

Tableau 2 : Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL)

	Points
1. Hygiène corporelle	
Indépendance	1
Aide partielle	0,5
Dépendance	0
2. Habillage	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0,5
Dépendant	0
3. Aller aux toilettes	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0,5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
4. Transfert	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0,5
Grabataire	0
5. Continence	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0,5
Incontinence urinaire ou fécale	0
6. Repas	
Manger seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0,5
Dépendant	0
Total des points	

- **IADL** : Activités Instrumentales de la vie quotidienne ou Instrumental Activities of Daily Living (**Tableau 3**).

Ce test visera à mesurer la capacité d'une personne à réaliser, sans aide humaine, des activités simples et des activités plus complexes de la vie quotidienne.

Ce questionnaire a été mis au point par Lawton et Brody en 1969.

Ce questionnaire permettra d'avoir un reflet de la personne lorsqu'elle est toute seule à son domicile.

Il y a 2 parties :

- « Activités courantes » avec 8 items notés 0 ou 1
- « Entretien quotidien » avec 6 items notés 0 ou 1

Le score peut aller de 0, qui signifie une totale dépendance à 14, pour une très forte indépendance.

Il faudra veiller à l'avance à demander au patient si ce sont des activités qu'il connaît. On ne pourra juger les réponses sur des actes que la personne n'a jamais réalisés dans sa vie.

Tableau 3 : Les 14 items des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL)(21) :

1. Activités courantes	
a. Aptitude à utiliser le téléphone	
Se sert normalement du téléphone	1
Compose quelques numéros très connus	1
Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1
N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0
Incapable d'utiliser le téléphone	0
b. Courses	
Fait des courses normalement	1
Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats : trois au moins)	0
Doit être accompagné pour faire des courses	0
Complètement incapable de faire des courses	0
c. Préparation des aliments	
Non applicable : n'a jamais préparé des repas	/
Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1
Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0
Réchauffe et sert les repas préparés ou prépare des repas mais de façon plus ou moins adéquate	0
Il est nécessaire de lui préparer des repas et de les lui servir	0
d. Entretien ménager	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	/
Entretien sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1
Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que : laver la vaisselle, faire les lits	1
A besoin d'aide pour les travaux d'entretiens ménagers	1
Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0
e. Blanchisserie	
Non applicable : n'a jamais eu d'activités ménagères	/
Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1
Lave les petits articles, rince les chaussettes, les bas, etc..	1
Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0

f. Moyens de transports		
Utilise les transports publics de façon indépendante ou conduit sa propre voiture		1
Organise ses déplacements en taxi, mais autrement n'utilise aucun transport public		1
Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un ou accompagné		1
Déplacement limité, en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un		0
g. Responsable à l'égard de son traitement		
Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)		1
Est responsable de ses médicaments si des doses séparées lui sont préparées à l'avance		0
Est incapable de prendre seul ses médicaments s'ils lui sont préparés à l'avance en doses séparées		0
h. Aptitude à manipuler l'argent		
Non applicable : n'a jamais manipulé l'argent		/
Gère ses finances de façon autonome (rédaction de chèques, budget, loyer, factures, opérations à la banque), recueille et ordonne ses revenus		1
Se débrouille pour les achats quotidiens mais a besoin pour les opérations à la banque, les achats importants		1
Incapable de manipuler l'argent		0
Total pour les « Activités courantes »		.../8
2. Entretien quotidien		
a. Propreté		
Se débrouille seul aux toilettes, pas d'incontinence		1
On doit rappeler au patient qu'il doit aller aux toilettes, ou il a besoin d'aide, ou il a quelques accidents (au plus une fois/semaine)		0
Se souille en dormant plus d'une fois/semaine		0
Se souille éveillé plus d'une fois/semaine		0
Aucun contrôle sphinctérien		0
b. Alimentation		
Mange sans aide		1
Mange avec aide mineure aux heures de repas et/ou avec une préparation spéciale de la nourriture ou une aide pour se nettoyer après les repas		0
S'alimente seul avec une aide modérée et est « négligé »		0
Nécessite une aide importante pour les repas		0
Ne s'alimente pas seul du tout et résiste aux efforts des autres pour s'alimenter		0
c. Habillage		
S'habille, se débrouille et sélectionne ses vêtements de sa propre garde-robe		1
S'habille, se déshabille seul si les vêtements sont présélectionnés		0
A besoin d'une aide pour s'habiller même lorsque les vêtements sont présélectionnés		0
A besoin d'une aide importante pour s'habiller mais coopère à l'habillage		0
Complètement incapable de s'habiller seul et/ou résiste à l'aide des autres		0
d. Soins personnels (propreté, cheveux, ongles, mains, visage, vêtements)		
Toujours proprement vêtu, bien tenu sans aide		1
Prend soin de lui de façon appropriée, avec une aide mineure occasionnellement (Ex : pour se raser)		0
Nécessite une aide modérée et régulière ou une supervision		0
Nécessite une aide totale mais peut rester bien net après l'aide de l'entourage		0
Refuse toute aide de l'entourage pour rester net		0
e. Déplacements		
Se déplace dans les étages ou en ville		1
Se déplace dans le quartier, dans les environs proches		0
Se déplace avec l'aide de quelqu'un ou utilise une aide (clôture, rampe), une canne, un fauteuil roulant		0
S'assoit sur un siège ou dans un fauteuil roulant, ne peut se mouvoir seul, sans aide		0
Alité la plupart du temps		0
f. Bains		
Se lave seul (baignoire, douche, etc...) sans aide		1
Se lave seul avec une aide pour entrer dans la baignoire ou pour en sortir		0
Se lave le visage et les mains facilement mais ne peut se laver le reste du corps		0
Ne se lave pas seul mais coopère lorsqu'on le lave		0
N'essaie pas de se laver seul et/ou résiste à l'aide de l'entourage		0
Total pour « Entretien quotidien »		.../6
TOTAL GLOBAL		.../14

I-5.2.2 Les tests évaluant les déficits cognitifs

- **MMSE** : Mini Mental State Examination de Folstein (**Tableau 4**)

Ce test évalue les capacités mentales de la personne afin de détecter ou non la présence d'un trouble cognitif.

Le questionnaire comporte 30 items à réponses courtes.

Plusieurs paramètres y seront mesurés tels que l'orientation, la mémorisation, l'attention, le calcul, la rétention mnésique, le langage et la praxie de construction (22).

Le test ne doit pas excéder 15 à 20 minutes, mais cette limite de temps n'est pas imposée au patient.

Une réponse juste vaut 1 point, une réponse fautive vaut 0 point. Le score va donc de 0 à 30 points.

Il n'est en aucun cas considéré comme un test diagnostique à lui seul pour la maladie d'Alzheimer.

Cette méthode reste la plus connue et la plus utilisée de nos jours. Le test a été traduit dans plusieurs langues pour un usage sur le plan international.

Tableau 4 : Questionnaire du Mini-Mental State Examination

MINI MENTAL STATE EXAMINATION (M.M.S.E)		Etiquette du patient	
Date :			
Évalué(e) par :			
Niveau socio-culturel			
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.			
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ?			
→ Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :			
1. en quelle année sommes-nous ?	[] []	4. Quel jour du mois ?	[] []
2. en quelle saison ?	[] []	5. Quel jour de la semaine ?	[] []
3. en quel mois ?	[] []		
→ 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 ?	[] [] [] []		
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?	[] [] [] []		
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?	[] [] [] []		
9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?	[] [] [] []		
10. A 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 demanderai tout à l'heure.			
11. Cigare	[citron	ou	[fauteuil
12. fleur	[dé	ou	[tulipe
13. porte	[ballon		[canard
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 pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O N.			
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	[citron	ou	[fauteuil
20. fleur	[dé	ou	[tulipe
21. porte	[ballon		[canard
LANGAGE			
22. quel est le nom de cet objet?	Montrer un crayon.	[] []	
23. Quel est le nom de cet objet	Montrer une montre	[] []	
24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »			
→ Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :			
25. prenez cette feuille de papier avec la main droite.	[] []		
26. Pliez-la en deux.	[] []		
27. et jetez-la par terre ».	[] []		
→ Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :			
28. « faites ce qui est écrit ».	[] []		
→ Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant :			
29. voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »	[] []		
PRAXIQUES CONSTRUCTIVES.			
→ Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :			
30. « Voulez-vous recopier ce dessin ».	[] []		
			
SCORE TOTAL (0 à 30)		[] [] [] []	

Évaluation des résultats :

- MMSE > 27 : absence de dysfonction cognitive.
- MMSE >24 mais < 27 : déficit cognitif léger. On ne peut pas le relier directement à un début de maladie d'Alzheimer.
- MMSE < 24 = évocateur d'une démence.

- **Le test de l'horloge** :

Il évaluera la praxie, l'attention, les connaissances sémantiques, les capacités à exécuter des activités, l'orientation dans le temps et l'espace.

C'est un test très rapide où le patient est l'unique acteur : il lui sera demandé de dessiner au sein d'un cercle déjà présent sur une feuille, une horloge, à l'intérieur de laquelle il devra placer les aiguilles à une heure précise (ex : 12 heures moins le quart).

Plusieurs critères seront étudiés : la position de toutes les heures d'une horloge à leur place précise, le nombre d'aiguilles et l'heure exacte demandée.

La sensibilité du test augmente en fonction du stade de la démence (23).

- **ADAS- Cog** : Alzheimer Disease Assessment Cognitive Scale

Ce test va évaluer deux choses : l'humeur et le comportement de la personne d'un côté et de l'autre ses fonctions cognitives.

Il est composé de 11 tests. Le test dans sa globalité nécessite entre 30 et 45 minutes selon les patients.

Le score variera de 0 à 70. Le déficit est d'autant plus important que le score est élevé.

Les questions seront posées dans le même ordre et un temps sera laissé au patient pour y répondre.

Exemple d'exercices proposés par le test d'ADAS-Cog (24):

- Le rappel de mot : le patient lit 10 mots à haute voix puis il doit essayer de se rappeler du plus de mots possibles. L'exercice sera répété trois fois. Le score du patient correspondra au nombre de mots qui n'ont pas été correctement identifiés lors des 3 essais.

- Expression orale : elle sera évaluée durant toute la durée du test. L'instructeur prêtera attention au discours du patient, aux difficultés qu'il peut rencontrer pour trouver ses mots. La cotation à cette étape ira de 0 (aucune difficulté à trouver ses mots) à 5 (graves difficultés pour trouver ses mots, le patient émet des sons sans signification).

- Nommer des objets et des doigts : Douze objets sont montrés au patient et celui-ci doit les identifier correctement. Puis on demande au patient de nommer les doigts de sa main. Le score évoluera de 0 à 5 selon le nombre de mauvaises réponses.

- **L'épreuve de Grober-Buschke**

Ce test a une vraie valeur diagnostique comparée aux autres tests cités car il permet d'évaluer la mémoire épisodique verbale (25).

On va demander au patient de lire et d'apprendre une liste de 16 mots appartenant à 16 catégories sémantiques différentes.

Pour cela dans un premier temps, les mots sont présentés dans un ordre préétabli par groupe de quatre sur des planches.

On demande au patient d'identifier les 4 premiers mots à l'aide d'indices sémantiques comme par exemple « Quel est le nom du poisson ? » celui-ci doit le montrer sur la planche puis le lire à haute voix.

Ensuite les 4 mots sont retirés de la vue du patient et celui-ci doit énumérer chacun des mots vus.

On lui apporte 4 nouveaux mots et ainsi de suite jusqu'à temps que les 16 mots soient présentés au patient.

Puis ensuite et après une distraction, le patient à 2 min pour se rappeler du plus de mots sans tenir compte de l'ordre dans lequel ils lui ont été présentés.

Ensuite une liste de mots est présentée au patient dans laquelle se trouve les 16 mots du début mélangés à 16 distracteurs sémantiques c'est à dire des mots appartenant aux mêmes catégories que ceux du départ ainsi que 16 distracteurs non reliés sémantiquement c'est-à-dire appartenant à des catégories différentes.

Pour chaque mot, le patient doit dire s'il appartient à la liste des 16 mots du début.

Ce test va permettre de faire travailler l'encodage au patient c'est-à-dire la capacité à se remémorer un objet par le biais d'une description ainsi que la récupération de souvenirs.

Pour l'interprétation, lors du rappel libre, l'examineur attribuera au patient un point pour chaque réponse juste. Lors du rappel indicé, il en sera de même pour l'attribution des points.

Il n'y a pas de score précis attendu, c'est plutôt une interprétation du type déficit qui sera révélé par ce test.

Pour la première étape, l'identification des mots atteste que la personne peut comprendre et associer les images avec les catégories qui correspondent. C'est le signe que la stratégie d'encodage a bien été mise en place.

Un déficit d'encodage sera évalué lorsque la personne aura des soucis de rappels indicés (lorsque l'interrogateur donnera des indices sémantiques).

Un déficit de récupération pourra être établi lorsque le patient aura des difficultés de rappels libres (sans indice sémantique).

Un déficit de stockage sera révélé lorsque le patient aura un souci lors des rappels indicés et des rappels libres.

I-5.3 Les biomarqueurs

Les biomarqueurs sont les traces des modifications biologiques provoquées par la maladie.

Pour la maladie d'Alzheimer, aucun biomarqueur n'a été mis en évidence avant l'apparition des symptômes même si la recherche dans ce domaine reste très intense pour pouvoir diagnostiquer le plus tôt possible les patients.

I-5.3.1 L'imagerie cérébrale

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut mettre en évidence une atrophie cérébrale notamment au niveau des hippocampes. C'est à ce niveau-là qu'est gérée la mémoire à court terme.

L'atrophie hippocampique s'accompagne d'une atrophie corticale temporale, pariétale et frontale avec l'évolution de la maladie. Mais elle ne peut à elle seule être un marqueur de diagnostic suffisant de la maladie d'Alzheimer.

L'atrophie hippocampique peut également s'observer dans d'autres maladies neurodégénératives comme la démence à corps de Lewy (26).

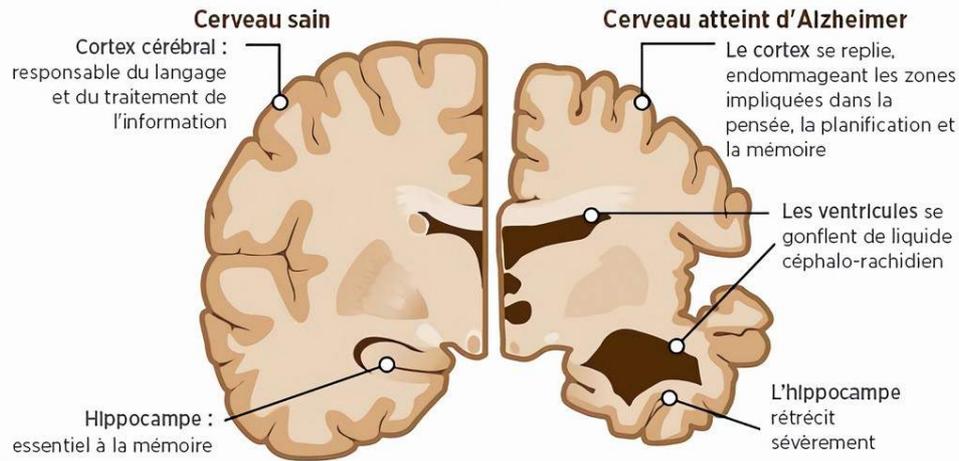


Figure 3 : Représentation d'un cortex cérébral sain comparé à celui d'un patient Alzheimer (27)

La tomographie par émission de positons (TEP) est une source d'imagerie tridimensionnelle non invasive utilisant une substance radioactive pour mettre en évidence des changements au niveau du cerveau.

Dans le contexte d'Alzheimer, elle permet de révéler les aires cérébrales pouvant être le site de développement de la maladie.

Le traceur le plus souvent utilisé est le ^{18}F -fluoro-d-deoxyglucose (^{18}FDG), injecté par voie intraveineuse.

Une fois dans le sang, le ^{18}FDG sera transporté au niveau des neurones.

On veut étudier la consommation cérébrale de glucose c'est-à-dire le taux de métabolisme cérébral.

La faible activité synaptique dans la maladie d'Alzheimer réduit le métabolisme cérébral du glucose et donc réduit la fixation du radiotracer dans le cerveau des patients.

Chez les patients atteints par la maladie, le TEP doit révéler un hypométabolisme du glucose tout d'abord dans le cortex pariéto-temporal postérieur au début de la maladie mais qui en évoluant s'étend à toutes les régions cérébrales.

D'autres radiotraceurs ont été développés pour être plus spécifiques des lésions de la maladie d'Alzheimer.

Le ^{11}C -PIB (Carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B) est un marqueur ayant une grande affinité pour les peptides $\text{A}\beta$ et les dégénérescences neurofibrillaires (28).

Chez un patient sain, ce marqueur est faiblement retrouvé dans les aires corticales et sous corticales tandis qu'il est fortement présent dans les aires cérébrales du patient Alzheimer du fait d'une forte présence de peptide A β (29).

Ce traceur a ses limites car il possède une courte demi-vie, il est donc peu utilisé.

Le FDDNP (2-(1-{6-[2-[fluorine-18]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl}-ethylidene)malononitrile) est un autre traceur utilisé car il est l'un des seuls à présenter une très bonne affinité pour la protéine Tau.

C'est le seul radiotracer capable de révéler des dégénérescences neurofibrillaires au niveau de l'hippocampe chez des sujets vivants. Il est donc fortement retrouvé dans un cerveau atteint.

La formation d'enchevêtrements neurofibrillaires précéderait de façon progressive le développement des plaques amyloïdes d'au moins vingt ans (30).

Le diagnostic précoce et préclinique de la maladie d'Alzheimer, avant qu'elle ne se propage largement, par le biais du traceur FDDNP semble donc prometteur chez les sujets vivants.

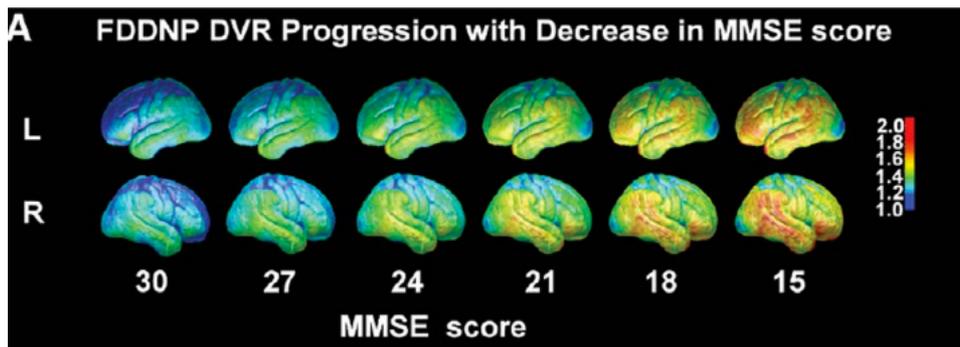


Figure 4 : Représentation de cortex cérébral droit et gauche avec le radiotracer FDDNP et selon différents scores du MMSE (30)

Cette figure nous représente bien l'évolution de la maladie au niveau des différentes aires corticales corrélée aux résultats du test MMSE. Il n'y a pas de différence entre le côté droit et gauche du cerveau.

Plus le score du patient diminue, plus il y a de formation de dégénérescences neurofibrillaires favorisant une augmentation de zones marquées par le FDDNP.

Contrairement à l'IRM, la TEP permet de suivre l'évolution de la maladie *in vivo* et est un bon outil pour évaluer le stade de la maladie et évoquer son pronostic.

En 2015, l'Hôpital de la Pitié-Salpêtrière s'est doté du premier TEP-IRM de France dédié aux maladies neurodégénératives. Cet appareil permet au patient de passer ces deux examens en une seule fois.

I-5.3.2 Les marqueurs biologiques

Le dosage des biomarqueurs du Liquide Céphalo-Rachidien (LCR) est le seul examen permettant de voir les lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer *in vivo*.

Les trois biomarqueurs dosés sont les protéines Tau totales, les protéines Tau hyperphosphorylées et le peptide A β -42.

Chez une personne Alzheimer, lors de la mort neuronale, les protéines Tau totales et hyperphosphorylées se trouvant dans le domaine intracellulaire, passent dans le LCR. Il est donc normal d'en retrouver dans ce dernier à forte concentration.

Les peptides A β formés et agglutinés en plaques séniles eux ne peuvent plus passer dans le LCR et restent donc dans le domaine extracellulaire formant des plaques de plus en plus nombreuses. La concentration des peptides A β dans le prélèvement est donc faible (31).

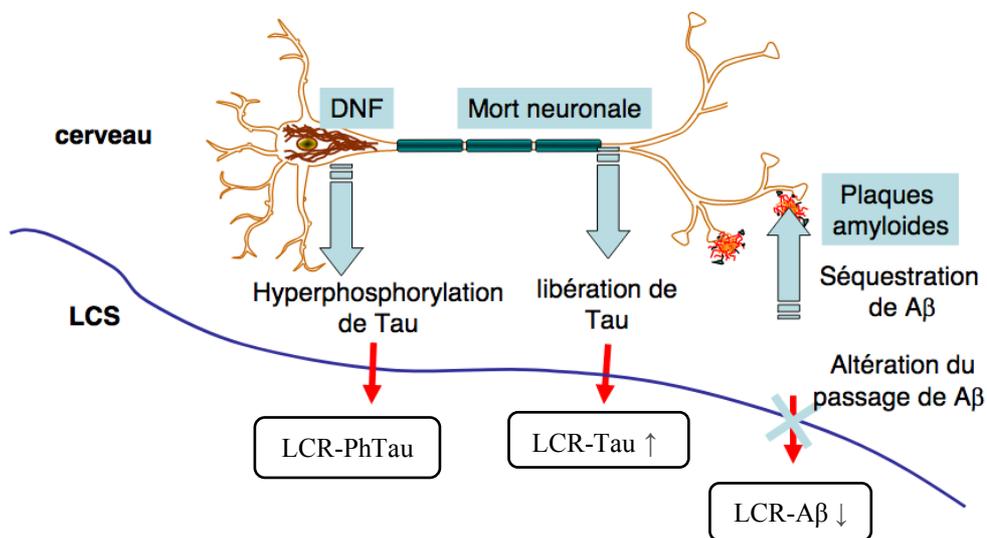


Figure 5 : Interprétation des variations des biomarqueurs dans le LCR au cours de la maladie d'Alzheimer, figure adaptée de (31)

Un bilan incluant une ponction lombaire est préconisé seulement chez les patients de moins de 65 ans dont une démence a été mise en évidence.

La ponction lombaire reste un geste invasif et ne se fera que si le médecin, avec l'accord du patient, considère qu'elle permettrait de préciser le diagnostic étiologique et que le pronostic représenterait un bénéfice pour le patient.

Le dosage de TREM2 ainsi que de l'APO E4 sont également des marqueurs de la maladie d'Alzheimer.

II- Le déclin des thérapies médicamenteuses

II-1 Les quatre médicaments symptomatiques

Les quatre molécules symptomatiques agissent sur les conséquences de la maladie et non sur la cause elle-même qui est inconnue dans plus de 99% des cas. Elles vont stabiliser les fonctions cognitives et contrôler les troubles du comportement. En aucun cas ces traitements ne peuvent guérir la maladie.

Seuls les gériatres, neurologues, psychiatres et les médecins possédant un diplôme d'études spécialisées complémentaires de gériatrie peuvent prescrire une initiation de traitement par l'une des quatre spécialités disponibles (32). Ces dernières sont inscrites à la liste I.

Le médecin généraliste pourra par la suite renouveler la prescription durant un an.

II-1.1 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Dans la maladie d'Alzheimer, la neurotransmission cholinergique est l'une des premières altérées par la mort des neurones dans la région hippocampique. C'est pour cela qu'une des stratégies thérapeutiques consiste à augmenter les taux cholinergiques dans le cerveau en inhibant l'activité biologique de l'acétylcholinestérase (33).

L'acétylcholine provient de l'acétylcoenzyme A que l'on retrouve dans la mitochondrie mais également de la choline d'origine alimentaire. L'association de l'acétylcoenzyme A à la choline forme l'acétylcholine grâce à la choline-acétyl-transférase (34).

L'acétylcholine est synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons axonales par les neurones cholinergiques. Ensuite elle se retrouve enfermée dans des vésicules de transports.

Lors d'une dépolarisation de la membrane présynaptique à la suite d'un potentiel d'action, il y a une entrée d'ions Ca^{2+} provoquant une augmentation intracellulaire de Ca^{2+} .

Cette augmentation entraîne une exocytose. Les substances sortent donc du cytoplasme pour aller dans la fente synaptique.

Les molécules d'acétylcholine se fixent à des récepteurs nicotiniques ou muscariniques.

Les récepteurs muscariniques sont couplés à la protéine G et peuvent être présynaptiques (M2) ou postsynaptiques (M1 et M3). Ils jouent un rôle dans la régulation de la mémoire et des processus d'apprentissage au niveau du cortex et de l'hippocampe.

Les récepteurs nicotiniques sont des protéines membranaires ubiquitaires exprimées dans de très nombreux neurones.

L'acétylcholinestérase (AChE) est une molécule détruisant l'acétylcholine en la coupant en deux pour éviter une accumulation excessive.

L'acétylcholine par l'action l'acétylcholinestérase est inactivée pour former l'acétylCoenzyme A et la choline dans la fente synaptique.

Les molécules d'acétylcholine ne peuvent plus se lier à leurs récepteurs. La liaison aux récepteurs est fortement diminuée dans la maladie d'Alzheimer.

L'objectif des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase est de restaurer la transmission cholinergique aussi proche de la normale en inhibant la dégradation de l'acétylcholine dans la fente synaptique par le biais de l'acétylcholinestérase. L'inhibition de cette enzyme va permettre d'augmenter les concentrations synaptiques en acétylcholine.

Ils seront utilisés dans les formes légères à modérées de la MA.

À savoir que le premier inhibiteur de l'acétylcholinestérase mis sur le marché en 1993 est la Tacrine (35). Depuis ce médicament a été retiré à cause de son risque hépatique.

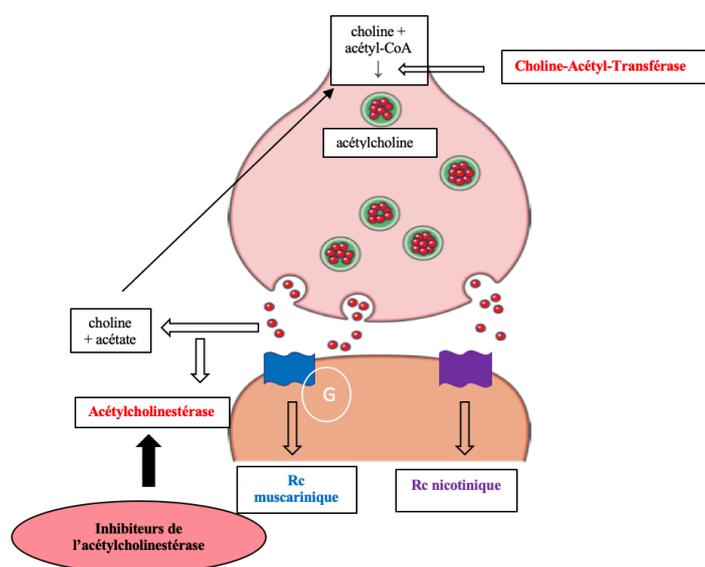


Figure 6 : Action des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase au niveau d'une synapse cholinergique, figure inspirée de (35)

L'association de deux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase n'est pas possible.

II-1.1.1 Donépézil (ARICEPT®)

L'Aricept en comprimés a été mis sur le marché en 1997 par le laboratoire Eisai.

Il existe deux dosages possibles 5 mg et 10 mg en comprimés pelliculés ou comprimés orodispersibles. Ces derniers ont été commercialisés en 2006.

L'initiation de traitement se fait au dosage de 5 mg, une prise par jour le soir au coucher.

Il est indiqué pour les stades légers à modérés de la maladie.

C'est au bout d'un mois, que le traitement pourra être évalué selon la réponse clinique.

Il pourra être réadapté, si cela est nécessaire, à la posologie maximale par jour de 10 mg.

Une étude montre que le donépézil administré à une dose quotidienne de 5 mg ou 10 mg induit une inhibition de l'activité de l'acétylcholinestérase (mesurée dans les membranes des hématies) respectivement de 63,6% et de 77,3% à l'état d'équilibre avant la prise suivante (36).

Plusieurs études (30 études impliquant 8257 participants), ayant porté sur une administration de donépézil 10 mg *versus* un placebo en double aveugle et sur plusieurs mois (six mois maximum), ont mis en avant des résultats légèrement meilleurs pour les personnes ayant reçu le donépézil à la différence des personnes ayant reçu les comprimés placebo.

Les effets positifs se sont reflétés sur la fonction cognitive (mémoire, apprentissage) mais également sur la gestion de leurs activités quotidiennes.

Certaines personnes, ayant pris du donépézil, ont été plus sujettes à des effets indésirables et sont sorties des études (37).

Les effets indésirables couramment observés sont des diarrhées, des crampes musculaires, de la fatigue, des nausées, des vomissements et des insomnies.

Lors d'une comparaison entre l'administration des deux dosages différents, les personnes ont rapporté moins d'effets secondaires en prenant du 5 mg plutôt que du 10 mg par jour. Cependant il a été montré que la fonction cognitive de la personne était moins bonne (évaluation faite par le biais de tests tels qu'ADAS-Cog ou MMSE).

Les inhibiteurs des cytochromes CYP3A4 (Kétoconazole, Itraconazole, Quinidine...) et 2D6 (Fluoxétine) ont une action inhibitrice sur le métabolisme du donépézil.

II-1.1.2 Galantamine (REMINYL®)

Sa première autorisation de mise sur le marché date d'octobre 2000.

Le laboratoire Janssen fabriquait le Reminyl en comprimés et gélules LP mais leur commercialisation a été arrêtée en novembre 2018 (38).

À ce jour, il ne reste plus que les spécialités génériques à base de galantamine en gélules LP ainsi que Reminyl 4 mg/mL toujours commercialisées par le laboratoire Janssen.

Cette molécule est indiquée dans le traitement des patients atteints des formes légères à modérées de démence de type Alzheimer.

Trois dosages différents sont trouvés au niveau des gélules LP : 8 mg, 16 mg et 24 mg.

Durant l'instauration de traitement et ce durant au moins un mois, la posologie recommandée est de 8 mg/j.

Après évaluation de la tolérance et de la balance bénéfice risque, la mise en place de la posologie d'entretien se fera au dosage de 16 mg/24h.

Si nécessaire et selon la réponse au traitement, une augmentation de la posologie d'entretien jusqu'à 24 mg/jour pourra avoir lieu après un bilan individuel approprié incluant une évaluation clinique de la tolérance.

La prise se fait une fois par jour le matin, de préférence au cours du repas afin de ralentir son absorption pour diminuer les effets indésirables de type cholinergique. Les gélules ne doivent pas être ouvertes.

Il y a un risque d'effet vagotonique sur la fréquence cardiaque pouvant induire des bradycardies et tous types de bloc auriculo-ventriculaire.

Une vigilance doit être observée avec les médicaments pouvant induire des torsades de pointes.

La galantamine n'est pas recommandée chez les patients ayant une obstruction gastro-intestinale ou ayant récemment subi une intervention chirurgicale gastro-intestinale car elle peut provoquer la survenue d'ulcère peptique.

II-1.1.3 Rivastigmine (EXELON®)

C'est le laboratoire Novartis pharma qui a commercialisé pour la première fois l'exelon en 2007.

L'exelon existe en solution buvable (2 mg/mL), dispositifs transdermiques (4,6 mg/24h ou 9,5 mg/24h) et gélules (1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg). Sa forme générique, rivastigmine, n'existe que sous forme patch ou gélule.

Pour la voie orale, le traitement débute au dosage de 1,5 mg administré deux fois par jour le matin et le soir au moment du repas.

Si le patient a une bonne tolérance au traitement, le dosage pourra être augmenté par palier et ce qu'après au minimum deux semaines au dosage le plus bas, pour atteindre la dose efficace qui est de 3 à 6 mg deux fois par jour.

Si après 3 mois de traitement à une dose d'entretien, et qu'aucune incidence sur les symptômes de la maladie n'est observée ou qu'il n'y a pas de bénéfice positif pour le patient, le traitement devra être arrêté (41).

Concernant la forme transdermique, l'instauration du traitement se fait avec le plus faible dosage. Le patch est changé tous les jours sur un site d'application différent. Si le dosage est bien toléré durant une période d'essai d'un mois, le patient peut passer au dosage supérieur c'est-à-dire 9,5 mg.

Le patch ne doit pas être administré avant 14 jours au niveau de la même zone, il ne doit pas être découpé. S'il se décolle, il faut en recoller un autre jusqu'au prochain changement.

La forme patch permettra une administration plus fluide et continue de rivastigmine sur 24h diminuant ainsi les effets indésirables. Cela permet de réduire les fluctuations de concentrations plasmatiques induites par les gélules et donc améliorer la tolérance du patient.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont d'ordre gastro-intestinaux comme des nausées et des vomissements ainsi qu'une perte de poids.

Des effets au niveau cardiaque ont été montrés, notamment des cas de bradycardies lors de l'utilisation avec des bêtabloquants. Une surveillance clinique avec un électroencéphalogramme (ECG) est préconisée, de même que lorsque la rivastigmine est associée à des médicaments torsadogènes (ex : antipsychotiques).

Une étude a été lancée durant 24 semaines et a inclus 1195 participants atteints de la maladie. Le principe étant de comparer l'efficacité des patchs de rivastigmine dosés à 9,5 mg/24 heures par rapport aux gélules du même principe actif dosées à 6 mg et délivrées deux fois par jour.

Les résultats ont montré une efficacité comparable entre la forme transdermique et la forme orale. Cependant il y a eu deux tiers de moins de vomissements et de nausées avec le patch qu'avec la gélule (42). Les effets indésirables semblent donc moins présents lorsque le principe actif est diffusé sur 24h.

De plus, chez les patients dont le stade de la maladie est assez avancé, une forme patch semble être un bénéfice pour l'observance.

En plus d'inhiber l'acétylcholinestérase, la rivastigmine inhibe également la butyrylcholinestérase (BuChE). Cette molécule a un effet inhibiteur double contrairement aux deux précédentes molécules.

La butyrylcholinestérase est une cholinestérase majoritairement retrouvée au niveau des cellules gliales et joue un rôle important dans la médiation cholinergique (43).

Avec la présence de la maladie d'Alzheimer au niveau du cortex cérébral, l'activité de la BuChE augmente. Donc son inhibition, au même titre que celle de l'acétylcholinestérase, semble favoriser l'amélioration de la cognition.

La double inhibition représenterait des effets très intéressants sur le long terme pour améliorer les troubles observés. De plus le traitement par rivastigmine chez les patients atteints de la maladie de Parkinson a également fait ses preuves. C'est d'ailleurs la deuxième indication pour la rivastigmine.

II.1.2 L'antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate

(NMDA) : Mémantine (EBIXA®)

L'Ebixa a été mis sur le marché en mai 2002 par le laboratoire Lundbeck Canada.

L'Ebixa et ses génériques sous le nom de mémantine, existent sous forme de comprimés avec deux dosages possibles : 10 mg et 20 mg.

L'Ebixa existe sous la forme de solution buvable dosée à 5 mg/pression.

La cible de la mémantine ne va pas être l'acétylcholine, comme les trois précédentes molécules, mais un autre neurotransmetteur impliqué dans la transmission neuronale, le glutamate.

Le glutamate agit sur plusieurs récepteurs postsynaptiques ionotropiques permettant l'ouverture d'un canal cationique dont le NMDA.

Le glutamate prédomine dans les fonctions d'apprentissage et de mémoire.

Le processus de mémorisation comporte plusieurs étapes : l'encodage, la consolidation, le stockage et la récupération de l'information (44).

Dans les conditions physiologiques, il existe des mécanismes de recapture du glutamate pour limiter l'accumulation dans les espaces extracellulaires.

Lors d'un excès de glutamate, il y a une hyperactivation des récepteurs NMDA provoquant une entrée massive de Ca^{2+} dans les neurones et conduisant à leur mort, c'est l'excitotoxicité.

La mémantine est un antagoniste de faible affinité des récepteurs NMDA. La molécule va donc bloquer ces récepteurs mais elle sera rapidement déplacée pour éviter le blocage prolongé de ces derniers (45).

La mémantine n'agira que lorsque la concentration de glutamate sera trop importante dans la fente synaptique.

L'afflux trop importante de Ca^{2+} provoquera un stress oxydatif au sein du neurone engendrant un dysfonctionnement synaptique et une phosphorylation anormale de Tau.

L'indication de la mémantine est le traitement des patients adultes atteints par une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer.

Lors de l'initiation du traitement et durant les sept premiers jours, la posologie sera de 5 mg soit un demi comprimé de 10 mg. Puis chaque semaine pendant un mois, la posologie sera augmentée de 5 mg pour atteindre la dose d'entretien recommandée de 20 mg par jour. La posologie est augmentée par palier pour diminuer les effets indésirables.

Le traitement est administré un fois par jour au cours ou en dehors d'un repas (46). Le médicament doit être pris à la même heure chaque jour et la prise du traitement doit se faire sous le contrôle d'un accompagnant ou d'un auxiliaire de soin pour une meilleure observance.

Les effets indésirables possibles sont des sensations vertiges, des céphalées, une constipation, une somnolence ou une hypotension.

Toute association avec d'autres antagonistes des récepteurs NMDA (Amantadine, Kétamine...) est interdite au risque que les effets indésirables ne soient augmentés.

Des ajustements de traitements peuvent être nécessaires en cas d'association avec des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques.

L'association de la mémantine avec un inhibiteur de l'acétylcholinestérase est possible.

La personne souffrant d'Alzheimer est souvent poly-médicamentée. En plus de son possible traitement par un médicament symptomatique pour la maladie d'Alzheimer, d'autres pathologies liées ou non à la maladie peuvent apparaître comme de l'anxiété, une dépression, des troubles du sommeil...

Le patient peut se voir prescrire un antidépresseur, un anxiolytique ou un neuroleptique.

C'est d'ailleurs avec ces classes de médicaments que des interactions peuvent apparaître.

Le citalopram, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine, a été étudié chez les personnes démentes (47).

L'objectif était d'étudier l'efficacité du citalopram pour l'agitation des patients Alzheimer. Le traitement dosé à 30 mg en une prise par jour a permis une réduction significative de l'agitation chez les patients cependant des effets secondaires de type cardiaque sont apparus chez certains patients.

II-2 Le déremboursement des médicaments symptomatiques par le Ministère de la Santé et des Solidarités

Le 1^{er} août 2018, la Ministre de la Santé, Agnès Buzyn, a annoncé le déremboursement complet des quatre molécules ainsi que leurs génériques par l'Assurance Maladie. L'arrêté ayant été publié au journal officiel le 1^{er} juin 2018 (48).

II-2.1 Les études menées sur les médicaments par la HAS

Lors de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) des médicaments traitants la MA, l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) montrait que les traitements avaient un effet plus bénéfique que nocif.

Or, après quelques années, ces derniers ont été pointés du doigt par plusieurs avis de la commission de transparence.

La commission de transparence est une instance indépendante et scientifique de la HAS permettant d'évaluer le bénéfice/risque des médicaments en vue de déterminer la prise en charge par l'assurance maladie (49).

Pour cela, elle évalue deux paramètres :

- Le Service Médical Rendu (SMR) : il évalue l'efficacité du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique mais également les possibles effets indésirables.
Le SMR peut être important (65%), modéré (35%), faible (15%) ou insuffisant.
- L'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) correspond aux progrès thérapeutiques du médicament. Un score est attribué de I à IV. Le niveau I équivaut à un progrès majeur.

Si un effet indésirable important pour un médicament est recensé, il doit être communiqué aux Centres Régionaux de Pharmacovigilance (CRPV) par un professionnel de santé (médecin, pharmacien, ...). Une feuille de déclaration d'effets indésirables graves est disponible sur le site de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM).

L'ANSM sera chargée d'identifier les effets indésirables et de prendre des décisions sur la mise sur le marché des dits médicaments.

La France réévalue régulièrement l'intérêt du remboursement par l'assurance maladie des différents médicaments mis sur le marché pour s'assurer de leur efficacité selon leurs indications. Les quatre molécules avaient été réévaluées par la commission de transparence en 2007.

En moyenne les études ont duré entre six mois et un an et étaient au nombre de cinq méta-analyses Cochrane portant sur les médicaments anticholinestérasiques.

Dans l'ensemble, des effets positifs sur la cognition ainsi que sur la clinique globale des patients avaient été approuvés.

L'efficacité des médicaments était dose-dépendante. Sauf pour le donépézil dont l'efficacité à la posologie minimale a été démontrée soit 5 mg/j.

Concernant la mémantine, elle s'est avérée être le seul médicament indiqué pour les stades sévères de la maladie. Cependant celle-ci associée au donépézil a entraîné un effet supérieur que le donépézil seul. C'est la seule association qui a bénéficié d'une étude.

L'effet des médicaments sur certains symptômes de la maladie a fait ses preuves à court terme. Malgré cela, la capacité des traitements à ralentir ou modifier la progression de la maladie n'a pas été établie.

Les données cliniques disponibles ainsi que l'impact sur la vie quotidienne du patient par rapport aux quatre médicaments ne permettaient pas de les différencier en termes d'efficacité ni de tolérance dans leurs différentes indications.

En 2007, les SMR par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et par la mémantine dans les différents stades de la maladie ont été évalués importants.

L'ASMR des quatre molécules à quant à elle été classée au stade mineur (stade IV) dans le cadre de la prise en charge globale de la maladie (50). Le remboursement par l'assurance maladie était de 65%.

En 2011, la commission de transparence s'est de nouveau intéressée aux traitements de la maladie d'Alzheimer dans le but de les réévaluer à la suite de nouvelles données scientifiques. Les effets thérapeutiques sont jugés modestes et surtout visibles qu'à court terme en parallèle d'effets indésirables contraignants ainsi que des interactions médicamenteuses possibles avec les traitements chroniques des personnes âgées.

La CT a reconsidéré le SMR comme faible et a tranché le fait que les molécules n'apportaient pas d'amélioration du service médical rendu (51). Le remboursement par l'AM a été abaissé à 15%. De plus, une réévaluation du traitement au bout de six mois était nécessaire par le prescripteur pour juger de la poursuite ou non du traitement chez le patient.

La CT préconisait également qu'au bout d'un an de traitement le renouvellement de celui-ci devait être évalué lors d'une réunion pluridisciplinaire avec les différents médecins intervenants dans le parcours de soin du patient ainsi que le patient lui-même et son aidant.

En 2016, la CT a conclu à un SMR insuffisant (52) pour justifier leur remboursement au vu de la faible efficacité des traitements et aux effets secondaires potentiellement graves.

La liste des effets indésirables étant assez conséquente :

- Des troubles gastro-intestinaux : nausées, vomissements...
- Des troubles cardiaques : torsade de pointe, bradycardie...
- Des troubles neuropsychiatriques : hallucination, dépression...

Ces effets peuvent altérer la qualité de vie du patient et conduire à l'arrêt des traitements thérapeutiques.

L'HAS insiste désormais sur les prises en charge non médicamenteuses permettant d'améliorer la qualité de vie du patient et de ralentir son entrée en institution ainsi que de soulager le quotidien de l'aidant.

Ces possibilités de prise en charge seront d'ailleurs représentées dans le plan maladies neurodégénératives 2014-2019 (53).

C'est à la suite de ce dernier avis de la CT que le déremboursement des médicaments symptomatiques dans la maladie d'Alzheimer a été rendu officiel en 2018.

II-3 Étude de la prise en charge médicamenteuse depuis le déremboursement

Afin de répondre à la problématique de ma thèse qui concerne l'impact du déremboursement des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, j'ai décidé de lancer une enquête en concevant deux questionnaires pour des destinataires différents.

Le premier questionnaire était à l'attention des patients Alzheimer pour évaluer les conséquences du déremboursement suite au décret d'août 2018 et pour mesurer leur ressenti.

Le second questionnaire était destiné aux équipes officinales à l'échelle de la France.

II-3.1 Méthodologie de l'enquête

II-3.1.1 Mise en place du questionnaire à destination des patients

L'idée, à travers le questionnaire pour les patients, était d'évaluer les modifications de prise en charge par les patients et les éventuelles actions de substitutions de ces médicaments.

Ce questionnaire a été adressé aux associations Alzheimer de quelques départements (Vienne, Charente-Maritime, Deux-Sèvres) mais également à plusieurs Établissements d'Hébergements pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) dans les Deux-Sèvres.

J'avais conscience que ce type de questionnaire pouvait s'avérer compliqué à remplir par la personne selon le degré de sévérité de la maladie. C'est la raison pour laquelle j'ai donné la possibilité aux membres de la famille ou aux aidants de le renseigner.

Afin de faciliter le remplissage, j'ai opté pour une trame des questions à réponses courtes ou avec des cases à cocher.

La crise sanitaire actuelle a également été un frein à la diffusion de l'enquête. En effet, les associations *ad hoc* reçoivent peu de personnes pour des ateliers et le passage dans les structures d'accueil reste limité dans le contexte sanitaire.

Tableau 5 : Questionnaire à l'intention des patients atteints de la maladie d'Alzheimer

Déremboursement des médicaments symptomatiques dans la maladie d'Alzheimer, deux après, où en sommes-nous ?

Questionnaire destiné au patient atteint de la maladie d'Alzheimer et/ou son entourage

Je rédige ma thèse de Docteur en Pharmacie sur l'impact du déremboursement des médicaments prescrits chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer depuis le 1^{er} aout 2018.

En tant que patient, votre avis m'intéresse, vous qui prenez ou avez pris un traitement pour diminuer vos symptômes liés à cette maladie.

Si vous êtes aidant d'une personne atteinte de cette maladie ou que dans votre entourage un de vos proches en souffre, je vous invite à y répondre également en son nom ou avec lui.

Il n'y a pas de réponse vraie ou fausse, seul votre avis compte.
Le questionnaire est recto-verso.

8- Prenez-vous un autre traitement visant à réduire les symptômes de la maladie (compléments alimentaires, médicaments, phytothérapie ...)

Oui

Non

Si oui, pouvez-vous les mentionner ? _____

9- Pratiquez-vous une activité sportive ?

Oui

Non

Si oui, laquelle/lesquelles ? _____

10- Participez-vous à des ateliers ou à des programmes associatifs ?

Oui

Non

Si oui, lequel/lesquels :

Atelier de stimulation cognitive

Musicothérapie

Art-thérapie

Accueil de jour au sein d'une association

Autre (*merci de préciser*) : _____

II-3.1.2 Mise en place du questionnaire des officines

Ce questionnaire était destiné aux membres des officines qu'ils soient pharmaciens, préparateurs/trices ou étudiants en pharmacie.

Il a été conçu sur deux supports différents, papier ou en ligne afin de faciliter son traitement.

J'ai remis directement le document dans les pharmacies les plus proches ce qui m'a permis d'expliquer ma démarche. Pour le reste, j'ai diffusé à grande échelle par mail.

J'ai pu constater que la distribution de l'enquête aux patients par l'intermédiaire des officines, était plus difficile du fait d'une baisse de fréquentation des personnes Alzheimer.

Tableau 6 : Questionnaire à l'intention des équipes officinales

<p>Déremboursement des médicaments symptomatiques dans la maladie d'Alzheimer, deux après, où en sommes-nous ?</p>
--

Questionnaire destiné à chacun des membres de l'équipe officinale

Il n'y a personne au comptoir et vous avez quelques minutes à accorder à une étudiante de 6^{ème} année pour sa thèse ? Alors ce questionnaire est pour vous !

Je rédige ma thèse sur l'impact du déremboursement des médicaments prescrits chez le patient atteint de la maladie d'Alzheimer depuis le 1^{er} aout 2018 et j'aimerais avoir votre avis, vous qui êtes au contact des patients et de leurs entourages au quotidien.

Je vous remercie par avance de l'intérêt que vous porterez à ce questionnaire.

- 1- Vous êtes : Pharmacien Préparateur/trice Étudiant(e) en pharmacie
- 2- L'officine dans laquelle vous travaillez se situe dans une : Zone rurale
 Zone urbaine
 Zone de centre de commercial
- 3- Combien de patients Alzheimer avez-vous à votre officine au mois (*merci d'indiquer un chiffre ou nombre précis*) ? _____
- 4- Sur ce nombre de patients mensuel, combien prennent : (*merci d'indiquer un chiffre ou nombre précis*) :
- Donépézil (Aricept®) ? _____
 - Galantamine (Réminyl®) ? _____
 - Rivastigmine (Exelon®) ? _____
 - Mémantine (Ebixa®) ? _____
- 5- Selon vous, le nombre de prescriptions incluant une des quatre molécules a-t-il changé depuis leurs remboursements au 1^{er} août 2018 ?
- Oui Non
- Si oui, dans quel sens diriez-vous qu'il a changé ?
- Augmentation du nombre de prescriptions
 - Diminution du nombre de prescriptions
 - Augmentation de prescription d'une des 4 molécules
- Si oui, laquelle ? _____
- 6- En tant que professionnel de la santé, avez-vous compris les raisons ayant conduit au déremboursement des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer ?
- Oui Non
- Si non, pourquoi ? _____
- 7- Certains de vos patients vous ont-ils avoué avoir arrêté leur(s) traitement(s) à la suite de ce déremboursement (avec l'accord de leur médecin) ?
- Oui Non
- Si oui, quelle(s) raison(s) vous ont-ils avancé pour justifier cet arrêt ?
- Raison financière
 - Un nombre trop important d'effets indésirables
 - Inefficacité du traitement
 - Découragement vis-à-vis des traitements
 - Autre raison (merci de préciser) : _____

- 8- Avez-vous remarqué la prise d'autres substances vendues à l'officine chez les patients Alzheimer pour réduire leurs symptômes (Compléments alimentaires, médicaments, dispositifs médicaux, phytothérapie ...) ?

Oui

Non

Si oui, pouvez-vous les citer ?

II-3.2 Analyse quantitative générale de l'enquête

Sur environ 300 pharmacies sollicitées, 29 réponses ont été retournées correspondant à un panel de 107 patients. Auxquels s'ajoutent 10 questionnaires renvoyés par les patients eux-mêmes.

Au total, l'enquête porte sur 117 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.

Pour exploiter au mieux ces résultats, j'ai choisi de mettre en parallèle les deux questionnaires afin de confronter l'avis des patients par rapport à celui des professionnels de santé.

Concernant le questionnaire officine, il a été complété uniquement par des pharmaciens (100%).

Parmi les 29 questionnaires, 19 (65%) ont été complétés par des professionnels exerçant en milieu urbain (dont un situé dans un centre commercial) et 10 (35%) en milieu rural.

II-3.2.1 Analyse de populations

L'étude « patients » correspond à 3 femmes et 7 hommes. L'âge moyen des patients est de 83 ans. Tous n'ont pas répondu à la troisième question, à savoir depuis combien de temps étaient-ils atteints de la maladie, mais en moyenne ils étaient atteints depuis 4 ou 5 ans.

En effet, avec cette pathologie, il est toujours difficile de dater son début car les troubles peuvent paraître anodins lorsque la maladie s'installe et la pause du diagnostic par un professionnel est souvent tardive.

En moyenne, les pharmacies accueillent entre 3 et 4 patients Alzheimer par mois.

II-3.2.2 État des lieux des traitements médicamenteux

Sur les 10 patients interrogés, il ressort que seules trois molécules sur les quatre existantes ont été prescrites par le médecin avant l'arrêt du remboursement en 2018.

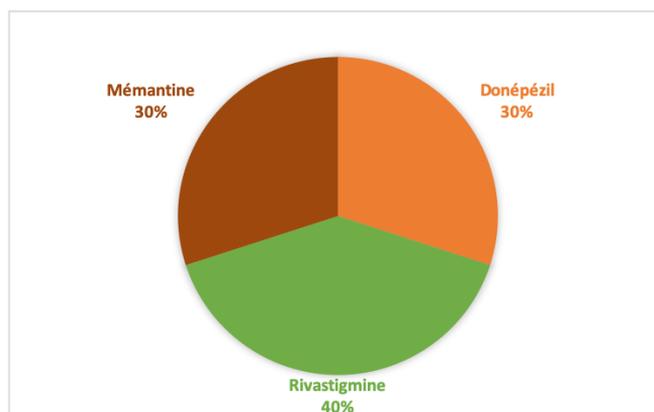


Figure 8 : Répartition des traitements administrés (source enquête individuelle)

Même si le nombre de cas est faible, on remarque que le rivastigmine a été prescrit plus souvent que la mémantine et le donépézil. Aucun des patients n'avait de traitement par Galantamine.

Sur les 29 pharmacies concernées par l'enquête, soit 107 patients, on constate que 16 d'entre eux ont arrêté de prendre un traitement après le déremboursement.

Sur les 91 patients qui prennent l'une des molécules depuis 2018, on sait que :

- 28 (31%) patients sont traités par Donépézil,
- 6 (7%) patients sont traités par Galantamine
- 15 (16%) patients sont traités par Rivastigmine
- 42 (46%) patients sont traités par Mémantine

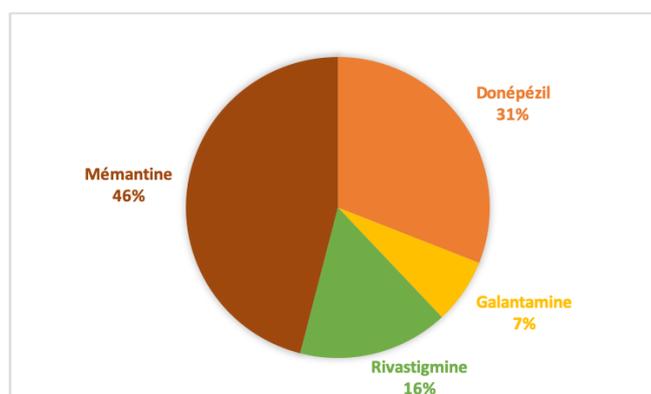


Figure 9 : Répartition des traitements administrés (source enquête officine)

Sur ce panel, on constate que les quatre molécules ont été administrées avec un avantage pour la Mémantine. De plus, les résultats obtenus auprès des patients (n=10) et des officines montrent le même taux pour le Donépézil, soit 30%.

II-3.2.3 Impact du déremboursement sur les prescriptions

Le cumul des 2 enquêtes montre que 94 patients soit 80% ont poursuivi le traitement médicamenteux.

On en déduit que les patients privilégient le bienfait thérapeutique du traitement malgré le coût financier qu'ils supportent.

Seule l'enquête directe auprès des 10 patients nous éclaire sur l'impact du déremboursement.

Sept d'entre eux ont arrêté : 5 pour raisons financières, 1 justifie l'inefficacité du traitement et 1 autre a interrompu sur décision de son spécialiste.

Interrogés sur le nombre de prescriptions depuis 2018, 90% des pharmaciens ont noté une diminution des prescriptions par les professionnels de santé.

En outre, j'ai également souhaité savoir si les patients avaient informé leurs pharmaciens de l'arrêt du traitement ainsi que les raisons.

Plus de la moitié des officines ont été informées par leurs patients de l'arrêt de leurs traitements, après accord du médecin. La raison la plus souvent mentionnée est financière.

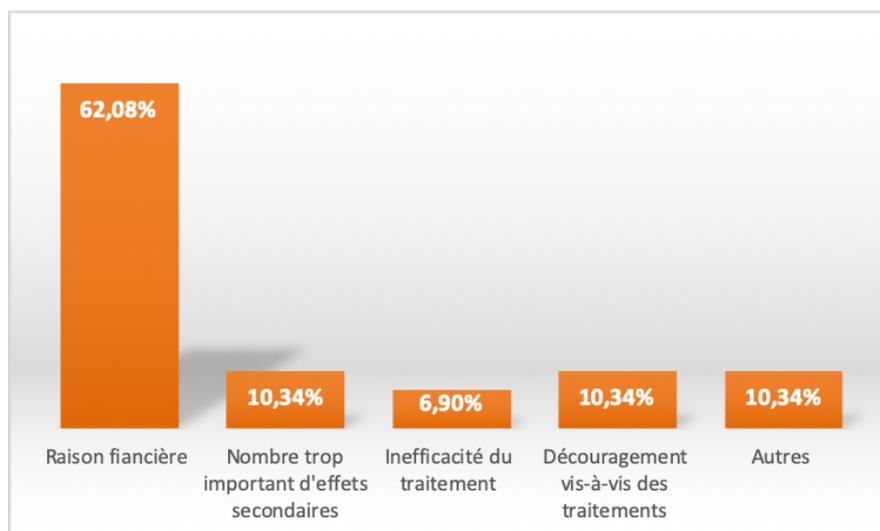


Figure 10 : Motifs de l'arrêt du traitement

II-3.2.4 La compréhension des mesures gouvernementales

À la question de savoir si la décision du Ministère concernant le déremboursement était comprise, les patients, à l'unanimité, ont répondu négativement et mentionnent de pas avoir suffisamment reçu d'informations de la part du corps médical.

En conséquence, les patients n'acceptent pas que leurs traitements ne soient plus remboursés. En revanche les professionnels de santé adhèrent en majorité à l'analyse du Ministère sur la balance coût des traitements/ bénéfice apporté.

En majorité, les pharmaciens ont compris ce qui avait conduit au déremboursement des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer. Quelques pharmaciens ont apporté des justifications à leur incompréhension à la décision ministérielle notant qu'il aurait été judicieux de raisonner par molécule et s'interrogent sur les perspectives médicales qui restent offertes aux patients.

II-3.2.5 Les autres alternatives thérapeutiques

La majorité des personnes ont répondu qu'elles ne prenaient pas de traitement médicamenteux complémentaire, hormis une personne prenant du *Ginkgo biloba*.

En outre 1/3 des patients interrogés ont indiqué pratiquer une activité sportive. Deux d'entre elles, font de la marche plusieurs fois par semaine.

Enfin, deux personnes pratiquent de l'art-thérapie et une participe à un accueil de jour une fois par semaine.

Il est difficile d'établir un lien entre l'adhésion à ces activités et l'arrêt du traitement.

En ce qui concerne l'enquête par les officines, 3/4 des pharmaciens interrogés n'ont pas noté de prise d'autres substances.

Pour 1/4, il a été remarqué des demandes de compléments alimentaires à base d'Oméga 3 ainsi qu'une augmentation de la prise d'antidépresseurs.

II-3.3 Bilan de l'enquête

Malgré une diffusion importante, le nombre de questionnaires retournés est faible et n'a permis de réaliser qu'une évaluation limitée de l'impact du déremboursement.

Néanmoins il permet de mettre en évidence quelques tendances :

- Les patients sont plutôt âgés et indiquent être malades depuis 4 ou 5 ans.
- La fréquentation des officines par les malades est du même ordre que l'on habite en zone rurale ou urbaine.

Nous pouvons noter qu'une molécule semble être plus représentée lorsqu'on observe les réponses des pharmaciens interrogés. La mémantine est la molécule la plus délivrée aux patients actuellement.

Son action étant constatée sur les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer, elle reste la plus utilisée dans notre étude.

Cela laisse penser que c'est lorsque que la maladie progresse et que les troubles s'accroissent qu'un traitement symptomatique est mis en place et que celui-ci est poursuivi.

Les patients qui indiquent avoir cessé les traitements en cours, l'ont décidé majoritairement pour des raisons financières.

Certains indicateurs des officines laissent penser que encore de nombreux patients sont sous traitement. Mais celles-ci notent tout de même une diminution des prescriptions pour de nouveaux patients depuis 2018.

On peut s'interroger sur cette baisse et la corréler avec le fait que les médecins sont peut-être réticents à prescrire un médicament qui n'est plus remboursé avec un SMR insuffisant.

Les pharmaciens interrogés ont en majorité pris acte de la faible efficacité des traitements au regard du bénéfice thérapeutique du patient.

En revanche pour la totalité des patients interrogés, l'arrêt de la prise en charge financière reste totalement incompris. Le coût du traitement mensuel supporté par ces derniers étant non négligeable.

Ils estiment ne pas avoir reçu suffisamment d'informations sur le sujet.

S'agissant des autres traitements, les données de l'enquête sont assez semblables. Du côté des patients, peu d'entre eux utilisent de la phytothérapie, les compléments alimentaires ou d'autres traitements.

Pour ce qui concerne les thérapeutiques non médicamenteuses, seule une minorité pratique une activité physique ou participe à des ateliers.

Ce manque d'intérêt face aux thérapeutiques non médicamenteuses ou aux compléments alimentaires est-il dû à un déficit d'informations et de communications des personnels de santé ? L'officine, ne serait-elle, pas justement le lieu idéal pour permettre d'évoquer les nouvelles stratégies thérapeutiques pouvant être mises en place pour accompagner au mieux le patient, limiter ses symptômes et repousser au maximum l'entrée en institution ?

II-4 Les compléments alimentaires pouvant être conseillés

II-4.1 La phytothérapie

II-4.1.1 Ginkgo biloba

Cet arbre appartient à la famille des Ginkgoacées, la plus ancienne famille apparue sur Terre.

Ses feuilles contiennent des flavonoïdes en grande quantité mais également des lactones diterpéniques appelés ginkgolides (54).

Les extraits de feuilles de ginkgo ont une action antioxydante en captant les radicaux libres pour améliorer la fonction mitochondriale. Ils diminuent la viscosité du sang et améliorent la neurotransmission notamment au niveau des systèmes glutamatergique, dopaminergique et cholinergique.

Les feuilles ont également une action adaptogène en diminuant les hormones liées au stress (ex : adrénaline) conduisant à une meilleure concentration.

La prise de *Ginkgo biloba* est recommandée pour « l'amélioration des performances intellectuelles chez les personnes âgées » selon l'OMS. Cependant les extraits n'entrent pas dans les traitements de la maladie d'Alzheimer.

C'est une plante à instaurer chez les patients en veillant avant tout à ce qu'il n'y ait pas d'interaction avec les traitements déjà initiés. Ne pas l'associer s'il y a un traitement par hormones thyroïdiennes ou par des anticoagulants oraux.

II-4.1.2 Bacopa monnieri

C'est une petite plante vivace avec des fleurs blanches, poussant dans les zones marécageuses et principalement retrouvée en Asie. Elle fait partie de la famille des Scrophulariacées.

Ses feuilles contiennent entre autres des flavonoïdes et des saponosides triterpéniques (appelés Bacosides A et B).

Cette plante a une action favorable sur la mémoire et la concentration en améliorant la transmission des messages nerveux.

Elle permet également de conserver des fonctions cérébrales optimales en améliorant la circulation sanguine dans le cerveau et en protégeant les neurones contre la toxicité induite par les plaques amyloïdes.

C'est aussi un puissant antioxydant, il prolonge la vie des neurones notamment au niveau de l'hippocampe (55).

Des études ont également montré que le bacopa pouvait avoir une action anti-inflammatoire par l'inhibition de la libération des cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-6.

II-4.1.3 Le curcuma

C'est une épice provenant du *Curcuma longa*, une plante appartenant à la même famille (zingibéracées) que le gingembre. Elle pousse en Asie essentiellement.

Le rhizome de curcuma contient des curcuminoïdes dont la curcumine. Cette dernière a des propriétés antioxydantes mais également anti-inflammatoires. Elle permet de diminuer le dysfonctionnement mitochondrial (56).

La curcumine aurait une action sur les processus inflammatoires du cerveau. En effet, l'apport de curcumine à un groupe de patients par rapport à un groupe recevant un placebo aurait eu un effet bénéfique sur les troubles cognitifs.

De plus, la consommation de curry (contenant du curcuma) dans les populations asiatiques âgées a montré un score MMSE meilleur par rapport à ceux qui n'en mangeaient que rarement (57).

Cette plante est contre-indiquée chez les patients ayant des problèmes de calculs biliaires. Elle est déconseillée en cas d'antécédents d'ulcères de l'estomac ou si le patient est traité par des anticoagulants ou des anti-inflammatoires.

II-4.2 L'acide aminé : la L-Sérine

Les astrocytes, qui se lient aux neurones, produisent de la L-sérine grâce au métabolisme énergétique du glucose.

La L-sérine est un précurseur de la D-sérine. Cette dernière se fixe sur les récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) permettant le bon fonctionnement du cerveau et la mémorisation.

Une étude sur des souris atteintes de la maladie d'Alzheimer a révélé qu'un déficit de glucose conduisait une baisse de production de L-sérine et donc une interaction plus faible de la D-sérine avec les récepteurs NMDA (58). Donc s'il y a moins de L-sérine produite cela engendre des troubles de la mémoire.

La L-Sérine semblerait être une piste de thérapie de la maladie d'Alzheimer car celle-ci prévient les déficits synaptiques et comportementaux chez les souris malades.

II-4.3 Les acides gras Oméga 3

C'est un groupe d'acides gras dits essentiels, donc indispensables au bon fonctionnement du corps humain.

Le précurseur des oméga 3 est l'acide α -linoléique (ALA). Il ne peut être apporté que par l'alimentation.

À partir de l'ALA, seront synthétisés d'autres acides gras : l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA).

Cependant, ils sont trop peu synthétisés dans notre organisme, c'est donc pour cela qu'une supplémentation en oméga 3 peut être nécessaire (59).

Les ALA sont retrouvés dans les huiles végétales : huile de noix, huile de colza, huile de soja, huile de graines de lin. Une cuillère par jour peut suffire pour la supplémentation.

Les EPA et DHA sont plutôt retrouvés dans les poissons gras tels que la sardine, le hareng, le maquereau, le thon... et même dans l'huile de foie de morue.

Les acides gras Oméga 3 sont présents dans les cellules du cerveau. Seulement lorsque leur concentration est trop faible, la flexibilité, la perméabilité et la communication entre les différentes cellules du système nerveux se font moins facilement menant à des troubles de la concentration.

Les Oméga 3 permettent de maintenir une bonne activité du cerveau mais également ont des effets favorables au niveau de la fonction cardiaque, de la vision, ainsi qu'au maintien d'une cholestérolémie normale.

Attention seulement à ne pas les conseiller chez les personnes traitées par des anticoagulants car les oméga 3 fluidifient le sang.

II-4.4 Les polyphénols : Resvératrol

Le resvératrol (3,4,5-trihydroxystilbène) est un composé polyphénolique naturel retrouvé dans certains fruits notamment dans la peau et les pépins de raisins (et donc le vin), dans les myrtilles, les framboises... ainsi que dans les arachides comme la cacahuète.

Cette substance présente des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et peut même avoir une action neuroprotectrice.

Des chercheurs ont mené une étude sur l'effet du resvératrol sur la sécrétase β clivant l'APP dans la voie amyloïdogénique. *In vitro* et chez des souris, le resvératrol inhibe cette sécrétase (60).

De plus, ce phénol augmente l'activité d'une enzyme (la néprilysine), responsable de la dégradation des peptides A β .

Une consommation modérée d'extraits de pépins de raisin par les souris a entraîné une diminution des troubles cognitifs et une progression de la capacité d'apprentissage après quelques semaines (61).

Ce polyphénol préviendrait donc la neurodégénérescence de l'hippocampe ainsi que les troubles cognitifs. Mais l'effet à long terme sur la MA reste encore à l'étude.

III- L'essor des stratégies non médicamenteuses

III-1 Le rôle de l'aidant

Le terme aidant désigne une personne, non professionnelle, qui apporte son aide à une personne dépendante pour les activités de la vie quotidienne. Plus la dépendance sera avancée, plus la personne aidante devra être présente.

L'aidant a une place importante au côté de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer. Il peut être le conjoint, l'enfant, le parent. Il agit pour son proche afin de lui assurer le meilleur confort de vie possible.

Lorsque qu'il s'agit du conjoint ou d'une personne vivant dans le même logement que la personne atteinte, l'aidant peut lui consacrer jusqu'à 6 heures par jour (62).

Lorsqu'il s'agit de l'enfant, celui-ci lui accorde une partie importante de sa journée et choisit souvent de se rapprocher géographiquement de son père ou de sa mère atteinte. Ils sont souvent contraints de sacrifier leur vie personnelle ou professionnelle.

L'enfant ou le proche aidant, toujours en activité, peut bénéficier d'un congé de soutien familial lui permettant d'interrompre momentanément son activité professionnelle. Depuis début octobre 2020, le congé de proche aidant de trois mois maximum est rémunéré (63).

L'aidant est un soutien moral et physique dès lors de la pose du diagnostic jusqu'à la dépendance totale.

Il aide dans les tâches quotidiennes (courses, ménage, toilette...), le suivi médical, l'adhésion aux traitements, la réalisation d'activités qu'elles soient physiques ou intellectuelles.

Il sera également un soutien face aux tâches administratives mais aussi pour la gestion des finances.

Concernant les aides, lorsque le taux d'invalidité d'une personne est évalué à 80% par la grille national AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources), celle-ci peut bénéficier d'une Carte Mobilité Inclusion (anciennement appelée carte d'invalidité) (64). Elle donnera des avantages à la personne malade et son aidant dans tous leurs déplacements.

Le comportement des aidants envers leurs proches atteints peut parfois être infantilisant et peut conduire à une agressivité de la part du patient notamment lorsqu'il a encore une certaine autonomie.

L'aidant doit sans cesse trouver le bon ton à adopter, sa place et s'adapter aux émotions de son proche.

Beaucoup d'aidants n'ont plus de temps pour eux. Certains sont âgés et peuvent eux-mêmes avoir des problèmes de santé. Pour d'autres, ils se trouvent en situation d'épuisement.

Lorsqu'il s'agit de conjoints aidants, il est noté une augmentation de consommation d'hypnotiques ou d'anxiolytiques.

Ce n'est pas forcément un rôle qui est choisi mais plutôt subi pour un être aimé sans forcément avoir de retour de ce dernier. Mais la charge est intense et l'aidant a souvent besoin d'être aidé.

Pour être plus facilement gérable, la prise en charge de la maladie d'Alzheimer doit s'articuler autour de plusieurs intervenants.

L'aidant n'a pas toujours les clés pour bien accompagner son proche malade.

Il existe donc des « formations des aidants » données par le biais d'associations. Ces formations se font en groupe, c'est l'occasion pour les aidants d'échanger avec des professionnels mais également avec des familles qui partagent les mêmes quotidiens.

Le but étant de donner des informations sur la maladie, de préparer l'aidant aux différentes étapes mais également de proposer des outils pour faciliter le quotidien de la personne Alzheimer et de ses proches. Ces formations sont animées par une psychologue ou un bénévole de l'association.

III-2 Les associations et les groupes d'aide à la personne atteinte et son aidant.

Il existe une association nationale « France Alzheimer et maladies apparentées » fondée en 1985 par des familles de personnes atteintes (65).

Elle est aujourd'hui la seule association reconnue d'utilité publique pour la maladie d'Alzheimer. Elle est composée essentiellement de bénévoles, mais également de professionnels de santé et de personnalités.

Cette association nationale a une représentation au niveau de chaque département et propose des actions et des activités aux personnes atteintes et à leurs familles.

III-2.1 Les ateliers mémoires

La stimulation cognitive fait partie des recommandations de la HAS pour la prise en charge non médicamenteuse de la MA et des syndromes apparentés.

Ces ateliers permettent aux personnes de stimuler leur mémoire ainsi que leurs fonctions exécutives et attentionnelles en travaillant sur leurs troubles cognitifs.

Ces séances durent environ 2h et sont animées par des personnes compétentes et formées à ce genre d'ateliers (ex : psychologue).

III-2.2 L'accueil de jour

Cet accueil est proposé au sein d'une association, dans un hôpital ou dans des établissements d'hébergements pour personnes âgées dépendantes (EHPAD).

Les personnes sont accueillies en journée ou en demi-journée, de façon hebdomadaire ou plusieurs fois dans la semaine.

L'accueil de jour est un lieu d'échange, d'écoute, de divertissement, permettant de maintenir une vie sociale. Des ateliers culinaires, de relaxation, de jeux peuvent être proposés en accord avec les capacités des participants.

Ce type d'accueil permet de retarder l'entrée en institution.

Les patients sont encadrés et accompagnés par des professionnels médicaux ou paramédicaux (ergothérapeute, psychologue...).

L'accueil de jour permet aussi à l'aidant de se dégager du temps pour lui tout en sachant que son proche malade est entre de bonnes mains.

Cette formule d'accueil est également offerte aux personnes atteintes de maladies neurodégénératives comme la maladie de Parkinson ou pour les personnes âgées qui sont touchées d'un déficit cognitif ou physique.

Le coût d'une journée à l'accueil de jour (environ une quarantaine d'euros) est fixé annuellement par le conseil départemental pour chaque structure dédiée (66). Le transport peut être pris en charge par l'établissement.

La Caisse Nationale de Solidarité pour l'Autonomie (CNSA) distribue des aides financières de l'État pour les personnes âgées ainsi que pour les personnes handicapées en perte d'autonomie. Elle finance notamment l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA).

Cette allocation, destinée aux personnes de plus de 60 ans, se calcule en fonction du degré d'autonomie de la personne mesurée par la grille nationale AGGIR. Le score GIR varie de 1 à 4 et est évalué par un médecin.

Cette aide contribue aux financements d'activités de la personne atteinte.

Pour exemple, la prise en charge de l'accueil de jour d'une personne Alzheimer peut atteindre 509,76 euros par an grâce au plan d'aide APA.

Il est à noter que le niveau de participation de l'aidant est également pris en compte dans la grille AGGIR. C'est ce qu'on appelle le droit au répit de l'aidant.

Les autres sources d'aides sont multiples : la caisse de retraite, la mutuelle, des assurances personnelles, la mairie par le biais d'aides extralégales...

Par exemple, les mutuelles ou les caisses de retraites peuvent aider à la prise en charge d'une aide à domicile ou au financement de matériel médical.

Les aides extralégales sont des aides financières ou en nature. Ce sont des aides allouées au cas par cas sur dossier.

Les personnes de plus de 65 ans ayant peu ou pas cotisé et ayant peu de ressources peuvent prétendre à l'Allocation de Solidarité aux Personnes Âgées (ASPA). Cette allocation permet de percevoir un revenu minimum à l'âge de la retraite. L'ASPA est versée par l'assurance retraite.

Les accueils de jour ne doivent pas être assimilés à des maisons de retraite car ils sont destinés uniquement aux personnes encore domiciliées chez elles.

Dans certains EHPAD, ont été créés des Pôles d'Activités et de Soins Adaptés (PASA) où les résidents de la structure sont invités à participer aux activités. Cet accompagnement ne fait pas l'objet d'un coût supplémentaire.

III-3 Les acteurs de santé

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées sont reconnues comme Affection Longue Durée (ALD). Tous les soins médicaux et paramédicaux sont donc pris en charge à 100% par l'assurance maladie.

Dans ce cadre, une prise en charge pluridisciplinaire peut être proposée aux patients.

C'est le médecin traitant qui prescrit les différents accompagnements de professionnels de santé.

III-3.1 L'orthophoniste

L'orthophoniste évalue et traite les troubles du comportement ainsi que ceux du langage. La personne Alzheimer a des difficultés à écrire correctement des mots, à se souvenir de la prononciation, à former des phrases correctes.

L'orthophoniste va lui réapprendre les bases de l'alphabet, la morphologie des mots et également la construction des phrases.

Lors de la première séance, l'orthophoniste analyse le comportement du patient, ses aptitudes à l'écrit et à l'oral et analyse son mode de vie et ses différentes interactions avec son entourage. Un bilan orthophonique sera réalisé à la suite de ce premier rendez-vous. Celui-ci sera envoyé au médecin traitant pour une meilleure coordination autour du patient.

L'orthophoniste pourra également demander des informations auprès de son entourage, de son aidant par exemple.

Il aura une approche écosystémique des troubles de la communication. Cela se fait en 2 temps :

- L'approche au niveau du patient : son histoire, son vécu, ses fonctions cognitives intacts et celles qui sont détruites.
- L'approche au niveau de sa famille/son aidant.

III-3.2 L'ergothérapeute

L'ergothérapeute appartient au secteur paramédical et permet d'apporter des solutions aux personnes souffrant d'handicap, qu'il soit moteur ou psychique.

L'ergothérapeute intervient lorsque l'autonomie du patient Alzheimer diminue, pour lui permettre de préserver son indépendance au quotidien.

Il va permettre de limiter la perte d'autonomie du patient en aménageant son environnement de façon sécurisée et en créant une routine pour ce dernier.

L'ergothérapeute a un domaine d'action au niveau du domicile de la personne mais également pour les activités de la vie quotidienne.

III-3.3 Les Équipes Spécialisées Alzheimer (ESA)

Elles sont composées de professionnels formés à l'accompagnement de personnes atteintes de pathologies neurologiques comme des ergothérapeutes, des psychomotriciens, des aides-soignants spécialisés en gérontologie et des infirmiers.

Les ESA interviennent chez les personnes encore à domicile avec un stade peu avancé de la maladie.

Cette intervention résulte d'une prescription médicale et est mise en place dans la limite de 15 séances sur une durée de 3 mois. Cette prescription est renouvelable.

Les séances sont entièrement prises en charge par l'AM.

La première séance permet de cibler les besoins et les demandes du patients pour ensuite lui faire un programme d'accompagnement personnel (s'habiller seul, s'occuper de sa maison, être observant pour les traitements...).

Cet accompagnement maintient l'autonomie du patient en simulant ses capacités et a pour but de retarder au maximum l'entrée en structure.

Les équipes apportent également un soutien à l'aidant et lui donnent les clés pour vivre en harmonie avec son proche atteint.

III-4 Les ateliers comportementaux

III-4.1 La musicothérapie

Selon la HAS, la musicothérapie fait partie des interventions dont l'efficacité est aujourd'hui une des mieux établies dans le traitement de certains symptômes psychologiques et comportementaux (67).

La musique a une influence positive sur notre cerveau, elle est capable d'agir sur le système de récompense en motivant l'apprentissage.

Lorsqu'on écoute de la musique, on produit des hormones telles que des endorphines et de la dopamine. La musique participe donc au système de la récompense (68).

Ces molécules « du bonheur » vont permettre de diminuer l'anxiété, de lutter contre les symptômes de la dépression et d'améliorer l'humeur du patient.

Chez les patients atteints d'Alzheimer, elles pourraient permettre de se remémorer certains souvenirs.

Il y a deux façons d'utiliser la musique comme thérapie. La première est la musicothérapie active consistant en l'utilisation d'un instrument de musique ou à la pratique du chant. La seconde est l'écoute musicale.

Pour la musicothérapie active, la personne va pouvoir s'exprimer au travers de sa voix ou par le biais d'un instrument sonore.

Il faut pour cela proposer au patient le choix de son instrument, s'il n'en a pas pratiqué au cours de sa vie.

Jouer d'un instrument de musique permet de porter son attention sur des règles simples d'imitation, de mémorisation mélodique et rythmique et de travailler ainsi sa coordination et sa psychomotricité.

La musicothérapie active peut se faire de différentes manières (67) :

- La musicothérapie de type analytique : des chansons ou mélodies connues du patient lui seront présentées. La sensibilité du patient pourra être analysée par le thérapeute. Cela permettra d'entamer une discussion avec le patient sur ses sentiments et lui apprendra à développer sa pensée.
- La détente psychomusicale : utilisée pour le traitement des troubles psycho-comportementaux (type anxiété, dépression...), réduit les signes d'agitation et les comportements agressifs. Plusieurs séquences sont nécessaires pour l'amener à un état de relaxation et de détente sans contrepartie de participation active.
- La musicothérapie de type réminiscence : ici, la musique est censée faire remonter des souvenirs autobiographiques plus ou moins lointains au patient.

Il semblerait que lorsqu'une musique est associée à un souvenir, celui-ci serait plus facilement récupéré.

La musique permettrait au patient de revivre son souvenir, de se revoir dans son passé.

Les émotions générées par une ambiance musicale semblent apporter une meilleure récupération des souvenirs.

Dans le cas des patients Alzheimer, la musique permet d'atténuer certains symptômes comme l'anxiété et l'agitation. Elle stimule leur mémoire et les aide à retrouver certains souvenirs.

Après quatre mois de musicothérapie, à raison de plusieurs fois par semaine, les participants d'une étude ont vu les signes d'anxiété et de dépression diminués par rapport aux participants n'ayant pas bénéficié de séances musicales.

Pour que le moment soit apprécié, il faut adapter le style de musique en fonction des goûts et des envies de la personne. C'est-à-dire, lui faire écouter des musiques qu'il aimait bien ou qu'il avait l'habitude d'écouter avant.

Pour cela, il est nécessaire que le patient soit dans un endroit apaisant.

Une étude utilisant la spectroscopie cérébrale sur des sujets en bonne santé a montré que le fonctionnement cérébral était différent lorsque l'apprentissage se faisait en musique plutôt que dans le silence (69).

La mémoire musicale peut persister lors d'une détérioration cognitive chez les patients atteints de maladies neurodégénératives.

Retrouver le titre d'une chanson, son auteur, ou même chanter quelques paroles... ces actions peuvent s'avérer compliquées étant donné qu'elles font appel à la mémoire sémantique, souvent touchée lors de la MA.

Cependant, des patients pratiquant un instrument de musique avant la maladie, seraient capables de rejouer de celui-ci et même d'apprendre de nouveaux morceaux.

Pour ces patients, l'instrument ayant déjà été manipulé, c'est la mémoire procédurale qui entrerait en jeu et lui permettrait de retrouver ses marques. La mémoire procédurale n'étant pas atteinte par la maladie (69).

La musique est donc un vecteur émotionnel puissant quel que soit le stade de la maladie. Elle contourne les circuits neuronaux déficitaires car les ressources cognitives sont moins sollicitées. L'émotion dans une chanson ou dans des paroles aurait un rôle important dans le rappel de souvenirs.

En effet, une musique triste serait plus efficace pour se souvenir d'expériences autobiographiques.

Deux auteurs (Foster et Valentine) ont effectué un test faisant appel aux souvenirs autobiographiques des patients Alzheimer.

Les mêmes patients étaient interrogés sur leurs souvenirs anciens dans deux contextes différents :

- Dans le premier, les patients se trouvaient dans une ambiance musicale avec en fond sonore le « Printemps des Quatre saisons » de Vivaldi.
- Dans le deuxième, ils étaient dans un milieu entièrement silencieux.

La remontée des souvenirs a été meilleure lors de l'entretien en présence de musique (70).

Au Royaume-Uni, une campagne nommée « Music for dementia » a été lancée en 2020 par la fondation Utley grâce à des musiciens et des intervenants dans le domaine de la santé (71). La campagne permet de promouvoir les bienfaits de la musique auprès des professionnels de santé mais également auprès des malades.

III-4.2 L'Art-thérapie

La pratique de l'art-thérapie est un concept assez nouveau datant du début du XX^{ème} siècle. Il est apparu en premier aux États-Unis et en Angleterre.

Margaret Naumburg est une des premières psychologues à avoir pratiqué l'art-thérapie.

Pour elle, les pensées et les sentiments étaient plus facilement atteints par l'expression en images plutôt que par des mots (72).

L'art-thérapie consiste en l'exploitation du pouvoir expressif et des effets relationnels de l'art dans un projet de soin.

Elle regroupe toutes les activités de création comme le dessin, le modelage, la peinture, le collage...

L'art permet de stimuler le patient sur le plan cognitif, de diminuer ses angoisses, de renforcer son estime de soi.

La création permet de réveiller des souvenirs à travers des matières, des images, des couleurs, des odeurs. Le patient remet son attention et sa concentration sur son œuvre artistique.

La séance peut être animée par un art-thérapeute ou un psychologue, accompagnés de bénévoles et d'animateurs.

Elle se déroule la plupart du temps en deux étapes : chacune des personnes crée une œuvre de son côté puis ensuite prend la parole individuellement pour parler de sa création.

L'art-thérapie va utiliser la création artistique comme outil d'expression, d'échange, et permet de faire appel à la mémoire du patient (73).

L'œuvre créée peut-être un moyen pour le patient de s'exprimer lorsque la communication verbale est compliquée.

L'impact de ces séances résulte de l'effet de groupe, des discussions qui s'instaurent autour d'une œuvre et des sentiments qui naissent en chacun des patients.

Une entraide et une cohésion entre chaque participant se mettent en place surtout lorsque l'un des patients est confronté à un problème. Cette difficulté faisant l'objet d'un échange collégial pour aboutir à une solution partagée par tous.

Cette thérapie a montré un réel bénéfice sur l'anxiété du patient et son état psychologique. À la suite de ces séances, le patient est plus décontracté, participe plus aux échanges avec sa famille ; son attention et sa communication verbale s'améliorent.

Une étude a été menée sur un groupe de patients atteints de démences légères à modérées durant un mois et demi.

Les patients participaient pendant une heure à un atelier de création suivi d'une heure d'activités de contrôle comme une discussion sur des actualités.

Les patients ont démontré plus d'intérêt, d'attention, de plaisir et de confiance en soi durant l'atelier d'art plutôt que durant une conversation basique (74).

Le type d'activités dépend du degré de sévérité de la maladie : au fur et à mesure que la maladie progresse, l'autonomie du patient diminue. Certaines activités pourtant basiques, ne lui sont plus possibles comme par exemple tenir un crayon.

III-4.3 L'activité physique

Les personnes souffrant d'Alzheimer sont pour la grande majorité des personnes âgées, souvent sédentaires. Les patients qui sont en institution médicalisée sortent peu.

Certains présentent des difficultés physiques, souffrent de dénutrition ou de perte musculaire.

L'activité doit donc s'adapter aux conditions physiques du patient (75). L'idéal serait des séances de 30 à 45 minutes deux à trois fois par semaine.

La pratique d'une activité permet la découverte et l'entretien du corps, la maîtrise de l'équilibre et des mobilités fonctionnelles, le renforcement des capacités cardio-respiratoires.

Une étude menée par l'Université de Colombia s'est intéressée à une hormone, l'irisine.

Sa concentration dans le sang lors d'un exercice physique se voit considérablement augmentée.

Celle-ci passe la barrière hémato-encéphalique pour aller au niveau de l'hippocampe.

Dans l'hippocampe des patients Alzheimer, il a été montré qu'elle était sous représentée.

Les chercheurs de Colombia ont observé durant plus d'un mois, des souris recevant des perfusions de peptides A β et pratiquant de la natation tous les jours. À la fin de l'expérience, les souris ne présentaient aucun signe de perte de mémoire malgré la présence des peptides amyloïdes.

Ils ont ensuite essayé de bloquer l'irisine par le biais d'anticorps anti-irisine au niveau de l'hippocampe de ces mêmes souris. Les troubles de la mémoire se sont accentués malgré la poursuite de la natation (76).

Dans cette expérience, l'irisine développée à la suite des séances de natation permettait de stopper les troubles cognitifs et donc de protéger le cortex hippocampique de toute dégradation.

L'irisine semble être une piste prometteuse dans la recherche contre les pathologies cognitives telles qu'Alzheimer.

Le décret n°2016-1990 du 30 décembre 2016 traitant de la dispensation de l'activité physique stipule que « le médecin traitant peut prescrire une activité physique adaptée à la pathologie, aux capacités physiques et au risque médical du patient » (Article L.1172 -1 du code de la santé publique) (77).

Cette prescription ne peut être valable que pour les personnes souffrant d'une ALD et en accord avec le patient. Les frais liés à la mise en œuvre d'activités physiques sont complètement pris en charge par l'ALD.

Cette prescription ne peut être délivrée que par des professionnels de santé qualifiés ou des professionnels titulaires d'un diplôme dans le domaine de l'activité physique adaptée.

III-5 Le microbiote intestinal

Le microbiote intestinal, appelé également flore intestinale, est composé d'un ensemble de bactéries, virus, et champignons non pathogènes vivants. Cet ensemble joue un rôle dans la digestion, le métabolisme, l'immunité mais également a une action au niveau neurologique.

La flore régule le pH digestif mais également crée une barrière protectrice contre des « agresseurs » c'est-à-dire de mauvais micro-organismes.

L'intestin a son propre système nerveux appelé système nerveux entérique (SNE). Celui-ci communique avec le système nerveux central (SNC) grâce à l'axe bidirectionnel microbiote-intestin-cerveau (78).

La maladie d'Alzheimer a récemment été associée à une dysbiose, c'est-à-dire une altération des micro-organismes de l'intestin, provoquant une dégradation de la perméabilité intestinale pouvant, dans certains cas, conduire à un état inflammatoire de l'intestin.

Certaines bactéries du microbiote peuvent sécréter des « produits amyloïdes microbiens » proches du peptide amyloïde produit dans le cerveau. Les bactéries peuvent aussi libérer des lipopolysaccharides (LPS) riches en lipoprotéines. Les produits amyloïdes sont capables de s'agréger en oligomères comme dans le cerveau (79).

Le colon serait le premier segment du tractus où se déposent ces protéines amyloïdes et LPS. Cette production de LPS provoque une réaction inflammatoire conduisant à la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (80).

Les cytokines migrent ensuite jusqu'au cerveau par le nerf vague. Ce dernier relie les neurones intestinaux à ceux du SNC.

La barrière hémato-encéphalique, avec l'âge et selon les différentes affections, devient de plus en plus perméable permettant la pénétration des produits dérivés du microbiote intestinal dans le cerveau.

L'intestin et le cerveau, en plus d'échanger par l'intermédiaire du nerf vague, communiquent également *via* la circulation sanguine.

Dans le cerveau des patients Alzheimer, comme expliqué auparavant, les processus de phagocytoses sont altérés. Les molécules pro-inflammatoires vont s'y accumuler créant ainsi une neuroinflammation.

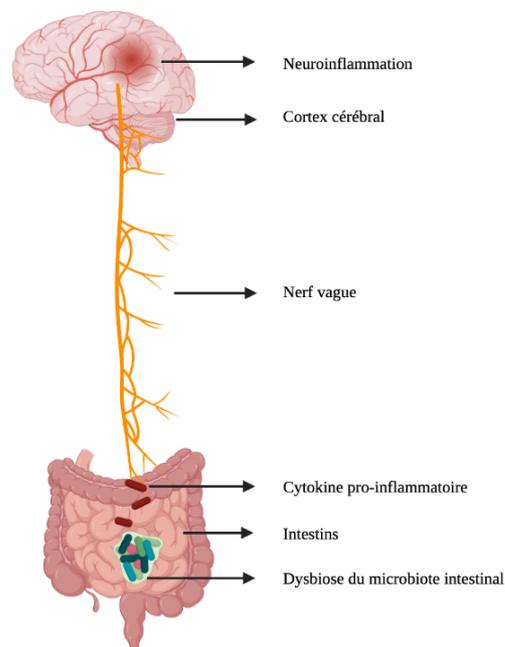


Figure 11 : Schéma représentatif de l'axe de communication microbiote-intestin-cerveau lors d'une dysbiose

Des études ont montré qu'une infection chronique par *Helicobacter pylori* chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer déclenche la libération de médiateurs inflammatoires et est associée à une diminution du score MMSE par rapport aux patients non infectés (78). De plus, l'analyse de sang des patients atteints de troubles cognitifs présente une augmentation de microbes intestinaux pro-inflammatoires (*Escherichia shighella*).

La prise de probiotiques (ex : *Bifidobacterium*) en association avec un régime alimentaire sain semble avoir un effet positif sur l'activité cérébrale en améliorant significativement les fonctions cognitives tout en réduisant la proportion de plaques A β dans l'hippocampe des souris traitées par rapport à celles non traitées (78).

Les probiotiques sont des bactéries ayant des effets bénéfiques sur la santé de la personne hôte.

Les altérations se produisent initialement au niveau du tractus gastro-intestinal avant de créer un désordre dans le cerveau. De ce fait, la présence initiale au niveau gastro-intestinal aurait lieu des années avant l'expression de la maladie par le patient. Cette découverte permet à ce jour de concevoir des thérapies permettant d'empêcher ou de retarder l'apparition de la maladie en agissant sur la flore intestinale (81).

Conclusion

Environ 3 années se sont écoulées depuis l'arrêt de prise en charge des médicaments symptomatiques de la maladie d'Alzheimer et cette décision suscite encore de nombreuses interrogations de la part des patients.

La France offre un taux de remboursement des soins conséquent par rapport aux autres pays européens. Néanmoins, les stratégies médicamenteuses concernant Alzheimer qui ont connu de beaux jours durant les années 2000, subissent depuis quelques années un déclin important.

Pour les patients, l'arrêt du traitement est d'ordre financier. On peut y voir une certaine inégalité entre ceux pouvant assumer le financement du traitement et ceux n'en ayant pas les moyens. Pour ces derniers, le déremboursement a eu pour conséquence une détresse financière et une déstabilisation psychologique.

J'aimerais rebondir sur une question posée par un des pharmaciens : « Quelles perspectives médicales restent-elles aux patients ? ».

La maladie d'Alzheimer reste une maladie neurodégénérative, incurable à ce jour, dont on sait qu'une bonne hygiène de vie et une stimulation adaptée à chaque patient peuvent permettre de retarder l'évolution de la maladie et éviter une dépendance totale trop rapide.

Sur le plan médicamenteux, de nouvelles pistes prometteuses sont à l'étude, notamment grâce à l'immunothérapie ainsi qu'à l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre les peptides A β . Des molécules sont actuellement en phases d'essais cliniques.

La réception d'un malade Alzheimer et éventuellement de son aidant lors d'un passage d'un passage à la pharmacie, doit faire l'objet d'une attention particulière. Il peut être l'occasion de promouvoir les différentes stratégies de prise en charge comme les ateliers ou les accueils de jour. C'est ainsi que, pharmaciens et collaborateurs, ont un rôle à jouer. En effet, l'officine est un lieu d'écoute, d'échange et de conseils. Dans ce cadre, les pharmacies pourraient être des relais d'informations auprès du public.

En juin 2020, le premier village Alzheimer a ouvert ses portes en France dans les Landes. Ce concept est importé des Pays-Bas et peut accueillir jusqu'à 120 habitants.

Loin de l'image d'une maison de retraite avec un planning imposé ; dans ce village, les résidents sont libres de leurs faits et gestes et mènent une vie active sans blouse blanche à l'horizon. Au cœur du village, ils y retrouvent des commerces, un parc, une médiathèque et même un restaurant...

Les patients sont accompagnés par une équipe pluridisciplinaire mais également par des bénévoles.

Ce village est le symbole d'une belle avancée dans l'accompagnement non médicamenteux d'un patient Alzheimer.

Les enjeux des prochaines années semblent reposer sur le dépistage précoce de la maladie afin de permettre le maintien d'une certaine autonomie et d'une qualité de vie incluant la place des aidants.

Bibliographie / Webographie

1. Ankri J. Maladie d'Alzheimer : l'enjeu des données épidémiologiques. Bulletin Épidémiologique. 20 septembre 2016;36
2. Hémar A, Mulle C. Maladie d'Alzheimer, peptide β -amyloïde et synapses. Med Sci (Paris). août 2011;27(8-9):733-6.
3. La démence [Internet]. [cité le 8 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
4. Govaerts L, Schoenen J, Bouhy D. Pathogénie de la maladie d'Alzheimer : les mécanismes moléculaires et cellulaires. Revue médicale de Liège. 1 avr 2007;62.
5. Bloom GS. Amyloid- β and Tau: The Trigger and Bullet in Alzheimer Disease Pathogenesis. JAMA Neurol. 1 avr 2014;71(4):505
6. Hernandez F, Lucas JJ, Avila J. GSK3 and Tau: Two Convergence Points in Alzheimer's Disease. Perry G, Zhu X, Smith MA, Sorensen A, Avila J, éditeurs. J Alzheimers Dis. 27 déc 2012;33(s1):S141-4
7. Quels sont les premiers symptômes de la maladie d'Alzheimer ? [Internet]. Fondation Vaincre Alzheimer. [cité le 14 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.vaincrealzheimer.org/la-maladie/symptomes/>
8. Rigaud A-S. Symptômes de la maladie d'Alzheimer : point de vue du médecin. Gerontologie et societe. 2001; 24 / n° 97(2):139-50
9. Silva MVF, Loures C de MG, Alves LCV, de Souza LC, Borges KBG, Carvalho M das G. Alzheimer's disease: risk factors and potentially protective measures. J Biomed Sci . déc 2019;26(1):33
10. Loera-Valencia R, Goikolea J, Parrado-Fernandez C, Merino-Serrais P, Maioli S. Alterations in cholesterol metabolism as a risk factor for developing Alzheimer's disease: Potential novel targets for treatment. J Steroid Biochem Mol Biol. juin 2019;190:104-14
11. Alzheimer (maladie d') [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité le 21 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie>
12. Durazzo TC, Mattsson N, Weiner MW, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Smoking and increased Alzheimer's disease risk: A review of potential mechanisms. Alzheimers Dement. juin 2014;10:S122-45
13. Foucault-Fruchard L, Antier D. Therapeutic potential of alpha7 nicotinic receptor agonists to regulate neuroinflammation in neurodegenerative diseases. neural Regens Res. 2017 Sept; 12(9): 1418-1421

14. Brouwers N, Slegers K, Van Broeckhoven C. Molecular genetics of Alzheimer's disease: An update. *Ann Med.* janv 2008;40(8):562-83
15. Prendecki M, Florczak-Wypianska J, Kowalska M, Ilkowski J, Grzelak T, Bialas K, et al. APOE genetic variants and apoE, miR-107 and miR-650 levels in Alzheimer's disease. *fn.* 2019; 57(2):106-16
16. Uddin MdS, Kabir MdT, Al Mamun A, Abdel-Daim MM, Barreto GE, Ashraf GM. APOE and Alzheimer's Disease: Evidence Mounts that Targeting APOE4 may Combat Alzheimer's Pathogenesis. *Mol Neurobiol.* avr 2019; 56(4):2450-65
17. Carmona S, Zahs K, Wu E, Dakin K, Bras J, Guerreiro R. The role of TREM2 in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* août 2018;17(8):721-30
18. C. Gussago, M. Casati, E. Ferri, B. Arosio. The Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells-2 (TREM-2) as expression of the relationship between microglia and Alzheimer's disease: a novel marker for a promising pathway to explore. *J Frailty Aging.* 2019;8(2):54-56
19. Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. décembre 2011.
20. Haute Autorité de santé. Annexe 4. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer. DSM-IV-TR. 2014
21. Elsevier. Gériatrie [Internet]. Elsevier Connect. [cité le 2 févr 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine-generale/geriatrie>
22. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué i Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev.* 5 mars 2015
23. Rouleau I, Salmon DP, Butters N. Longitudinal Analysis of Clock Drawing in Alzheimer's Disease Patients. *Brain Cogn* [Internet]. juin 1996; 31(1):17-34
24. Hugonot-Diener.L, Puel.M, Israël.L. ADAS-COG version GRECO-Alzheimer's Disease Assessment scale.2006
25. Tremblay et al. - Fiche descriptive de test.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: http://www.rqrv.com/fr/document/outils_accueil/Fiche%20descriptive%20du%20test%20de%20RL-RI%2016%20items%20Final.pdf
26. Sarazin et al. - Maladie d'Alzheimer : nouveaux critères de diagnostic clinique. *La lettre du Neurologue* • Vol. XVI - n°9. Novembre 2012. 301-304

27. Des chercheurs découvrent les rôles du gène lié à la maladie d'Alzheimer | Technologie Média [Internet]. [cité 1 févr 2021]. Disponible sur: <https://technologiemediamedia.net/2018/06/02/des-chercheurs-decouvrent-les-roles-du-gene-lie-a-la-maladie-dalzheimer/>
28. Park SY, Byun BH, Kim BI, Lim SM, Ko IO, Lee KC, et al. The correlation of neuropsychological evaluation with 11C-PiB and 18F-FC119S amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer disease. *Medicine (Baltimore)*. avr 2020; 99(16):e19620.
29. Counts SE, Ikonovic MD, Mercado N, Vega IE, Mufson EJ. Biomarkers for the Early Detection and Progression of Alzheimer's Disease. *Neurotherapeutics*. janv 2017;14(1):35-53
30. Shin J, Kepe V, Barrio JR, Small GW. The Merits of FDDNP-PET Imaging in Alzheimer's Disease. Ashford JW, Rosen A, Adamson M, Bayley P, Sabri O, Furst A, et al., éditeurs. *J Alzheimers Dis*. 4 oct 2011; 26(s3):135-45
31. Schraen - Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et Aβ1-42 dans le Li.pdf [Internet]. [cité 15 nov 2020]. Disponible sur: http://biologiepathologie.chru-lille.fr/catalogue-analyses/Biomarqueurs_Alzheimer.pdf
32. Haute Autorité de Santé. Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne. Janvier 2009.6
33. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). *Mol Med Rep*. août 2019;20(2):1479-87.
34. Guiheneuc P. Synapse neuromusculaire : mécanismes moléculaires de la libération vésiculaire de l'acétylcholine. *Ann Réadapt Médecine Phys*. juill 2003; 46(6):276-80
35. Bordet R. Le système cholinergique central : un acteur incontournable du traitement de la maladie d'Alzheimer – Central cholinergic system and Alzheimer's disease treatment. *T Thérapeutique*. 2009;23:8.
36. Résumé des caractéristiques du produit - DONEPEZIL ZYDUS 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 3 déc 2020]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=65651044&typedoc=R>
37. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Dementia and Cognitive Improvement Group*, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 juin 2018.
38. Alzheimer : arrêt de commercialisation fin novembre 2018 de REMINYL comprimé et gélule LP. VIDAL. [cité 26 janvier 2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/>

39. Lilienfeld S. Galantamine - a Novel Cholinergic Drug with a Unique Dual Mode of Action for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease. *CNS Drug Rev.* 7 juin 2006; 8(2):159-76
40. Résumé des caractéristiques du produit - GALANTAMINE BIOGARAN LP 16 mg, gélule à libération prolongée - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 26 janv 2021]. Disponible sur: <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68673252&typedoc=R>
41. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence : Exelon. Novembre 2006
42. Y.Y. Szeto J, J.G. Lewis S. Current Treatment Options for Alzheimer's Disease and Parkinson's Disease Dementia. *Curr Neuropharmacol.* 8 avr 2016;14(4):326-38
43. Kandiah N, Pai M-C, Senanarong V, Looi I, Ampil E, Park KW, et al. Rivastigmine: the advantages of dual inhibition of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase and its role in subcortical vascular dementia and Parkinson's disease dementia. Vol. 12, *Clinical Interventions in Aging.* Dove Press; 2017. p. 697-707
44. Eusebio A, Micallef-Roll J. Glutamate et grandes fonctions cérébrales. *La Lettre du Neurologue* • Vol. XIV - n° 11. Décembre 2010. 407-410
45. Folch J, Busquets O, Ettcheto M, Sánchez-López E, Castro-Torres RD, Verdaguer E, et al. Memantine for the Treatment of Dementia: A Review on its Current and Future Applications. Perry G, Avila J, Tabaton M, Zhu X, éditeurs. *J Alzheimers Dis.* 13 mars 2018 ; 62(3):1223-40
46. European Medicines Agency. Annexe I-Résumé des caractéristiques de Produits. 2013
47. Porsteinsson AP, Drye LT, Pollock BG, Devanand DP, Frangakis C, Ismail Z, et al. Effect of Citalopram on Agitation in Alzheimer Disease: The CitAD Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 19 févr 2014; 311(7):682
48. Journal officiel de la République Française. Arrêté du 29 mai 2018. 1er juin 2018
49. Ministère des Solidarités et de la Santé. Arrêt de prise en charge par l'Assurance Maladie des médicaments dans la Maladie d'Alzheimer. Juin 2018
50. Haute Autorité de Santé. La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer. Septembre 2007.6
51. Haute Autorité de Santé. Réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la Maladie d'Alzheimer : rapport d'évaluation. 19 octobre 2011

52. Médicaments de la maladie d'Alzheimer : un intérêt médical insuffisant pour justifier leur prise en charge par la solidarité nationale [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 31 janv 2021]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679466/fr/medicaments-de-la-maladie-d-alzheimer-un-interet-medical-insuffisant-pour-justifier-leur-prise-en-charge-par-la-solidarite-nationale
53. Ministère des Solidarités et de la Santé. Plan Maladies Neurodégénératives 2014-2019. 8 juin 2020
54. Tan M-S, Yu J-T, Tan C-C, Wang H-F, Meng X-F, Wang C, et al. Efficacy and Adverse Effects of Ginkgo Biloba for Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 21 nov 2014; 43(2):589-603
55. Abdul Manap AS, Vijayabalan S, Madhavan P, Chia YY, Arya A, Wong EH, et al. *Bacopa monnieri* , a Neuroprotective Lead in Alzheimer Disease: A Review on Its Properties, Mechanisms of Action, and Preclinical and Clinical Studies. *Drug Target Insights.* janv 2019; 13:117739281986641
56. Serra D, Almeida LM, Dinis TCP. Polyphenols in the management of brain disorders: Modulation of the microbiota-gut-brain axis. In: *Advances in Food and Nutrition Research.* Elsevier; 2020. p. 1-27
57. Szczechowiak K, Diniz BS, Leszek J. Diet and Alzheimer's dementia – Nutritional approach to modulate inflammation. *Pharmacol Biochem Behav.* sept 2019;184:172743
58. Le Douce J, Maugard M, Veran J, Matos M, Jégo P, Vigneron P-A, et al. Impairment of Glycolysis-Derived l-Serine Production in Astrocytes Contributes to Cognitive Deficits in Alzheimer's Disease. *Cell Metab.* mars 2020;31(3):503-517.e8
59. Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 7 déc 2017;18(12):2645
60. Wiciński M, Domanowska A, Wódkiewicz E, Malinowski B. Neuroprotective Properties of Resveratrol and Its Derivatives—Influence on Potential Mechanisms Leading to the Development of Alzheimer's Disease. *Int J Mol Sci.* 15 avr 2020;21(8):2749
61. Rahman MdH, Akter R, Bhattacharya T, Abdel-Daim MM, Alkahtani S, Arafah MW, et al. Resveratrol and Neuroprotection: Impact and Its Therapeutic Potential in Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 30 déc 2020 ; 11:619024
62. France alzheimer. Etude Pixel- L'entourage familial des patients atteints de la Maladie d'Alzheimer. [cité le 8 janv 2021]. Disponible sur : https://www.proximologie.com/globalassets/proximologie2/pdf/etudes/dossier_pixel.pdf
63. France Alzheimer. Guide de l'aidant familial. 2017. 67

64. Aides pour le maintien à domicile des personnes atteintes d'Alzheimer et des maladies de démence apparentées [Internet]. Fondation GSF. [cité 8 mars 2021]. Disponible sur : <https://www.accueil-alzheimer.fr/demarches/aides-pour-le-maintien-a-domicile/>
65. Notre histoire | France Alzheimer [Internet]. [cité 28 févr 2021]. Disponible sur : <https://www.francealzheimer.org/association/qui-sommes-nous/notre-histoire/>
66. Aller à l'accueil de jour [Internet]. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur : <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/vivre-a-domicile/solutions-daccueil-temporaire/aller-a-laccueil-de-jour>
67. Guetin S, Charras K, Berard A, Arbus C, Berthelon P, Blanc F, et al. An overview of the use of music therapy in the context of Alzheimer's disease: A report of a French expert group. *Dementia*. Septembre 2013;12(5):619-34
68. La musique pour lutter contre Alzheimer ? [Internet]. Fondation Alzheimer. 2019 [cité 9 janv 2021]. Disponible sur : <https://www.fondation-alzheimer.org/la-musique-pour-lutter-contre-alzheimer/>
69. Chevreau P, Nizard I, Allain P. Retrieval of memories with the help of music in Alzheimer's disease. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. sept 2017;15(3):309-18
70. Foster NA, Valentine ER. The Effect of Auditory Stimulation on Autobiographical Recall in Dementia. *Exp Aging Res*. 2 juillet 2001;27(3):215-28
71. Music for Dementia [Internet]. [cité 9 janv 2021]. Disponible sur: <https://musicfordementia.org.uk/>
72. Platel H. Art-thérapie et démences : apports de la neuropsychologie. *Rev Neuropsychol*. 2011; 3(4):205.
73. Bertholier L. L 'Art-thérapie pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ? | Sante-Digitale.fr [Internet]. 2013 [cité 10 janv 2021]. Disponible sur : <https://www.sante-digitale.fr/l-art-therapie-pour-les-personnes-atteintes-de-la-maladie-dalzheimer/>
74. Chancellor B, Duncan A, Chatterjee A. Art Therapy for Alzheimer's Disease and Other Dementias. *J Alzheimers Dis*. 7 janv 2014 ; 39(1):1-11
75. « ALZHEIMER : Pourquoi l'activité physique est si importante pour les personnes souffrant de la maladie » – SFGG [Internet]. Société Française de Gériatrie et Gérontologie (SFGG). 2018 [cité 10 janv 2021]. Disponible sur: <https://sfgg.org/actualites/maladie-dalzheimer-lactivite-physique-presente-bienfaits-majeurs/>

76. Lourenco MV, Frozza RL, de Freitas GB, Zhang H, Kincheski GC, Ribeiro FC, et al. Exercise-linked FNDC5/irisin rescues synaptic plasticity and memory defects in Alzheimer's models. *Nat Med.* janv 2019; 25(1):165-75
77. Décret n° 2016-1990 du 30 décembre 2016 relatif aux conditions de dispensation de l'activité physique adaptée prescrite par le médecin traitant à des patients atteints d'une affection de longue durée. 2016-1990 déc 30, 2016.
78. Angelucci F, Cechova K, Amlerova J, Hort J. Antibiotics, gut microbiota, and Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* déc 2019; 16(1):108
79. Montiel-Castro AJ, González-Cervantes RM, Bravo-Ruiseco G, Pacheco-López G. The microbiota-gut-brain axis: neurobehavioral correlates, health and sociality. *Front Integr Neurosci.* 2013; 7
80. Sochocka M, Donskow-Łysoniewska K, Diniz BS, Kurpas D, Brzozowska E, Leszek J. The Gut Microbiome Alterations and Inflammation-Driven Pathogenesis of Alzheimer's Disease—a Critical Review. *Mol Neurobiol.* mars 2019; 56(3):1841-51
81. Sun Y, Sommerville NR, Liu JYH, Ngan MP, Poon D, Ponomarev ED, et al. Intra-gastrointestinal amyloid- β 1–42 oligomers perturb enteric function and induce Alzheimer's disease pathology. *J Physiol.* 2020; 598(19):4209-23

RESUMÉ

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative impliquant une dégénérescence des neurones. Cette maladie est évolutive, elle commence par des troubles de la mémoire et s'accompagne de déficits psychomoteurs entraînant une perte totale d'autonomie dans la majorité des cas.

Deux lésions histopathologiques permettent d'expliquer l'apparition des symptômes : la formation de peptides bêta-amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. En revanche, les causes de la maladie restent inconnues.

En France, environ 900 000 personnes en sont atteintes et les chiffres ne cessent d'augmenter. Le diagnostic reste difficile à poser aux premiers stades de la maladie.

À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif. Néanmoins, quatre molécules peuvent être prescrites afin de diminuer les symptômes, retarder leurs apparitions et ainsi donner aux patients une meilleure qualité de vie.

Le 1^{er} août 2018, ces médicaments ont subi un déremboursement total par l'Assurance Maladie. Cette décision a été prise par le Ministère de la Santé après avis de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé. Celle-ci avait noté que le bénéfice médical apporté par les traitements était insuffisant selon les études menées auprès des patients prenant ces médicaments.

J'ai mené une enquête auprès de patients et d'équipes officinales pour obtenir leurs témoignages sur cette décision de déremboursement.

Une grande majorité de patients continue de prendre un des médicaments. Pour les autres, le coût restant à charge justifie l'arrêt du traitement.

En outre, il a été constaté une diminution de nouvelles prescriptions depuis 2018.

L'ensemble des patients estime ne pas avoir reçu suffisamment d'informations concernant l'arrêt du remboursement de leurs médicaments.

La prise en charge du patient et de son entourage doit donc s'organiser autour d'une stratégie médicale et d'accompagnement offrant des thérapeutiques non médicamenteuses afin de garantir à la personne un confort de vie agréable et ainsi retarder son entrée en institution.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Médicaments, Déremboursement, Alternatives non médicamenteuses.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

Ⓓ'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

Ⓓ'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

Ⓓe ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

Ⓓe ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

Ⓓe faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

Ⓓe coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

RESUMÉ

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative impliquant une dégénérescence des neurones. Cette maladie est évolutive, elle commence par des troubles de la mémoire et s'accompagne de déficits psychomoteurs entraînant une perte totale d'autonomie dans la majorité des cas.

Deux lésions histopathologiques permettent d'expliquer l'apparition des symptômes : la formation de peptides bêta-amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. En revanche, les causes de la maladie restent inconnues.

En France, environ 900 000 personnes en sont atteintes et les chiffres ne cessent d'augmenter. Le diagnostic reste difficile à poser aux premiers stades de la maladie.

À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif. Néanmoins, quatre molécules peuvent être prescrites afin de diminuer les symptômes, retarder leurs apparitions et ainsi donner aux patients une meilleure qualité de vie.

Le 1^{er} août 2018, ces médicaments ont subi un déremboursement total par l'Assurance Maladie. Cette décision a été prise par le Ministère de la Santé après avis de la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé. Celle-ci avait noté que le bénéfice médical apporté par les traitements était insuffisant selon les études menées auprès des patients prenant ces médicaments.

J'ai mené une enquête auprès de patients et d'équipes officinales pour obtenir leurs témoignages sur cette décision de déremboursement.

Une grande majorité de patients continue de prendre un des médicaments. Pour les autres, le coût restant à charge justifie l'arrêt du traitement.

En outre, il a été constaté une diminution de nouvelles prescriptions depuis 2018.

L'ensemble des patients estime ne pas avoir reçu suffisamment d'informations concernant l'arrêt du remboursement de leurs médicaments.

La prise en charge du patient et de son entourage doit donc s'organiser autour d'une stratégie médicale et d'accompagnement offrant des thérapeutiques non médicamenteuses afin de garantir à la personne un confort de vie agréable et ainsi retarder son entrée en institution.

Mots clés : Maladie d'Alzheimer, Médicaments, Déremboursement, Alternatives non médicamenteuses.