



HAL
open science

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer

Marjory Fargier

► **To cite this version:**

Marjory Fargier. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer. Sciences pharmaceutiques. 2006. dumas-01170920

HAL Id: dumas-01170920

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01170920>

Submitted on 2 Jul 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



1^{er} exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N° : 7010

ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS LA PRISE EN CHARGE DES
PATIENTS PORTEURS DE LA
MALADIE D'ALZHEIMER

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

Marjory FARGIER
Née le 06 Mai 1980 A Montélimar

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE
PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 20 Mars 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Monsieur le Professeur Pierre DEMENGE

Membres :

Monsieur Michel MALLARET

Madame Anne CLAUSTRE

Monsieur Nicolas HUASCAR



La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2006

N° :

ROLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE
DANS LA PRISE EN CHARGE DES
PATIENTS PORTEURS DE LA
MALADIE D'ALZHEIMER

THESE
PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ETAT

Marjory FARGIER
Née le 06 Mai 1980 A Montélimar

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE
PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 20 Mars 2006

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

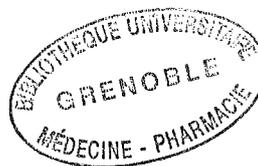
Président du jury : Monsieur le Professeur Pierre DEMENGE

Membres :

Monsieur Michel MALLARET

Madame Anne CLAUSTRE

Monsieur Nicolas HUASCAR



Remerciements

Je remercie Monsieur le professeur Pierre Demenge de me faire l'honneur d'être présent dans ce jury et d'en avoir accepté la présidence.

Je remercie chaleureusement Monsieur Michel Mallaret de m'avoir proposé ce sujet de thèse, d'avoir dirigé efficacement mon travail et de m'avoir fait profiter de ses connaissances. Je lui suis très reconnaissante pour sa disponibilité et pour les conseils qu'il a pu m'apporter.

Je remercie également Madame Anne Claustre, qui a accepté de faire partie de ce jury et d'évaluer mon travail.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur Nicolas Huascar pour sa participation aujourd'hui et pour avoir accepté de juger cette thèse.

Enfin, je tiens à témoigner ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont apporté leur soutien et qui m'ont encouragée dans mon travail. Je remercie particulièrement mes parents, qui ont toujours su être à mes côtés, m'aider et croire en moi. Un grand merci également à Nicolas pour sa patience et pour son aide précieuse au cours de la réalisation de cette thèse.

Table des matières

Introduction.....	7
1. Physiopathologie.....	8
2. Les facteurs de risque de la maladie.....	14
2.1.L'âge.....	14
2.2.Les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer.....	15
2.3.L'allèle $\epsilon 4$ de l'apolipoprotéine E.....	15
2.4.Le sexe féminin.....	15
2.5.Un bas niveau socioculturel.....	15
2.6.Autres facteurs.....	16
3. Intérêt de la connaissance de la sévérité des symptômes pour un meilleur conseil pharmaceutique.....	17
3.1.Phase de début.....	18
3.1.1. Les pertes de mémoire.....	18
3.1.2. Les difficultés de langage.....	19
3.1.3. Autres troubles.....	19
3.1.4. Les troubles comportementaux.....	20
3.2.Phase d'état.....	20
3.3.Phase terminale.....	22
3.4.Autres pathologies avec lesquelles la maladie d'Alzheimer peut être confondue.....	23
3.4.1. Les troubles bénins de la mémoire liés au vieillissement.....	23
3.4.2. La dépression.....	24
3.4.3. Autres démences dégénératives.....	25
3.4.4. Les démences non dégénératives.....	27
4. Les traitements disponibles.....	29
4.1.Les anticholinestérasiques centraux.....	29
4.1.1. La tacrine.....	29

4.1.2. Le donépézil.....	29
4.1.3. La rivastigmine.....	30
4.1.4. La galantamine.....	30
4.2. Un antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate : la mémantine...	31
5. Comment bien utiliser les traitements de la maladie d'Alzheimer.....	33
5.1. Modalités pratiques d'instauration et d'utilisation communes à tous les médicaments.....	39
5.2. Modalités concernant les anticholinestérasiques.....	40
5.3. Modalités concernant la mémantine.....	45
5.4. Conseils lors de l'administration des médicaments.....	46
5.5. Méthodes d'évaluation de l'efficacité des médicaments.....	47
6. Comment gérer les effets indésirables des médicaments.....	49
6.1. Effets indésirables des anticholinestérasiques.....	49
6.1.1. Effets indésirables concernant le donépézil.....	50
6.1.2. Effets indésirables concernant la rivastigmine.....	50
6.1.3. Effets indésirables concernant la galantamine.....	51
6.2. Effets indésirables de la mémantine.....	51
6.3. Limiter les effets indésirables.....	52
7. Les interactions médicamenteuses à redouter.....	54
7.1. Les médicaments aux effets anticholinestérasiques.....	54
7.2. Les médicaments aggravant la maladie.....	55
7.3. Les médicaments bradycardisants.....	57
7.4. Les médicaments entraînant un risque de torsade de pointe.....	57
7.5. Interactions médicamenteuses avec les anticholinestérasiques.....	59
7.6. Interactions médicamenteuses avec la mémantine.....	60
8. Comment gérer l'évolution de la maladie et les troubles comportementaux rattachés.....	62
8.1. Les troubles du comportement aigus ou subaigus.....	62
8.2. Les manifestations réactionnelles.....	63

8.3. Les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence.....	63
8.3.1. La dépression.....	64
8.3.2. Les troubles psychotiques.....	65
8.3.3. L'agressivité, l'agitation.....	66
8.3.4. L'anxiété.....	67
8.3.5. Les troubles du sommeil.....	68
9. Les nouvelles approches thérapeutiques.....	72
9.1. Les agents antioxydants.....	72
9.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	73
9.3. Les médicaments du système cardiovasculaire.....	73
9.4. Les oestrogènes.....	74
Conclusion.....	75
Bibliographie.....	77
Annexes.....	84

Liste des figures

Figure 1 : Mise en évidence des plaques séniles.....	9
Figure 2 : Progression des dégénérescences neurofibrillaires.....	11
Figure 3 : Mise en évidence des dégénérescences neurofibrillaires	11

Liste des tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des anticholinestérasiques.....	31
Tableau 2 : Récapitulatif des modalités d'administration des médicaments....	46

Introduction

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente des démences. Elle représenterait 60 à 70% de l'ensemble des démences et 70% des démences dégénératives. Sa prévalence augmentant avec l'âge, la maladie d'Alzheimer devient un problème de santé publique du fait du vieillissement de la population.

Le nombre de personnes actuellement atteintes en France est difficile à évaluer : selon les enquêtes, il serait compris entre 400000 et 800000 personnes [22] [26].

La maladie est cliniquement caractérisée par un déclin cognitif progressif, entravant le déroulement des activités de la vie quotidienne, et associé à des modifications du comportement qui vont évoluer au fil de la progression de la maladie. Le déficit en neurotransmetteurs observé dans la maladie d'Alzheimer a conduit à développer des molécules visant à compenser ce déficit. Les premières observations ont montré une atteinte du système cholinergique, se traduisant par une réduction des taux d'acétylcholine, mais d'autres neuromédiateurs sont également concernés. Les traitements disponibles font appel aux anticholinestérasiques et à la mémantine, molécules agissant respectivement sur les voies cholinergiques et glutamatergiques.

Les conseils d'utilisation, les éventuels effets indésirables de ces traitements et les interactions médicamenteuses sont autant de domaines que nous aborderons et qui doivent être maîtrisés par le pharmacien afin d'aboutir à une meilleure prise en charge des patients. Cette prise en charge sera d'autant plus efficace si elle est associée à une meilleure connaissance de la maladie et des symptômes qui l'accompagnent, et si elle est complétée par une prise en charge non médicamenteuse adaptée à l'état du patient et visant à entretenir le plus longtemps possible son autonomie.

1- PHYSIOPATHOLOGIE

La maladie d'Alzheimer appartient au groupe des affections dégénératives cérébrales. Elle se traduit par des troubles cognitifs et comportementaux réalisant un syndrome démentiel d'évolution progressive [24].

Il s'agit de la forme la plus fréquente des démences : 60 à 70% de l'ensemble des démences et 70% des démences dégénératives [43].

La maladie d'Alzheimer est liée à l'âge et se caractérise sur le plan histologique par :

1) Une atrophie cérébrale : on observe une perte de poids du cerveau et de sa taille. Cependant, ce phénomène n'est vérifiable que sur des patients décédés et à un stade avancé de la maladie [26].

2) La présence de deux lésions décrites par Alois Alzheimer en 1906 (mises en évidence à l'examen neurologique) [27] :

- *Les plaques séniles* :

Ce sont des dépôts sphériques, extraneuronaux pouvant être retrouvés dans le cerveau de sujets âgés sains [26]. Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, les plaques séniles n'ont pas de topographie sélective et sont distribuées de façon diffuse dans de nombreuses aires corticales (hippocampe, noyau amygdalien, néocortex), bien qu'elles épargnent souvent les aires motrices primaires et sensitives. Les plaques séniles sont constituées d'un noyau de substance amyloïde entouré de débris neuronaux. La protéine β -amyloïde ou peptide A β , constituant principal de la substance amyloïde, est insoluble et neurotoxique et est obtenue par clivage de l'Amyloid Precursor Protein (APP), qui est une protéine physiologique [40]. L'APP est dégradée selon plusieurs voies : la principale fait intervenir une enzyme, l' α -sécrétase, qui scinde l'APP au sein de la partie correspondant à la protéine β -amyloïde et produit ainsi un fragment

protéique soluble. L'autre voie, accessoire, fait intervenir un double clivage à l'aide de β et γ -sécrétases, aboutissant à la formation de la protéine β -amyloïde [62].

Les plaques amyloïdes envahissent progressivement le cerveau mais elles s'accumulent également dans la paroi des artérioles et capillaires cérébraux et créent un angiopathie amyloïde. La réponse immunitaire de l'organisme participe à la dynamique de la maladie : phagocytose et destruction des peptides $A\beta$ produisent des substances neurotoxiques (oxyde nitrique par exemple) et sécrètent des protéines pro-inflammatoires (cytokines), directement toxiques elles aussi et créant ainsi un cercle vicieux [43].

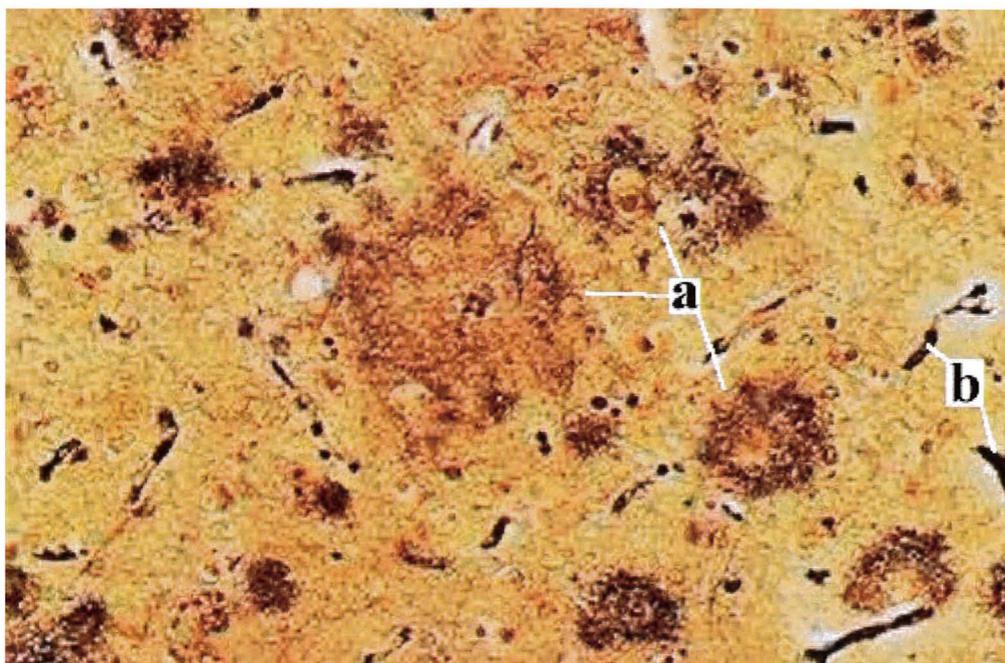
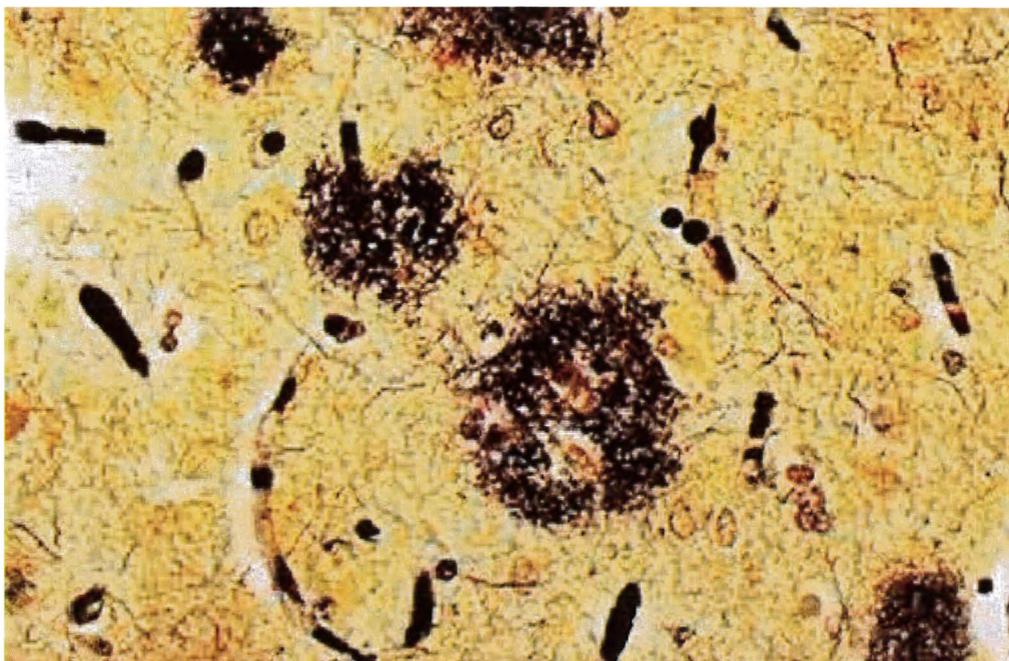


Figure 1 : Mise en évidence des plaques séniles.

Marquage à l'imprégnation argentique d'une coupe de cortex humain.

Les vaisseaux sanguins (b) sont fortement marqués par la technique d'imprégnation argentique. De multiples plaques séniles sont visibles (a), l'aspect et la taille étant variables. Leur centre, le cœur, est plus clair [72].



- *Les dégénérescences neurofibrillaires :*

Elles correspondent à une accumulation intra-neuronale de filaments appariés en hélice dont le composant est une protéine hyperphosphorylée anormale : la protéine *tau*. Bien que caractéristiques de la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires n'en sont pas spécifiques. Elles peuvent s'observer dans le vieillissement normal et dans d'autres affections neurodégénératives mais dans ce cas le type de protéine tau est différent ainsi que la distribution topographique [62]. En revanche, dans le cadre de la maladie d'Alzheimer, les dégénérescences neurofibrillaires présentent une topographie sélective et progression particulière [27], qui sont à mettre en relation avec la nature et la progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer : cortex périrhinal (région faisant la jonction entre la région hippocampique et le cortex temporal), cortex entorrhinal, hippocampe (en relation avec les troubles de la mémoire) puis régions temporales, régions associatives (avec apparition des premières manifestations cliniques évidentes), régions sensitives et motrices, et enfin, au terme de plusieurs décennies d'évolution, tout le cerveau.

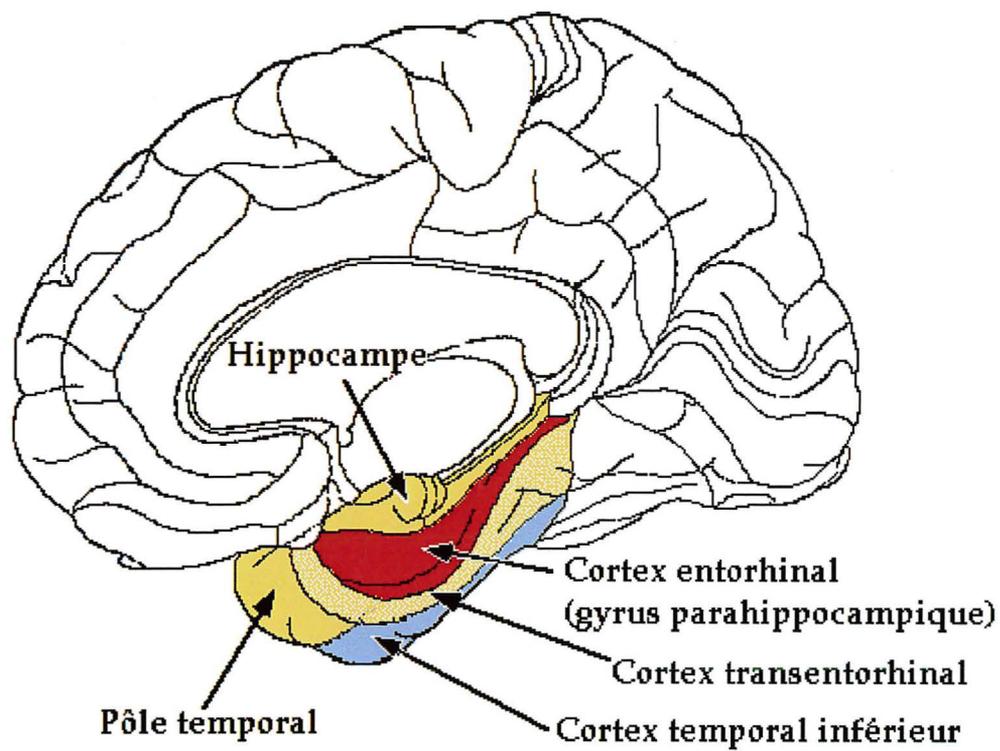


Figure 2 : Progression des dégénérescences neurofibrillaires [72].

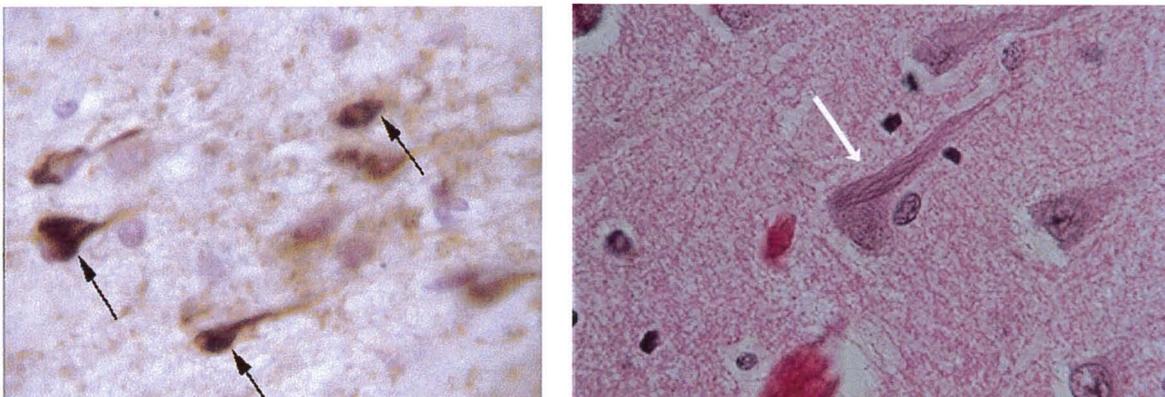
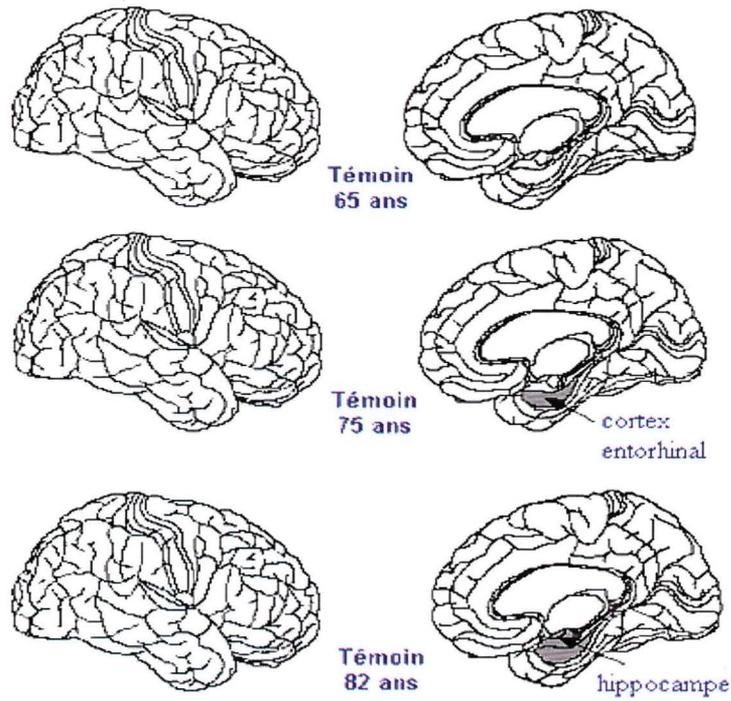


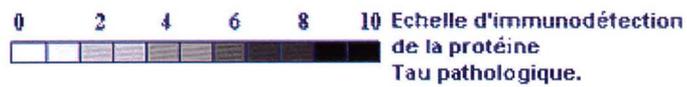
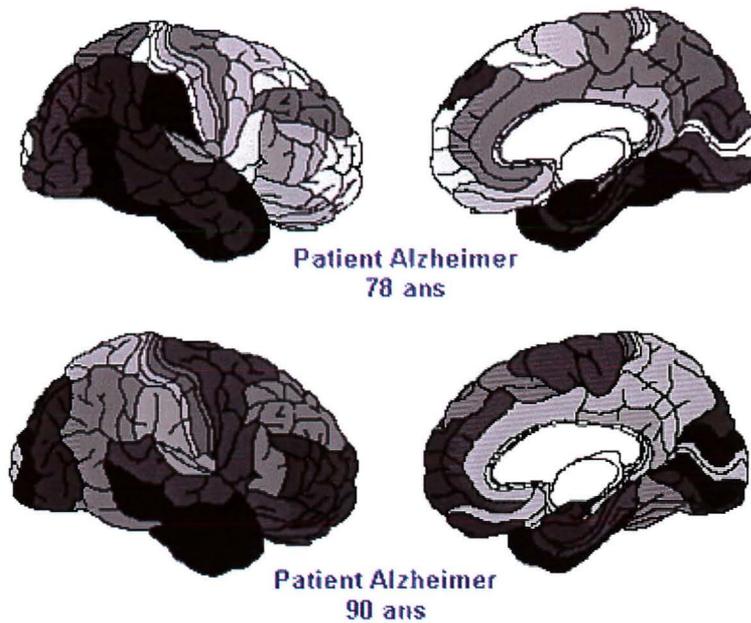
Figure 3 : Mise en évidence des dégénérescences neurofibrillaires.

Marquage des protéines tau par anticorps anti-tau (paires de filaments en hélice) [72].

dans le vieillissement normal



dans la maladie d'Alzheimer



Le mécanisme liant les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires est encore à élucider mais il semblerait que les dégénérescences neurofibrillaires suivraient la formation des plaques séniles et moduleraient l'apparition des troubles [5]. Ainsi, déterminer comment ces lésions sont reliées entre elles et aux manifestations cliniques de la maladie d'Alzheimer pourrait avoir un intérêt considérable dans le développement des stratégies de traitement mais également de prévention de la maladie.

La conséquence de l'association de ces deux lésions est une souffrance neuronale associée à une perte synaptique et une perturbation des transports axonaux, pouvant aboutir à la mort neuronale.

De ce fait, les systèmes de neuromédiation sont atteints, notamment le système cholinergique. Il semblerait que ce système joue un rôle important dans les processus d'apprentissage et de mémorisation [17], d'où le fait qu'il constitue une cible privilégiée en matière de thérapeutique. De plus, les neurones cholinergiques constituent le point de départ de circuits neuronaux fonctionnant avec les autres médiateurs : ils moduleraient donc les transmissions sérotoninergiques, glutamatergiques, dopaminergiques ou encore gabaergiques, à des degrés variables. Ceci implique donc en matière de traitement que le développement de nouvelles molécules devra prendre en compte la pluralité des systèmes de neurotransmission impliqués dans la maladie [17].

2- LES FACTEURS DE RISQUE DE LA MALADIE

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative dont la cause déclenchante reste inconnue. Il s'agit probablement d'un ensemble de facteurs étiologiques de nature génétique et environnementale.

Les facteurs de risque impliqués dans cette maladie sont nombreux et certains sont encore controversés [52].

2.1) L'âge

La maladie débute préférentiellement après 65 ans. On observe une augmentation exponentielle de la fréquence de la maladie avec l'âge mais il semble qu'à partir de 85 ans cet effet soit moins marqué. Ainsi, l'étude de cerveaux de centenaires a montré que l'on pouvait atteindre un âge avancé sans avoir obligatoirement des lésions de type Alzheimer [62].

2.2) Les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer

Les formes familiales héréditaires de la maladie sont rares. Elles représentent 1 à 5% des cas [62]. Ces formes concernent des sujets jeunes, de moins de 60 ans (parfois dès l'âge de 40 ans) et sont liées à des anomalies génétiques (mutations chromosomiques) concernant notamment les chromosomes 1, 21 et 14. La transmission s'effectue alors sur un mode autosomique dominant [52].

Concernant les formes non familiales (dites sporadiques), la composante génétique intervient également puisque un cas de démence chez un parent du premier degré multiplie par 2 ou 3 le risque de maladie d'Alzheimer dans la descendance. Ce risque augmente encore, et peut être multiplié par 7, lorsque plusieurs membres de la même famille sont touchés [27]. L'intervention d'un facteur génétique paraît donc bien établie mais ne suffit pas à faire considérer cette maladie comme héréditaire.

2.3) L'allèle ϵ 4 de l'apolipoprotéine E

Il s'agit de la forme particulière d'une protéine impliquée dans le transport plasmatique des lipides et modulant le métabolisme du cholestérol et des triglycérides [27]. Dans le tissu nerveux l'ApoE joue un rôle dans la capture et la réutilisation des membranes lipidiques. Les trois isoformes de l'ApoE (ApoE2, ApoE3, ApoE4) sont produites par trois allèles homologues du gène (ϵ 2, ϵ 3, ϵ 4) mais seule la présence de l'allèle ϵ 4 est définie comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer [10]. Toutefois, le génotype ϵ 4 n'est ni nécessaire, ni suffisant pour développer la maladie. Il définit simplement un risque plus important.

Dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer, la présence de une ou deux copies de l'allèle ϵ 4 multiplie le risque de développer la maladie de respectivement 2.5 à 10 [66].

2.4) Le sexe féminin

La maladie serait jusqu'à deux fois plus fréquente chez la femme après 75 ans. Ce facteur de risque est actuellement controversé notamment du fait de la sur-représentation des femmes dans les séries cliniques, en raison d'une espérance de vie plus longue [52].

2.5) Un bas niveau socioculturel

La forte relation entre niveau d'études ou profession et risque de démence, retrouvée par un certain nombre d'études, paraît bien établie [2]. Ainsi, le fait d'avoir suivi des études et d'avoir une activité intellectuelle riche favoriserait la multiplication des connections synaptiques. Une « réserve cérébrale » serait ainsi constituée et permettrait de retarder par des processus de compensation l'apparition des symptômes, au moins au début [63]. Les études épidémiologiques ont ainsi souligné une plus grande fréquence de la maladie

parmi des sujets de faible niveau d'éducation. Cependant il peut également s'agir d'un biais méthodologique puisque les sujets de niveau d'éducation élevée auront plus de facilités pour passer les tests neuropsychologiques utilisés lors du dépistage et du diagnostic [52].

2.6) Autres facteurs

D'autres facteurs de risque sont encore à l'étude, comme par exemple au niveau cardiovasculaire le tabac, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose ou encore les maladies coronariennes [63]. Ces facteurs de risque sont encore controversés.

L'influence de facteurs environnementaux, tels que les antécédents de traumatismes crâniens ou de maladie de Parkinson ou des lésions vasculaires associées, c'est-à-dire de manière générale tout évènement conduisant à une perte neuronale et à une diminution des ressources cérébrales, fait également l'objet de discussions [52].

3- INTERET DE LA CONNAISSANCE DE LA SEVERITE DES SYMPTOMES POUR UN MEILLEUR CONSEIL PHARMACEUTIQUE

Les signes cliniques de cette maladie sont variés et hétérogènes d'un patient à un autre, ce qui rend le diagnostic difficile. Le diagnostic est essentiellement clinique car il n'existe pas de marqueurs biologiques suffisamment fiables et les techniques d'imagerie cérébrale ne permettent pas encore une détection « en routine » des lésions microscopiques de la maladie. Ces lésions deviennent visibles souvent au moment où elles ont pris une ampleur telle que la maladie est déjà une évidence clinique [4].

Le diagnostic de certitude de maladie d'Alzheimer n'est possible que post-mortem, lorsque les lésions cérébrales caractéristiques de la maladie sont mises en évidence à l'autopsie ; la ponction (ou biopsie) cérébrale étant peu indiquée du vivant du malade du fait des éventualités d'hémorragie interne et des risques liés à une anesthésie générale [4].

En raison de ces difficultés méthodologiques et d'un début insidieux, la maladie d'Alzheimer est sous diagnostiquée, ou souvent diagnostiquée trop tard. Or l'intérêt d'un diagnostic précoce est essentiel car les traitements existant aujourd'hui peuvent être d'autant plus efficaces qu'ils sont instaurés tôt [26].

Ce diagnostic nécessite l'intervention d'une équipe entraînée, exerçant dans des centres spécialisés, et de médecins tels que gériatres, neurologues ou psychiatres.

Evolution des signes : la maladie évolue à bas bruit, sans signes cliniques, pendant très longtemps. Les signes cliniques n'apparaissent que lorsque les lésions ont atteint une certaine intensité et évoluent en moyenne sur 8 à 12 ans

[31]. Ces manifestations cliniques sont nombreuses et variables d'un patient à l'autre.

Globalement trois phases se succèdent dans la maladie.

3.1) PHASE DE DEBUT: ou phase prédémentielle.

3.1.1) Les pertes de mémoire

Le début clinique est le plus souvent marqué par des *troubles de la mémoire*, à trois niveaux [15] :

- Mémoire épisodique :

C'est la mémoire des événements uniques, des épisodes bien situés dans le temps et l'espace. Il s'agit de la mémoire des événements importants de la vie. Elle est soit une mémoire à court terme (de quelques minutes) soit une mémoire à long terme (jusqu'à plusieurs années) [31]. Dans la maladie d'Alzheimer, ce sont principalement les événements récents qui sont touchés au début de la maladie [15].

- Mémoire sémantique :

Elle est indépendante du vécu personnel et correspond aux acquisitions culturelles. Il s'agit de la mémoire des mots, des associations d'idées et des connaissances générales. Elle est relativement préservée au début de la maladie.

- Mémoire procédurale :

Elle correspond à la mémoire des habiletés, qu'elles soient gestuelles ou cognitives (faire la cuisine, jouer d'un instrument...). Elle peut rester longtemps préservée chez certains malades.

Globalement, la mémoire personnelle est constamment altérée. La mémoire des faits anciens est plus longtemps préservée que ne l'est celle des événements récents, au moins au début de l'évolution [27].

L'évolution des troubles de la mémoire peut s'expliquer par la façon dont s'étendent les dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau [52] : ces lésions gagnent d'abord l'hippocampe (qui est primordial dans l'apprentissage d'informations épisodiques nouvelles), puis elles s'étendent aux régions néocorticales (notamment temporales) qui jouent un rôle majeur dans le stockage des informations anciennes (donc des informations sémantiques). En revanche, cervelet et noyau gris, qui semblent sous-tendre la mémoire procédurale, sont relativement épargnées par les lésions de la maladie, sauf en fin d'évolution. Il faut noter que ces difficultés mnésiques sont habituellement minimisées par le patient mais peuvent alerter l'entourage [52].

3.1.2) Les difficultés de langage

La phase de début est également caractérisée par des *troubles du langage* [31] : le malade éprouve des difficultés à trouver le mot juste (d'où une altération des capacités narratives), ou le substitue par des périphrases pour se faire comprendre. On peut également observer une diminution de la fluence verbale. Le langage écrit est cependant touché plus précocement que le langage oral ; on parle alors de dysorthographe : le patient commet de nombreuses fautes d'orthographe mais les mots sont écrits de manière phonologiquement correcte [15].

3.1.3) Autres troubles

Les repères temporels et parfois même spatiaux peuvent être précocement touchés. Le malade est alors désorienté, ne connaissant pas la date, la période de la journée (jour ou nuit) ou le lieu dans lequel il se trouve.

Les *troubles attentionnels* entraînent des difficultés croissantes pour focaliser et maintenir une attention de qualité. Le malade peut avoir des difficultés pour prendre des décisions ou pour exécuter des tâches familières (cuisine, rangement) [62].

3.1.4) Les troubles comportementaux

Dès le début de la maladie, et de façon apparemment isolée, se manifestent des *troubles comportementaux* de type perte d'initiative, désintérêt, apathie, irritabilité, agressivité, ou encore syndrome dépressif : très souvent ce dernier précède ou accompagne ce stade et il peut être lié au sentiment d'autodépréciation du patient, du fait de sa dégradation intellectuelle [31]. Ces troubles psycho comportementaux retentissent sur les performances cognitives du malade et peuvent également diminuer la tolérance de l'entourage à ces déficits [27]. Ils peuvent avoir une signification cachée : douleur, infection, chute récente... exprimée par le patient sur un mode non verbal, et qu'il est donc nécessaire de rechercher. L'apparition de ses troubles peut faire l'objet de questions à l'officine, notamment de la part de l'entourage du patient, ce qui pourra alerter le pharmacien et permettre ainsi d'orienter le patient vers une consultation médicale.

La phase prédéméntielle est de mieux en mieux connue. Les symptômes qui la caractérisent peuvent être qualifiés d'annonceurs de la maladie, imposant la prudence et un suivi régulier. Le patient reste autonome à ce stade. Le déclin est très progressif et les premiers troubles peuvent passer inaperçus car l'entourage ne veut pas les voir ou les attribue au vieillissement [26].

3.2) PHASE D'ETAT : ou phase démentielle.

A ce stade, les troubles cognitifs sont majeurs : les pertes de mémoire s'aggravent, avec atteinte des faits plus anciens, et les repères personnels comme historiques ou socio culturels tendent à s'effacer [63]. Les troubles sont donc suffisamment intenses pour retentir sur la vie sociale ou professionnelle.

Cette phase est également caractérisée par la triade aphasie/apraxie/agnosie :

- L'aphasie :

Il s'agit d'une détérioration du langage. Le discours est très appauvri, voire déjà partiellement incohérent, et associé à des troubles de la lecture et de l'écriture. Le fait de chercher ses mots peut ainsi conduire le patient à moins s'exprimer et donc à moins communiquer avec les autres [27].

- L'apraxie :

Elle se traduit chez le sujet malade par une incapacité à se servir d'objets courants ou à exécuter des gestes sur demande, malgré des fonctions motrices intactes [31]. D'où les difficultés dans la réalisation des moindres gestes quotidiens.

- L'agnosie :

Le sujet est dans l'impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets ou des visages, malgré des fonctions sensorielles intactes. L'anosognosie, c'est-à-dire la non conscience ou la sous-estimation des troubles par le malade, est très fréquente à ce stade et peut rendre difficile la prise en charge [62].

La phase d'état est également marquée par :

- La perte des repères spatio-temporels
- Une perturbation des fonctions exécutives (c'est-à-dire planifier, contrôler) d'où des difficultés à agir sur l'environnement et à gérer les imprévus et les problèmes posés par la vie quotidienne.
- Des troubles psychocomportementaux pouvant se manifester par un syndrome dépressif ou de l'anxiété, des modifications de personnalité (agressivité), des troubles du comportement moteur (comportement stéréotypé, déambulation, fugue, agitation), des troubles des conduites élémentaires (touchant la conduite alimentaire ou sexuelle, le rythme veille/sommeil ou encore la maîtrise sphinctérienne), ainsi que des troubles

psychotiques (hallucinations, idées délirantes, qui sont la marque d'une forme déjà évoluée) [40].

3.3) PHASE TERMINALE :

A ce stade la perte d'autonomie est complète et les troubles psychocomportementaux sont majeurs [62]. Les patients ne reconnaissent parfois plus leur entourage proche ou leur environnement familial. Ils ont du mal à marcher (ce qui peut entraîner un alitement continu), à s'alimenter, à comprendre ce qu'on leur dit [31]. On peut également retrouver des manifestations neurologiques telles que des signes extrapyramidaux, des myoclonies (contractions musculaires brusques et brèves) ou parfois des crises d'épilepsie. Le décès survient habituellement chez des patients grabataires, du fait d'une aggravation rapide de leur état général.

En résumé, la maladie d'Alzheimer affecte progressivement l'ensemble des fonctions intellectuelles, altérant rapidement les capacités de communication du sujet alors que celui-ci reste physiquement encore valide au moins au début, et modifiant profondément sa personnalité et sa vie de relation [12].

De plus, le début de la maladie pouvant survenir alors que le sujet est encore en pleine conscience, s'y ajoute l'angoisse liée à la perception douloureuse de cette dégradation. L'évolution étant lentement progressive, toute aggravation brutale doit faire rechercher des facteurs aggravants ou déclenchants, comme une modification environnementale, un problème somatique tel qu'une infection, une rétention urinaire, ou encore une complication iatrogénique.

3.4) AUTRES PATHOLOGIES AVEC LESQUELLES LA MALADIE D'ALZHEIMER PEUT ETRE CONFONDUE

Le diagnostic différentiel est d'autant plus important que la maladie d'Alzheimer peut être traitée et que l'utilisation inconsidérée de ses traitements dans d'autres affections sans déficit cholinergique peut conduire à des effets indésirables. A côté du vieillissement physiologique, la dépression et les autres causes de démence constituent les principaux diagnostics différentiels à évoquer.

3.4.1) Les troubles bénins de la mémoire liés au vieillissement :

La plainte mnésique est très fréquente chez le sujet âgé. Il est donc essentiel de distinguer des pertes de mémoire reflétant des signes précoces de maladie d'Alzheimer du vieillissement physiologique. Le profil cognitif, comportemental et psychologique du sujet vieillissant est qualitativement différent de celui du sujet présentant une maladie d'Alzheimer [39]: la plainte mnésique est fréquente mais l'information est le plus souvent retrouvée spontanément ou à l'aide d'un indice. De plus, les fonctions intellectuelles (jugement, raisonnement, compréhension) sont préservées et les pertes de mémoire ne sont pas suffisamment sévères pour poser des problèmes dans les activités quotidiennes [39]. Le contexte psychologique est également particulier, avec la perte des proches, du statut social, de la puissance physique et intellectuelle, d'où une certaine angoisse chez le sujet âgé. Toutefois, l'âge étant le principal facteur de risque de la maladie d'Alzheimer, toute plainte mnésique ou toute modification du fonctionnement cognitif doit être prise au sérieux car il reste encore problématique d'affirmer qu'il ne s'agit pas d'une démence débutante [37]. Dans tous les cas, la plainte du patient doit être complétée par l'interrogatoire de l'entourage, afin d'évaluer son éventuel retentissement dans la vie quotidienne [37].

Le concept de « troubles cognitifs légers » (ou Mild Cognitive Impairment, MCI) a été développé pour caractériser les troubles de la mémoire présents chez

certaines sujets âgés mais dont la gravité est insuffisante pour répondre aux critères de démence [7] [22]. Certains considèrent que le MCI correspond en fait dans un grand nombre de cas à une maladie d'Alzheimer pré-démence mais le débat est encore ouvert [62]. Les critères définissant les troubles cognitifs légers sont les suivants [7]:

- Plainte cognitive émanant du sujet ou de l'entourage
- Altération objective de la mémoire
- Maintien de la fonction cognitive globale
- Absence de retentissement sur la vie quotidienne
- Absence de démence.

Si des lésions telles que les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires peuvent être mises en évidence chez des sujets âgés avec troubles cognitifs légers, rien n'indique encore l'intérêt d'instaurer un traitement à ce stade. L'intérêt du concept de MCI est de souligner l'importance de prendre en compte toute plainte mnésique chez un sujet âgé, non seulement car des moyens d'aide peuvent être mis en place précocement mais aussi car les sujets appartenant à ce groupe pourraient jouer dans l'avenir un rôle dans la mise en place des stratégies de prévention de la maladie d'Alzheimer [7].

3.4.2) La dépression :

La dépression pouvant mimer un début de démence, le diagnostic différentiel entre démence et dépression peut s'avérer difficile. En effet, on retrouve des symptômes communs dans les deux pathologies : inhibition, désintérêt, troubles de l'attention et de la mémoire. Les patients présentant une maladie d'Alzheimer associent fréquemment des symptômes dépressifs. Mais ces patients ont plutôt tendance à minimiser leurs troubles cognitifs, à l'inverse des patients présentant un état dépressif [55].

Dans un épisode de dépression, l'installation des troubles est rapide et les troubles cognitifs ont tendance à être majorés par le patient. Contrairement à la

maladie d'Alzheimer, l'autonomie du sujet est préservée car langage, praxies,gnosies et orientation spatio-temporelle sont respectées [62]. Très souvent le diagnostic de dépression apparaît au clinicien lors de l'interrogatoire du patient. En effet, ce dernier fait plutôt ressortir des éléments qui évoquent une maladie psychiatrique : installation rapide des troubles, antécédents de dépression, tristesse, déficits majorés par le patient dont des troubles mnésiques touchent aussi bien les faits anciens que récents... [52]. C'est parfois la discordance entre la forte intensité de la plainte du patient et la relative discrétion des perturbations relevées par l'entourage qui orientent vers une pathologie dépressive [27].

Le doute diagnostique peut persister chez un patient dont l'autonomie a considérablement chuté du fait d'une inertie motrice et intellectuelle, avec des éléments d'allure dépressive qui peuvent mimer une démence (désintérêt, inhibition, troubles de l'attention et de la mémoire). Un traitement antidépresseur d'« épreuve » est alors parfois nécessaire pour trancher entre démence et dépression, associé à un suivi régulier des fonctions cognitives.

3.4.3) Autres démences dégénératives :

Les démences dégénératives étant très nombreuses, nous nous intéresserons ici aux plus fréquentes : la démence à corps de Lewy et les démences fronto-temporales.

La démence à corps de Lewy :

Elle serait actuellement considérée comme la seconde étiologie de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer [38]. Il s'agit d'une affection dégénérative dont les lésions sont caractérisées par les corps de Lewy, répartis de façon diffuse dans les structures corticales et sous-corticales. Les corps de Lewy correspondent à des inclusions sphériques éosinophiles situées dans le corps cellulaire des neurones, qui ont été découvertes à l'origine dans la maladie de Parkinson. Les plaques séniles, anomalies évocatrices de la maladie

d'Alzheimer, peuvent être associées. Par contre, on ne retrouve pas de dégénérescences neurofibrillaires [62].

Le tableau clinique présente :

- Un syndrome démentiel avec des fluctuations importantes de l'état cognitif. On retrouve des troubles de l'humeur et du caractère, ainsi que des troubles attentionnels et exécutifs. Les troubles de la mémoire et la symptomatologie aphasio-apraxo-agnosique rapprochent cette maladie de la maladie d'Alzheimer.
- Un syndrome parkinsonien spontané avec chutes fréquentes
- Des troubles d'allure psychiatrique à type d'hallucinations visuelles, confusion ou idées délirantes [63] [61]. Ces troubles pourraient d'ailleurs inciter à la prescription de psychotropes. Or ces patients présentent souvent une hypersensibilité grave, voire fatale, aux neuroleptiques pouvant se manifester par : un syndrome malin des neuroleptiques, une exagération des symptômes extrapyramidaux, une immobilité ou des effets sédatifs [21].

Les démences fronto-temporales :

Sous ce terme on regroupe des tableaux de démence cliniquement comparables. Elles se présentent généralement chez des sujets plus jeunes que pour la maladie d'Alzheimer, l'âge de début se situant généralement entre 50 et 55 ans [63].

Alors que dans la maladie d'Alzheimer les troubles cognitifs sont au premier plan, les démences fronto-temporales se traduisent d'abord par des troubles de la personnalité et du comportement : comportement stéréotypé, apathie, irritabilité, troubles des conduites sociales, désinhibition. Les troubles de la mémoire sont très discrets au départ et n'apparaissent que progressivement, de même que les troubles cognitifs : déficit attentionnel, troubles des fonctions exécutives (concernant la planification, prise de décisions) et appauvrissement du langage [27].

Le tableau clinique n'est donc pas la conséquence d'une atteinte de la mémoire et des fonctions instrumentales, mais plutôt celle de l'association de troubles attentionnels (perturbant la saisie de l'information), de difficultés de langage et de troubles comportementaux, qui ont un retentissement important sur l'autonomie [13]. Le tableau clinique au début ne renvoyant pas à l'image classique de démence, le diagnostic de maladie psychiatrique est une erreur plus fréquente que celle qui consiste à qualifier de maladie d'Alzheimer une démence fronto-temporale.

3.4.4) Les démences non dégénératives :

La démence vasculaire :

Devant un tableau démentiel, le diagnostic de démence vasculaire s'appuie sur l'existence de différents éléments :

- Existence d'un ou plusieurs facteurs de risque vasculaires (hypertension, artériosclérose, diabète, dyslipidémie, tabagisme...).
- Antécédents d'accident vasculaire cérébral.
- Début brutal et évolution par à-coups (dans la majorité des cas).
- Présence de lésions ischémiques révélées par l'imagerie cérébrale (scanner ou IRM) : une imagerie par résonance magnétique normale exclut le diagnostic de démence vasculaire [27].

On retrouve dans le tableau clinique : un ralentissement cognitif, des troubles de l'humeur (hyperémotivité, symptômes dépressifs), une apathie, des troubles de la mémoire et des fonctions exécutives. Dans le début de la maladie, ces manifestations peuvent être subtiles et peuvent orienter vers une dépression [19]. Caractéristique importante pour le diagnostic différentiel, il existe très souvent des signes moteurs, comme un ralentissement de la marche ou de l'écriture, en plus des troubles cognitifs. Délires et hallucinations sont fréquents, d'où la confusion possible avec la démence à corps de Lewy [27].

La distinction avec la maladie d'Alzheimer est parfois difficile car la démence vasculaire peut ne pas présenter d'évolution brutale ou par à-coups [62]. De plus, il existe des démences mixtes où lésions vasculaires et lésions type Alzheimer (plaques séniles et dégénérescences neurofibrillaires) associent leurs effets délétères sur la cognition ; d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce et d'un traitement adapté qui pourraient moduler la progression de la démence [48].

Les causes infectieuses :

De nombreux agents infectieux sont susceptibles d'engendrer une encéphalite ou une encéphalopathie à l'origine d'un syndrome démentiel [63]. La syphilis et le sida sont les causes les plus fréquentes, imposant la réalisation d'examens sérologiques.

4- LES TRAITEMENTS DISPONIBLES

La prise en charge thérapeutique de la maladie d'Alzheimer s'appuie essentiellement sur des médicaments symptomatiques car l'étiologie de la maladie reste inconnue [26].

Les premières molécules mises à disposition visent à corriger le déficit cholinergique, particulièrement marqué dans cette maladie : elles agissent essentiellement en inhibant l'acétylcholinestérase, enzyme dégradant l'acétylcholine en choline et acide acétique. La transmission cholinergique, système dont l'atteinte est en partie responsable des troubles mnésiques, est ainsi améliorée [9].

Plus récemment, une molécule modulant la voie glutamatergique a été mise à disposition des patients : il s'agit de la mémantine.

Cependant, même si la découverte de médicaments ayant une activité contre la maladie d'Alzheimer a bouleversé les modalités d'accueil des malades dans la société, il ne faudra pas se limiter à la seule réponse médicamenteuse.

4.1) Les anticholinestérasiques centraux

Cette classe comprend quatre molécules : la tacrine, le donépézil, la rivastigmine et la galantamine [51].

4.1.1) La tacrine

La tacrine a été la première molécule de cette classe commercialisée en France (en 1994). Elle n'est cependant plus commercialisée en raison d'une compliance au traitement difficile (quatre prises par jour) et d'une toxicité hépatique imposant une surveillance stricte.

4.1.2) Le donépézil

Il s'agit d'un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase. Il est métabolisé au niveau du foie par les enzymes du cytochrome p450 (isoenzymes

CYP2D6 et CYP3A4) [51]. Sa longue demi-vie d'élimination (environ 70h) permet son administration en une seule prise quotidienne.

4.1.3) La rivastigmine

Le mécanisme d'action exact de la rivastigmine est encore inconnu. La rivastigmine est capable de se lier à la fois à l'acétylcholinestérase et à la butyrylcholinestérase et d'empêcher ainsi ces enzymes de dégrader l'acétylcholine [67]. La butyrylcholinestérase ne représente que 10% des cholinestérases dans le cerveau humain mais au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer, il semblerait que son activité soit stable voire augmentée alors que celle de l'acétylcholinestérase diminuerait [58]. Ces données suggèrent que l'augmentation de la butyrylcholinestérase pourrait correspondre à un mécanisme compensatoire pour le métabolisme de l'acétylcholine et représenterait une potentielle cible thérapeutique [51].

La rivastigmine se lie de manière covalente au substrat et est lentement réversible. Elle n'est quasiment pas métabolisée par le cytochrome p450 mais majoritairement hydrolysée par des estérases. Sa demi-vie d'élimination plus courte nécessite deux prises journalières.

4.1.4) La galantamine

Il s'agit un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase. En plus de son action sur l'acétylcholinestérase, la galantamine agirait également en se liant au niveau d'un site allostérique des récepteurs nicotiques, provoquant des changements de conformation de ce récepteur. Cette action favoriserait la libération d'acétylcholine par le neurone présynaptique et potentialiserait donc la neurotransmission cholinergique [58] [18].

La galantamine est métabolisée via le cytochrome p450 et nécessite deux prises quotidiennes, sa demi-vie d'élimination étant d'environ 5h.

TABLE I. CHOLINESTERASE INHIBITORS

Name (Trade Name)	Class	Selectivity	Time to Max Serum Concentration	Food Delays Absorption	Serum Half-life	Protein Binding (%)	Metabolism	Dose (mg/day)	Daily Dosings	Hepato-toxicity
Tacrine (Cognex [®])	Acridine	Butyrylcholinesterase > acetylcholinesterase	1-2 hours	Yes	1.3-2.0 hours	75	CYP*1A2, CYP2D6	80-160	4	Yes
Donepezil (Aricept [®])	Piperidine	Acetylcholinesterase	3-5 hours	No	70-80 hours	96	CYP2D6, CYP3A4	5-10	1	No
Rivastigmine (Exelon [®])	Carbamate	Acetylcholinesterase = butyrylcholinesterase	0.5-2 hours	Yes	2 hours [†]	40	Nonhepatic	6-12	2	No
Galantamine (Reminyl [®])	Phenanthrene alkaloid	Acetylcholinesterase; allosteric nicotinic modulator	30-60 minutes	Yes	5-7 hours	10-20	CYP2D6, CYP3A4	16-24	2	No

Tableau 1 : Récapitulatif des caractéristiques des anticholinestérasiques [9].

4.2) Un antagoniste des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA) : la Mémantine

Physiologiquement le glutamate est le principal neuromédiateur excitateur du système nerveux central et intervient dans les processus d'apprentissage et de mémorisation. Il peut agir au niveau de trois types de récepteurs post-synaptiques différents : les récepteurs AMPA, kaïnate et NMDA. En se fixant sur les récepteurs de type NMDA post-synaptiques, il provoque l'entrée des ions calcium dans le neurone [56].

Si le déficit cognitif de la maladie d'Alzheimer est lié principalement à la perte de neurones cholinergiques, d'autres neurotransmetteurs semblent être impliqués. Ainsi, lorsque le glutamate se trouve en excès dans la fente synaptique, situation retrouvée dans la maladie d'Alzheimer, l'entrée massive de calcium qu'il entraîne dans la cellule pourrait être toxique pour le neurone et conduire à sa mort [58].

La mémantine est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA, qui ne présente pas d'activité au niveau des récepteurs kainate et AMPA. Elle bloque les effets pathologiques des taux élevés de glutamate, c'est-à-dire la neurotoxicité induite par le glutamate, et ceci sans interférer avec ses actions physiologiques [51] [76]. En effet, le blocage total des récepteurs NMDA, c'est-à-dire à la fois des mécanismes pathologiques et physiologiques, pourrait aboutir à des effets secondaires d'ordre psychiatrique [49].

La mémantine peut également favoriser la libération de dopamine, de manière dose-dépendante. Cette propriété pourra donc expliquer un certain nombre d'interactions médicamenteuses, notamment une potentialisation de l'effet des traitements antiparkinsoniens (lévo-dopa, agonistes dopaminergiques et anticholinergiques) [56].

De manière générale, les enzymes du cytochrome p450 ne jouent qu'un rôle mineur dans la métabolisation de la mémantine. La majorité de la mémantine administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines (au minimum 75%). Le reste est éliminé sous forme de nombreux métabolites, oxydés ou hydroxylés, et qui ne présentent plus d'antagonisme au niveau des récepteurs NMDA [76]. La demi-vie d'élimination est comprise entre 60 et 80h.

5- COMMENT BIEN UTILISER LES MEDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Il est essentiel de rappeler ici que le traitement des troubles cognitifs est purement symptomatique, l'étiologie de la maladie étant inconnue. Il vise à retarder l'évolution de la maladie, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce afin d'instaurer le traitement dès les premiers signes de la maladie. L'indication des différents médicaments est également fonction du stade de la maladie.

Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité, que l'on peut rencontrer sans rendez-vous et chez lequel une grande majorité des personnes de plus de 60 ans se rendent très régulièrement. Il est donc particulièrement bien placé pour repérer les premiers déficits, les changements de comportement, laissant craindre une éventuelle maladie de type Alzheimer.

1) Sur quels aspects cliniques lors de la venue du malade ou de son entourage, le pharmacien va-t-il évoquer la possibilité d'une maladie d'Alzheimer ?

Certaines informations importantes peuvent être recueillies au cours d'une discussion avec le malade ou son entourage lors de son passage à l'officine, et peuvent constituer des signes précurseurs de la maladie. Un des exemples fréquents est la personne qui revient le lendemain acheter à nouveau des médicaments pris la veille, ou qui redemande des explications sur l'ordonnance alors qu'elle prend son traitement depuis plusieurs mois.

D'autres signes peuvent également être évocateurs [26] :

- Les pertes de mémoire : « il ne se souvient plus des prénoms de ses petits-enfants »
- Les difficultés à s'occuper des tâches quotidiennes : « elle n'arrive plus à faire la cuisine »

- Les problèmes de langage : « il ne trouve plus ses mots »
- Les désorientations dans le temps et l'espace : « elle s'est perdue dans le quartier »
- Les pertes de jugement : « il met son manteau pour dormir »
- Les difficultés dans les raisonnements abstraits : « il confond les billets de banque »
- Les pertes d'objets : « elle perd régulièrement ses lunettes »
- Les changements de comportement ou d'humeur : « elle se met à pleurer sans raison »
- Les changements de personnalité : « il est devenu très irritable »
- Les pertes d'initiative : « elle n'a plus envie de lire le journal ou de jardiner ».

2) Le pharmacien détecte-t-il un rôle déclenchant, révélateur ou aggravant concernant des médicaments pris par le malade ?

Devant une accentuation des troubles de la mémoire ou une diminution des effets du traitement, il convient de rechercher une éventuelle cause médicamenteuse. En effet, un certain nombre de médicaments doivent de préférence être évités car ils peuvent être à l'origine d'un syndrome confusionnel ou provoquer des troubles de la mémoire [47]. Amnésie et confusion pourraient alors être assimilés à tort comme des symptômes de la démence.

Il est donc essentiel pour le pharmacien de détecter et de déconseiller l'utilisation de traitements pouvant avoir des effets négatifs sur les fonctions cognitives. L'identification rapide d'un traitement inapproprié peut alors permettre de procéder à des changements, en accord avec le prescripteur, et ainsi d'améliorer l'état des fonctions cognitives [20].

La détection d'une réaction inhabituelle à l'un des médicaments administrés doit également faire l'objet d'une déclaration au centre de pharmacovigilance.

3) Que conseiller au malade ou à son entourage ?

Devant un patient présentant des symptômes permettant de suspecter une maladie d'Alzheimer, il est important de diriger ce patient vers son médecin traitant, accompagné de ses proches ou de son conjoint, qui pourront fournir des informations utiles au praticien dans la recherche du diagnostic [31]. L'orientation vers une consultation mémoire, vers un neurologue ou un gériatre, pourra ensuite être mise en place si nécessaire.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est difficile car les signes cliniques sont variés d'un patient à l'autre. L'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) a ainsi établi des recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer [74].

Tout d'abord il est recommandé d'effectuer un entretien avec le patient et un accompagnant capable de donner des informations fiables sur [27] :

- les antécédents médicaux personnels et familiaux : antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, facteurs de risque cérébro-vasculaires...
- les traitements antérieurs et actuels : prise de médicaments pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs.
- l'histoire de la maladie : recherche du mode de début insidieux et de l'évolution progressive des troubles, associée à la recherche des symptômes évoquant une détérioration intellectuelle. Souvent, le patient méconnaît et parfois nie ses troubles [27] : la plainte mnésique ou les oublis et erreurs apparus dans la vie quotidienne sont rarement formulés par le patient lui-même mais plutôt par son entourage. Il est donc important d'avoir des précisions sur l'évolution des symptômes (progressive ou par à-coups), le

comportement passé et actuel, et sur la notion de déclin entre les performances passées et actuelles [62].

- le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne du patient.

Ce dernier point peut être apprécié à l'aide de l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (Instrumental Activities of Daily Living ou IADL). Cette échelle comporte huit items évaluant les principales activités de la vie quotidienne [31] (Annexe 4) : utiliser les transports, utiliser le téléphone, faire les courses, gérer ses finances, prendre ses médicaments, préparer les repas, entretenir la maison et faire la lessive. Il est possible d'utiliser sa version simplifiée comportant les quatre items les plus sensibles : utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments et gestion des finances. La nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs à au moins un de ces items marque un retentissement des troubles sur les activités de la vie quotidienne du patient [74].

L'étude des fonctions cognitives est au centre de la démarche diagnostique. Elle doit évaluer les différents aspects du fonctionnement cognitif : l'orientation dans le temps et dans l'espace, les capacités d'attention, la mémoire, le langage, les activités pratiques et gnosiques, les fonctions exécutives (calcul, jugement et pensées abstraites) [62].

Un test peut être effectué simplement en pratique médicale courante : en France, il s'agit du *Mini Mental State Examination* (MMSE ou MMS), dans sa version consensuelle établie par le Groupe de Recherche et d'Evaluation Cognitive (GRECO) [26]. Ce test ne peut en aucun cas être utilisé comme seul test diagnostique de la maladie d'Alzheimer mais il permet d'évaluer de façon globale et rapide les fonctions cognitives et le score obtenu donne ainsi une idée du degré de détérioration cognitive [74], ce qui conditionne la prise en charge thérapeutique.

Le MMSE comporte trente questions. Le score est coté de 0 à 30 points, un score inférieur à 24 étant considéré comme anormal [74]. La démence est considérée comme légère lorsque le score est entre 20 et 24, comme modérée pour un score compris entre 10 et 20, et sévère lorsqu'il est inférieur à 10 [31] (Annexe 1).

Des données telles que l'âge, le niveau socioculturel, ainsi que l'état affectif (anxiété et dépression) et le degré de vigilance du patient doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats [74].

D'autres tests de réalisation simple peuvent être utilisés en fonction de l'expérience de chaque praticien, et peuvent mettre en évidence une perturbation du fonctionnement cognitif : épreuve de rappel des 5 mots, test de l'horloge, test de fluence verbale... [31]

Le patient peut être orienté vers une consultation spécialisée afin de réaliser un examen neuropsychologique et psychiatrique approfondi s'il existe un doute sur l'intégrité des fonctions cognitives ou des atypies dans la présentation clinique.

L'entretien doit également apprécier l'état affectif du patient, principalement afin d'éliminer une dépression, qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel, et rechercher des troubles psychologiques et comportementaux pouvant s'intégrer dans la cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence dégénérative (démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale) [74].

Enfin, un examen clinique complète la consultation :

- Appréciation de l'état général : poids, recherche d'une endocrinopathie, d'une affection systémique, d'une insuffisance rénale ou hépatique, état cardiovasculaire... Certains examens biologiques sont donc demandés afin de rechercher une cause curable aux troubles cognitifs observés [27] :

- hémogramme (recherche d'une anémie inflammatoire ou par carence en vitamine B12, lymphome avec localisation intracérébrale)
- ionogramme
- calcémie, phosphorémie et protidémie
- créatininémie et urée
- glycémie
- dosage de TSH (hypothyroïdie)
- dosage de vitamine B12 et folates
- sérologie VIH et syphilitique, bilan hépatique, ponction lombaire,... selon le contexte clinique [26].

Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour toute démence d'installation rapide récente afin de ne pas méconnaître une autre cause de démence (tumeur, hématome, trouble de circulation du liquide céphalorachidien, lésions d'origine vasculaire). L'IRM est préférée au scanner car elle peut mettre en évidence des anomalies n'apparaissant pas au scanner [27].

- Appréciation du degré de vigilance : recherche d'une confusion mentale.
- Recherche de déficits sensoriels (visuels ou auditifs) ou moteurs, qui pourraient interférer avec la réalisation des tests neuropsychologiques [27].

Au terme de cette démarche, l'ANAES recommande d'utiliser les critères diagnostics de la maladie d'Alzheimer selon la quatrième édition du Manuel Diagnostic et Statistique des Troubles mentaux (DSM-IV) (Annexe 3).

Le diagnostic repose également sur les critères de maladie d'Alzheimer probable du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [49] (Annexe 2). C'est l'ensemble de ces critères qui sert de base aux équipes spécialisées pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Le choix entre les différents médicaments est ensuite fonction du stade de la maladie. D'où un certain nombre d'informations à connaître concernant l'instauration et la bonne utilisation du traitement.

5.1) Modalités pratiques d'instauration et d'utilisation communes à tous les médicaments

Le traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer est un traitement par voie orale, au long cours. Il est important que le traitement soit initié précocement mais aussi qu'il soit maintenu sur du long terme [25].

En raison de la difficulté de diagnostic, la prescription initiale est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie et aux médecins gériatres. Le renouvellement peut ensuite être assuré par un médecin de ville, sous la condition d'une consultation annuelle chez un spécialiste qui évaluera l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement [26] [47].

Le pharmacien doit également préciser aux patients qu'ils doivent toujours conserver sur eux la prescription initiale afin d'être en mesure de la présenter à l'officine lors d'un renouvellement par le médecin généraliste [24].

La mise en route du traitement doit également s'accompagner d'un certain nombre de mesures [47] :

- Dispenser une information sur la maladie, dans une forme adaptée à la compréhension du malade.
- S'assurer de la collaboration d'un proche pour la prise en charge du traitement, du fait des pertes de mémoire et de la dégradation prévisible des capacités de jugement du patient.
- Evaluer la nécessité du passage d'une aide pour la dispensation des médicaments, lorsque le patient est incapable de le faire seul.
- Le médecin doit faire une demande d'exonération du ticket modérateur au titre de la maladie [47].

- Associer aux médicaments une prise en charge non médicamenteuse. Les objectifs de cette prise en charge sont notamment d'améliorer les fonctions cognitives, l'humeur et les troubles du comportement mais aussi de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du malade ainsi que ses échanges sociaux. Elle pourrait également permettre de réduire le stress lié à la maladie et retarder le passage en institution [74].

Différentes approches peuvent être utilisées : la stimulation cognitive (avec stimulation de la mémoire, du langage, de la communication mais aussi avec des activités relaxantes ou récréatives), la stimulation du comportement, la stimulation sensorielle, la stimulation des activités motrices, etc. [74]

- Il est essentiel de réaliser une prise en charge en réseau (médecin généraliste, spécialiste, pharmacien, orthophoniste, assistante sociale...) afin d'encadrer au mieux les besoins du patient.

Le traitement doit être poursuivi tant que le malade semble en bénéficier. La réponse au traitement étant variable selon les patients, une réévaluation régulière du bénéfice clinique doit être pratiquée, au moins une fois par an [47].

5.2) Modalités concernant les anticholinestérasiques :

L'indication des anticholinestérasiques concerne aujourd'hui la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères, avec des scores au MMS situés entre 10 et 24 [62].

Dans un premier temps, le pharmacien doit être vigilant lors de l'instauration du traitement, concernant les dosages employés et la fréquence de l'administration. En effet, les posologies doivent être augmentées progressivement afin d'atteindre la posologie optimale, c'est-à-dire celle pour laquelle on observe une amélioration de l'état du patient avec une bonne tolérance du médicament [18]. L'augmentation progressive des doses est indispensable afin de limiter les effets

indésirables des anticholinestérasiques, d'où un nombre important de dosages commercialisés.

La tacrine n'étant plus utilisée, du fait d'une compliance au traitement difficile (4 prises par jour) et d'une toxicité hépatique élevée, nous nous intéresserons donc aux trois anticholinestérasiques actuellement disponibles : le donépézil, la rivastigmine et la galantamine [26].

- Donépézil :

La spécialité commercialisée est ARICEPT®, selon deux dosages : comprimés à 5 mg et 10 mg de chlorhydrate de donépézil. La posologie initiale est de 5 mg par jour et elle peut être augmentée à 10 mg au bout de quatre semaines, ce qui correspond à la posologie optimale (d'entretien) [25]. Du fait de sa longue demi-vie d'élimination (70h), l'administration se fait en une prise, le soir avant le coucher. L'absorption du donépézil n'est pas modifiée par l'alimentation [18].

Il n'a pas été observé d'effet rebond lors de l'arrêt brutal du traitement [81] mais la détérioration des fonctions cognitives peut apparaître alors plus rapidement [9].

La clairance du donépézil n'étant pas modifiée en cas d'insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire dans ce cas de modifier sa posologie.

- Rivastigmine :

La spécialité EXELON® est disponible en gélules dosées à 1,5 mg, 3 mg, 4,5 mg et 6 mg. Elle est également disponible sous forme de solution buvable dosée à 2mg/ml, ce qui représente un avantage pour les patients ayant des troubles de la déglutition. Elle est administrée à raison de deux prises quotidiennes, le matin et le soir au moment ou après les repas [81]. Les prises du médicament associées aux aliments ont pour but de réduire les pics d'absorption plasmatiques de la molécule, ce qui améliore sa tolérance [18].

L'augmentation posologique se fait selon le schéma suivant : 1.5mg deux fois par jour puis augmentation progressive à 3mg, 4.5mg puis 6mg deux fois par jour en respectant des intervalles minimum de 14 jours entre chaque augmentation.

La dose maximale quotidienne recommandée est donc de 12 mg par jour en deux prises [76]. Pour certains patients, la dose de 3mg administrée deux fois par jour peut se révéler suffisamment efficace et les dosages ne sont alors pas augmentés [25].

Dans le cas où le traitement est interrompu, il est recommandé de reprendre à une posologie de 1,5 mg matin et soir, puis d'augmenter la posologie selon le schéma précédent jusqu'à la dose maximale tolérée; ceci afin de limiter les effets indésirables [67].

Une insuffisance hépatique ou rénale légère à modérée augmente l'exposition au produit et peut nécessiter un ajustement posologique suivant la tolérance individuelle [81].

- Galantamine :

La spécialité REMINYL® est retrouvée sous forme de comprimés dosés à 4 mg, 8 mg et 12 mg, ainsi qu'en solution buvable à 4 mg/ml.

La posologie initiale est de 4 mg deux fois par jour, matin et soir, de préférence avec le petit déjeuner et le dîner. Si la dose est bien tolérée, elle peut être augmentée au bout de quatre semaines à 8mg deux fois par jour [41].

La posologie d'entretien est de 16 à 24 mg par jour, l'augmentation jusqu'à 24 mg par jour n'étant réalisée qu'après un bilan individuel incluant une évaluation du bénéfice clinique et de la tolérance. Chez les patients ne montrant pas d'augmentation de la réponse clinique ou présentant des signes d'intolérance à la posologie de 24 mg par jour, une réduction de posologie à 16 mg par jour pourra être envisagée [62].

On ne note pas d'effet rebond à l'arrêt brusque du traitement, par exemple en vue d'une intervention chirurgicale.

En cas d'oubli d'une prise du médicament, la prise suivante doit se faire au moment habituel et sans être doublée. Dans le cas où le traitement est interrompu pendant plusieurs jours, il est recommandé de ré-administrer la plus petite dose et d'augmenter progressivement jusqu'à la dose optimale choisie par le médecin [41].

En cas d'insuffisance rénale, aucune adaptation posologique n'est nécessaire si la clairance de la créatinine est supérieure à 9 ml/minute [81]. La galantamine est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique sévère.

Depuis le mois de février 2005, Reminyl® est présentée sous la forme de gélules à libération prolongée contenant des microgranules de galantamine. Les dosages existants sont 8mg, 16mg et 24mg et la forme à libération prolongée permet l'administration de la galantamine en une seule prise quotidienne, grâce à un profil de libération de la molécule sur 24 heures. Le schéma d'administration du médicament est donc simplifié et la prise se fera de préférence le matin, avec de la nourriture. Les gélules doivent être avalées en entier avec une boisson et ne doivent être ni mâchées, ni écrasées.

- Comparaison des trois anticholinestérasiques :

Les anticholinestérasiques ne permettent pas une régression des signes de la maladie mais seulement leur stabilisation. Ils sont associés à une amélioration de la qualité de vie des malades, essentiellement en stabilisant le déclin des fonctions cognitives et en améliorant les performances dans les activités de la vie quotidienne [9] [11]. L'amélioration des troubles comportementaux (apathie, anxiété, idées délirantes, irritabilité) a également été retrouvée pour ces produits, ce qui peut contribuer à réduire la charge des aidants et à retarder le placement en institution [23] [3].

Sur le plan de l'efficacité, l'amélioration à court terme (sur une durée de 6 à 12 mois) concernant la cognition et le fonctionnement global est comparable pour les différents anticholinestérasiques [3]. Plus récemment une étude réalisée avec la galantamine a rapporté une amélioration des fonctions cognitives se maintenant sur une durée de 36 mois [45].

Des questions se posent concernant l'intérêt d'initier le traitement chez des patients dans la phase précoce de la maladie, c'est-à-dire lorsque les troubles cognitifs sont encore discrets et qu'ils ne perturbent pas encore les activités quotidiennes. Agir à ce stade pourrait permettre de retarder la progression de la maladie et de préserver les fonctions cognitives [53]. Cependant, Le bénéfice des anticholinestérasiques dans d'autres types de démences ou d'autres types de troubles cognitifs n'a pas encore été démontré, d'où la nécessité de respecter strictement l'indication approuvée pour ces molécules [70].

Il est évident que des données sont encore nécessaires afin d'évaluer l'efficacité des anticholinestérasiques sur du long terme, en particulier pour approfondir leurs effets sur la progression de la maladie et sur la longévité des patients [51]. En effet, l'efficacité des anticholinestérasiques en pratique clinique est encore controversée, certaines études estimant que leurs effets contre la maladie ne sont que modestes et qu'ils n'apportent pas l'amélioration espérée [8] [77].

Actuellement, aucune donnée ne prouve qu'un anticholinestérasique ne soit plus efficace que les autres en pratique courante [28]. Pour certains auteurs, le donépézil reste la référence parmi les anticholinestérasiques même si des études démontrent une efficacité comparable pour les trois molécules [77].

Il n'a pas été encore prouvé que la rivastigmine ou la galantamine apportent un effet supplémentaire sur le plan clinique, mais leurs modes d'action respectifs font encore l'objet de recherches. La rivastigmine pourrait présenter un avantage du fait de son action inhibitrice de la butyrylcholinestérase ajoutée à l'inhibition de l'acétylcholinestérase [25]. La galantamine a une action sur les récepteurs

nicotiniques sans qu'il ait pu être démontré formellement que cette action apporte un effet supplémentaire sur le plan clinique [3].

Des nouvelles études concernant ces différents traitements devront encore être réalisées (incluant des nombres suffisants de patients et se déroulant sur plusieurs mois ou années) afin de déterminer une éventuelle supériorité d'efficacité chez l'une des molécules utilisées [28].

5.3) Modalités concernant la mémantine :

La mémantine diffère des anticholinestérasiques dans son indication : en effet, elle est utilisée dans le cadre des formes modérément sévères à sévères de la maladie d'Alzheimer, avec des scores au MMS inférieurs à 15 [56].

La spécialité contenant de la mémantine (sous forme de chlorhydrate de mémantine) est EBIXA® et se présente sous forme de comprimés dosés à 10 mg ou de solution buvable à 10 mg/ml (0.5 mg par goutte).

La posologie initiale est de 5 mg par jour (soit un demi comprimé ou 10 gouttes par jour) pendant une semaine puis la progression posologique se fait par augmentation de 5 mg toutes les semaines. On obtient donc à la quatrième semaine de traitement la dose d'entretien recommandée : 20 mg par jour. L'administration se fait en deux prises quotidiennes, matin et après-midi, pendant ou en dehors des repas. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, la dose peut être abaissée à 10 mg par jour [81].

Une association éventuelle de la mémantine à un inhibiteur de l'acétylcholinestérase est encore discutée. Ces molécules ayant des sites d'action différents, le fait de combiner leurs effets sur la voie glutamatergique et sur la voie cholinergique pourrait augmenter la réponse au traitement, sans risque qu'elles interfèrent entre elles [56]. Des études récentes suggèrent également que l'association de la mémantine aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, en particulier à la rivastigmine ou au donépézil, serait bien tolérée par les patients [16] [59].

Molécule	Donépézil	Rivastigmine	Galantamine	Mémantine
<u>Dosages</u>	Comprimés à 5 et 10mg.	Gélules à 1.5, 3, 4.5 et 6mg. Solution à 2mg/ml.	Comprimés à 4, 8 et 12mg (forme non LP). Gélules à 8, 16 et 24mg (forme LP). Solution à 4mg/ml.	Comprimés à 10mg. Solution à 10mg/ml.
<u>Prises par jour</u>	1	2	1 (si forme LP) ou 2 (si forme non LP)	2
<u>Horaires des prises</u>	Le soir, au coucher. Le matin si troubles du sommeil.	Matin et soir, pendant les repas.	Matin et soir, pendant les repas.	Matin et après-midi, pendant ou en dehors des repas.
<u>Paliers posologiques</u>	Initier avec 5mg/jour pendant 4 semaines puis augmenter à 10mg/jour.	Initier à 3mg/jour puis augmenter de 3mg au minimum tous les 14 jours, jusqu'à la dose maximale de 12mg/jour.	Initier à 8mg/jour pendant 4 semaines puis augmenter à 16mg/jour. Après 4 semaines, augmenter si nécessaire à 24mg/jour.	Initier à 5mg/jour puis augmenter de 5mg par semaine jusqu'à la dose de 20mg/jour.

Tableau 2 : Récapitulatif des modalités d'administration des médicaments.

5.4) Conseils lors de l'administration des médicaments :

La prise du médicament peut être un moment pénible pour le malade. Pour diverses raisons, il peut refuser de prendre son traitement. Le pharmacien doit s'assurer que le médicament est administré de manière correcte c'est-à-dire que les modalités d'administration sont bien respectées par l'entourage ou le personnel soignant [20]. Quelques conseils peuvent donc être donnés afin de faciliter la prise [32]:

- Si cela est possible, dire au malade qu'il s'agit d'un médicament et lui indiquer en termes simples à quoi il sert. Cette façon de faire montre que l'on respecte sa capacité de comprendre et que l'on sollicite sa collaboration.
- Administrer les comprimés avec un grand verre d'eau, afin d'aider à la déglutition du médicament.

- Veiller à ce que le médicament soit prescrit dans une forme convenable aux possibilités de déglutition du malade. En cas de difficulté pour avaler les comprimés, la forme solution buvable (existant pour la rivastigmine, la galantamine et la mémantine) peut être conseillée. Les comprimés peuvent également être broyés et mélangés à une cuillère d'un aliment tel que de la compote ou de la purée [42], sauf dans le cas de la forme à libération prolongée de la galantamine.
- Ne pas forcément administrer le médicament au début du repas car cela peut dégoûter le malade du reste du repas.
- Ne pas mélanger le médicament à la totalité du dessert ou de tout aliment car cela pourrait enlever à la personne le plaisir de manger.
- Ne pas laisser le médicament à la portée du malade [32].
- Ne jamais confier à une personne confuse un médicament à prendre plus tard.
- Si la personne refuse de prendre son traitement, laisser passer un peu de temps et renouveler la demande. Il faut se montrer patient et compréhensif envers la personne et la rassurer.

5.5) Méthodes d'évaluation de l'efficacité des médicaments :

Les effets recherchés par les traitements sont multiples : ils sont d'abord symptomatiques et visent à améliorer la cognition, l'autonomie et les troubles comportementaux. Ils visent également à ralentir ou à arrêter la progression de la maladie.

Une évaluation spécialisée complète est réalisée à l'instauration du traitement et au moins une fois par an. Elle comporte un examen physique et une évaluation de l'état nutritionnel [47].

De plus, différents outils validés permettent d'apprécier [46] :

- Le statut cognitif : mesuré en utilisant des échelles telles que l'Alzheimer Disease Assessment Scale (ADAS-cog). Cette échelle permet de déterminer

s'il y a une stabilisation ou une amélioration des performances intellectuelles, du langage et de la mémorisation. On peut ainsi évaluer la progression de la maladie [31].

- Les activités de la vie quotidienne : l'évaluation comporte des activités de base (se laver, s'habiller) et instrumentales (cuisiner, téléphoner, conduire) en utilisant par exemple l'échelle IADL ou la Progressive Deterioration Scale (PDS).
- Le stade de la démence : avec la Global Dementia Scale, le MMSE.
- La réponse clinique globale : elle est appréciée à l'occasion d'un entretien avec le patient et éventuellement avec un accompagnant. Les échelles CIBIC (Clinician's Interview Based Impression of Change) et CIBIC-plus sont employées mais sont beaucoup moins sensibles au déclin cognitif que l'ADAS-cog (Annexe 5) et le MMSE [65].
- Les symptômes comportementaux (apathie, désintérêt) : avec l'échelle Neuro Psychiatric Inventory.

Toutes ces échelles ne pourront pas être utilisées par le pharmacien mais leur connaissance lui permet de mieux appréhender les critères cliniques d'évaluation de la maladie et des effets éventuels des médicaments.

6- COMMENT GERER LES EFFETS INDESIRABLES DES MEDICAMENTS

Le traitement par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase se fait en deux temps : tout d'abord une augmentation progressive des doses jusqu'à la dose cliniquement efficace, puis une phase sur du long terme où le patient est maintenu à cette dose efficace. Durant ces deux phases, des effets indésirables peuvent survenir, qui sont liés aux profils pharmacologiques des différentes molécules. L'intérêt étant de maintenir les patients à la plus forte dose tolérée afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles, il est important pour le pharmacien de prévenir et de détecter la survenue des effets indésirables, une mauvaise tolérance pouvant inciter les patients à interrompre leur traitement.

6.1) Effets indésirables des anticholinestérasiques :

Les effets les plus fréquents (incidence supérieure à 5% [26]) sont des troubles gastro-intestinaux, pouvant être retrouvés avec tous les anticholinestérasiques et qui sont liés à leur action cholinergique : ces effets sont principalement des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales et des diarrhées ainsi que des effets anorexigènes [9].

D'autres effets fréquents sont les troubles du sommeil, les vertiges et la somnolence diurne. Les troubles du sommeil, qui incitent les patients à déambuler la nuit, peuvent être directement liés à la maladie et sont une source supplémentaire de stress pour l'entourage. Il est donc important de veiller à ce que ces troubles ne soient pas exacerbés par le traitement [25].

Au niveau cardiovasculaire, du fait de leurs propriétés cholinomimétiques, des effets sur le rythme cardiaque sont possibles et principalement une bradycardie, pouvant induire des syncopes.

Les effets cholinergiques sont également à l'origine de précautions d'emploi concernant les patients ayant des antécédents d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive [14].

Il n'y a pas de surveillance biologique particulière à instaurer avec le donépézil, la rivastigmine ou la galantamine [24].

6.1.1) Effets indésirables concernant le donépézil

Le donépézil peut provoquer des troubles du sommeil, principalement insomnies et cauchemars, et induire des crampes de manière plus fréquente que les autres anticholinestérasiques [62].

On retrouve également des effets de type anorexie, agitation, agressivité, hallucinations, mais aussi incontinence urinaire. La fréquence de ces effets varie entre 1 et 10% [81].

Au niveau neurologique, des effets de type convulsions ainsi que des syndromes extrapyramidaux ont été observés mais restent des cas rares.

6.1.2) Effets indésirables concernant la rivastigmine

On retrouve très fréquemment (dans plus de 10% des cas [81]) des nausées, diarrhées et vomissements, principalement durant les phases d'ajustement posologique. La rivastigmine expose également à un risque de vomissements graves lorsqu'elle est reprise d'emblée à la dose d'entretien après plusieurs jours d'interruption du traitement [82]. Un cas de vomissements intenses avec rupture de l'œsophage a été rapporté concernant un patient ayant repris une dose de 4.5mg de rivastigmine après 8 semaines d'arrêt de traitement [82] [80].

La rivastigmine a également été associée à des pertes de poids (plus fréquemment chez les femmes), ce qui implique un suivi rigoureux du poids des patients traités par cette molécule [9]. En effet, chez des sujets âgés fragiles ou à un stade plus avancé de la maladie, cette perte de poids pourrait avoir des conséquences graves.

Agitation, confusion, vertiges et somnolence sont également des effets qui peuvent être retrouvés avec la rivastigmine [11]. Ces effets peuvent avoir des conséquences sur la conduite de véhicules et doivent donc toujours être signalés au patient et à son entourage.

6.1.3) Effets indésirables concernant la galantamine

Les nausées et vomissements comptent parmi les effets indésirables les plus fréquents et sont retrouvés dans plus de 10% des cas. Diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie et perte de poids sont également fréquents et concernent 1% à 10% des patients [80] [81].

Des effets tels que des vertiges, des céphalées ou une somnolence sont retrouvés avec une fréquence identique.

Plus récemment, des études menées pendant une période de deux ans en Europe, en Australie, en Argentine et aux Etats-Unis, ont révélé une augmentation du nombre de décès dans le groupe de patients traités par la galantamine par rapport au groupe placebo. La cause de ces décès est variable, mais plus souvent de nature cardio-vasculaire [70] et des données complémentaires sont attendues.

6.2) Effets indésirables de la mémantine :

Les effets indésirables les plus fréquents (1% à 10%) avec la mémantine sont les hallucinations, la confusion, les céphalées, les vertiges et la fatigue [81] [49].

Contrairement aux inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, on observe une meilleure tolérance de cette molécule sur le plan digestif [62]. Les effets neurologiques sont cependant plus marqués qu'avec les anticholinestérasiques. En effet, des crises convulsives ont été rapportées, sur la base de notifications spontanées de pharmacovigilance, principalement chez des patients ayant des antécédents de convulsions [81]. La mémantine est donc à utiliser avec prudence chez des patients épileptiques.

6.3) Limiter les effets indésirables :

Les effets indésirables des anticholinestérasiques sont dose-dépendants. La plupart du temps, ces effets sont bénins et transitoires. Ils surviennent principalement lors de l'instauration du traitement ou lors de l'augmentation des doses. En pratique courante, ils peuvent être limités par quelques règles simples d'utilisation que le pharmacien précisera au patient lors de la délivrance du traitement [62] :

- Respecter les paliers de progression posologique, dont le schéma varie en fonction de la molécule prescrite. L'augmentation progressive des doses, notamment en respectant des intervalles de 4 semaines entre chaque augmentation, réduit significativement la survenue des effets indésirables digestifs avec tous les anticholinestérasiques [25]. Cette augmentation progressive provoque en effet une désensibilisation des récepteurs dopaminergiques constituant le centre du vomissement dans le cerveau [25]. Dans le cas où l'augmentation de posologie conduit à une forte intolérance, il peut être décidé un retour au palier posologique précédent.
- Privilégier la prise du médicament au milieu du repas : ceci a pour effet de retarder l'absorption de la molécule. Les concentrations plasmatiques et cérébrales sont ainsi moins brutalement augmentées, ce qui peut réduire l'incidence des effets indésirables [18]. Pour la rivastigmine et la galantamine, il est recommandé de prendre les médicaments au petit déjeuner et au dîner. En effet, l'administration avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption mais ne modifie pas l'importance de leur absorption.
- Eventuellement administrer un anti-émétique de type dompéridone (Motilium®), qui ne traverse que faiblement la barrière hémato-encéphalique. Cette administration peut s'effectuer notamment aux changements de doses. Le métoclopramide (Primperan®) est déconseillé car il s'agit d'un neuroleptique caché, qui peut avoir des effets délétères sur le plan cognitif [26].

- Lorsque les patients se plaignent de troubles du sommeil et notamment de cauchemars sous donépézil, privilégier la prise du médicament le matin peut permettre de réduire ces effets [24].
- L'activité cholinergique de ces principes actifs peut se traduire par éventuelle polyurie : cet effet indésirable ne justifie pas l'arrêt du traitement mais le patient doit en être prévenu et éviter dans ce cas la prise le soir avant le coucher [24].

Des effets indésirables persistants peuvent toutefois aboutir à l'arrêt du traitement ou conduire à remplacer la molécule en cause par une autre de la même classe thérapeutique. En effet, dans la plupart des cas, il n'est pas observé d'intolérance croisée [62]. Le pharmacien doit vérifier que les modalités d'instauration du traitement sont respectées et que l'augmentation des doses se fait de manière correcte. Si les effets indésirables persistent malgré les solutions proposées, ces effets doivent être signalés au médecin afin de procéder aux modifications nécessaires.

7- LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES A REDOUTER

Un certain nombre de personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer présente également d'autres affections chroniques pour lesquelles elles suivent un traitement de longue durée. Il est donc essentiel pour le pharmacien de détecter les interactions médicamenteuses qui peuvent apparaître lorsqu'on instaure un traitement avec les anticholinestérasiques ou avec la mémantine [20]. Une éventuelle incompatibilité doit être signalée au médecin afin d'améliorer l'efficacité et la tolérance du traitement. Le pharmacien joue donc un rôle dans la sensibilisation du médecin aux effets iatrogènes de certains médicaments et leur incompatibilité avec les traitements symptomatiques actuels de la maladie d'Alzheimer.

7.1) Les médicaments aux effets anticholinestérasiques :

Les différents anticholinestérasiques centraux ayant des mécanismes d'action aboutissant à l'augmentation des taux d'acétylcholine, il serait illogique de les associer entre eux. En effet, on risquerait de majorer les effets cholinergiques : effets cardiaques avec risque de bradycardie excessive, nausées, vomissements, bronchoconstriction, augmentation des sécrétions, myosis... [1]. Ainsi, en cas de changement d'un anticholinestérasique central pour un autre il est conseillé avant d'instaurer le nouvel anticholinestérasique de laisser s'écouler une période équivalente à cinq fois la demi-vie du précédent [9].

Il convient également de prendre en compte l'association d'un médicament anticholinestérasique donné dans la maladie d'Alzheimer à un autre anticholinestérasique donné dans une indication telle que la myasthénie ou l'atonie intestinale (pyridostigmine, néostigmine, ambénonium) [70] [78]. Des effets indésirables de type cholinergique, notamment digestifs, risqueraient de s'additionner.

7.2) Les médicaments aggravant la maladie :

Il s'agit de molécules pouvant être à l'origine d'un syndrome confusionnel ou majorant les troubles mnésiques au cours de la démence.

Parmi ces médicaments on retrouve :

- Les médicaments qui possèdent des propriétés anticholinergiques : le déficit de la voie cholinergique est actuellement l'une des principales cibles thérapeutiques des médicaments de la maladie d'Alzheimer. L'association à un médicament possédant des propriétés anticholinergiques est donc à éviter car elle s'oppose au mécanisme d'action des anticholinestérasiques et risquerait de diminuer l'efficacité du traitement [9].

Il s'agit notamment:

- Des antidépresseurs tricycliques : clomipramine (ANAFRANIL®), imipramine (TOFRANIL®), amytriptiline (LAROXYL®), etc.
 - Des antiparkinsoniens type tropatépine (LEPTICUR®), trihexyphénidyle (PARKINANE®), biperidène (AKINETON®).
 - Des médicaments utilisés dans l'incontinence urinaire comme l'oxybutynine (DITROPAN®). En effet les troubles sphinctériens sont fréquents chez le sujet âgé et le traitement peut s'avérer difficile car les médicaments ont en général une action anticholinergique. Ils devront donc être utilisés de préférence sur une courte durée [62].
 - Des antihistaminiques H1 utilisés dans l'allergie : hydroxyzine (ATARAX®), dexchlorphéniramine (POLARAMINE®), alimémazine (THERALENE®), méquitazine (PRIMALAN®),... ou à visée antitussive, comme la prométhazine ou l'oxomémazine.
- Les benzodiazépines et les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (zolpidem et zopiclone) : ces molécules présentent des effets amnésiants et peuvent être à l'origine d'une confusion mentale. Les benzodiazépines ont également des propriétés myorelaxantes qui peuvent être à l'origine de

chutes, notamment si le malade souffre de troubles du sommeil et déambule la nuit, moment où les effets sont les plus importants si la prise a eu lieu le soir [26]. Il est important que le pharmacien informe les proches concernant les risques de chutes liés à la prise de certains médicaments, risques augmentés par la pathologie dégénérative elle-même.

- Les médicaments pouvant être à l'origine d'un syndrome confusionnel :
 - Les neuroleptiques : phénothiazines (comme la chlorpromazine LARGACTIL®, thioridazine MELLERIL®), butyrophénones (comme l'halopéridol HALDOL®) et benzamides (comme le sulpiride DOGMATIL®). Par ailleurs les phénothiazines présentent également des effets anticholinergiques.
 - Les neuroleptiques cachés parmi lesquels on retrouve les antinauséux : métoclopramide PRIMPERAN®, métopimazine VOGALENE®. En revanche, la dompéridone (MOTILIUM®) présente l'avantage de ne quasiment pas traverser la barrière hémato-encéphalique et peut donc être utilisée [47].
 - Les agonistes dopaminergiques (antiparkinsoniens) : lévo-dopa (MODOPAR®, SINEMET®), bromocriptine (PARLODEL®), piribédil (TRIVASTAL®) [63].
 - Les antiépileptiques : valproate de sodium (DEPAKINE®), phénytoïne (DI-HYDAN®), phénobarbital (GARDENAL®).
 - Les opiacés tels que la morphine et la codéine, qui ont un effet dépresseur du système nerveux central [47].
 - L'alcool, présent dans les sirops ou les gouttes buvables, qui peut accentuer la baisse de la vigilance.

7.3) Les médicaments aux effets bradycardisants :

De nombreux médicaments peuvent être à l'origine d'une bradycardie. L'association des anticholinestérasiques à ce type de médicaments entraîne un risque de bradycardie excessive, avec des risques de syncopes, par addition des effets bradycardisants des différentes molécules [70] [79].

Il convient donc d'être vigilant lors de l'association d'un anticholinestérasique avec :

- Les antiarythmiques de classe Ia (quinidine, hydroquinidine).
- Les antiarythmiques de classe III (amiodarone, sotalol, etc.).
- Les bêta-bloquants, notamment les bêta-bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque (bisoprolol, carvedilol ou métoprolol).
- Des inhibiteurs calciques tels que le diltiazem ou le vérapamil [79].
- Les antihypertenseurs centraux (clonidine, guanfacine).
- Les digitaliques.

Toutes ces associations nécessiteront une surveillance clinique et biologique régulière, notamment à leur début.

7.4) Les médicaments entraînant un risque de torsades de pointe :

Les anticholinestérasiques font partie des médicaments susceptibles de favoriser l'apparition de troubles du rythme cardiaque type torsades de pointe surtout lorsqu'ils sont associés avec des médicaments pouvant provoquer cet effet indésirable [77].

On appelle torsade de pointe un type particulier de tachycardie ventriculaire, potentiellement mortelle, correspondant à un tracé électrocardiographique caractéristique et associée à un allongement de l'intervalle QT. L'hypokaliémie est un facteur favorisant, de même que la bradycardie.

Les médicaments concernés sont :

- Les médicaments qui allongent l'intervalle QT :
 - Les antiarythmiques de classe Ia type quinidine, hydroquinidine, disopyramide.
 - Les antiarythmiques de classe III type amiodarone, sotalol.
 - Certains neuroleptiques : phénothiazines (chlorpromazine dans LARGACTIL®, cyamémazine dans TERCIAN®, lévopromazine dans NOZINAN®), benzamides (amisulpiride dans SOLIAN®, sulpiride dans DOGMATIL®, tiapride dans TIAPRIDAL®) et butyrophénones (halopéridol dans HALDOL®).
 - Autres : bépridil, érythromycine intraveineuse, halofantrine, mizolastine, moxifloxacine, pentamidine, sparfloxacine, vincamine intraveineuse [78].
- Les médicaments hypokaliémiants : diurétiques hypokaliémiants, corticoïdes, amphotéricine B, laxatifs stimulants, insuline... car l'hypokaliémie est un facteur favorisant les troubles du rythme ventriculaire, dont les torsades de pointe.
- Les médicaments bradycardisants : qui ont été cités précédemment.

Les associations avec ces différents médicaments impliquent des précautions d'emploi, notamment une surveillance clinique régulière avec la surveillance de la fréquence cardiaque (recherche d'une bradycardie), la réalisation d'un électrocardiogramme (mesure de la longueur de l'intervalle QT) et éventuellement la mesure de la kaliémie [70].

Le patient informé du risque de torsade de pointe peut ainsi éviter d'ajouter d'autres facteurs de risques, notamment en limitant l'utilisation de certains médicaments largement accessibles comme les laxatifs stimulants.

7.5) Interactions médicamenteuses avec les anticholinestérasiques :

Concernant le donépézil :

Les études in vitro ont montré que le système du cytochrome p450 est impliqué dans le métabolisme du donépézil : l'isoenzyme 3A4 majoritairement et dans une plus faible proportion l'isoenzyme 2D6. En conséquence, les inhibiteurs du cytochrome 3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole ou encore l'érythromycine, et les inhibiteurs du cytochrome 2D6 tels que la fluoxétine, la paroxétine et la quinidine doivent être utilisés avec précaution car ils peuvent inhiber le métabolisme du donépézil et ainsi augmenter les taux plasmatiques [62] [9]. Les patients pourraient donc présenter une augmentation des effets cholinergiques, notamment des nausées et des vomissements.

A l'inverse, les inducteurs enzymatiques peuvent diminuer la concentration en donépézil et de ce fait réduire l'efficacité du traitement. Ces inducteurs sont principalement la carbamazépine, la phénytoïne, la rifampicine et l'alcool [81].

Etant donné la difficulté de prévoir l'amplitude des effets des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, ces associations devront toujours se faire avec précautions.

Le donépézil n'a pas d'effet significatif sur le métabolisme de molécules telles que la cimétidine, la warfarine, la théophylline et la digoxine [80]. De même, la cimétidine et la digoxine n'affectent pas le métabolisme du donépézil [18].

Concernant la rivastigmine :

Les enzymes du cytochrome p450 n'intervenant que de façon mineure dans le métabolisme de la rivastigmine, peu d'interactions métaboliques sont attendues [67]. Des essais ont été réalisés concernant les interactions possibles entre la rivastigmine et un certain nombre de molécules couramment prescrites chez le sujet âgé (telles que les antiacides, les antidiabétiques oraux, les anti-

inflammatoires non stéroïdiens, les salicylés, les oestrogènes...). Il n'a pas été décrit d'interactions entre la rivastigmine et ces différentes molécules [18].

Concernant la galantamine :

On retrouve les mêmes précautions d'emploi que pour le donépézil concernant les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques. En cas d'association avec un inhibiteur enzymatique, une réduction de la posologie d'entretien de la galantamine pourra être envisagée selon la tolérance du patient.

Aux doses thérapeutiques, la galantamine n'a pas d'effet sur la cinétique de la warfarine et de la digoxine [62].

7.6) Interactions médicamenteuses avec la mémantine :

L'association de la mémantine à d'autres antagonistes NMDA, tels que l'amantadine, la kétamine et le dextrométorphane, est déconseillée en raison du risque de psychose pharmacotoxique [81]. En effet, ces composés agissent au niveau des mêmes récepteurs que la mémantine et les effets indésirables peuvent être majorés (on observe une potentialisation de composés chimiquement proches), notamment au niveau du système nerveux central : hallucinations, confusion, vertiges, céphalées, fatigue... Il existe également un cas publié concernant un risque possible en cas d'association à la phénytoïne [26].

Il convient d'être particulièrement vigilant avec le dextrométorphane, antitussif qui peut être délivré sans ordonnance, sur simple demande du patient.

Les effets de la L-dopa ou des agonistes dopaminergiques peuvent être augmentés si ces molécules sont associées à des antagonistes NMDA tels que la mémantine. A l'inverse les effets des barbituriques et des neuroleptiques peuvent être diminués. Ces différentes associations pourront donc nécessiter un ajustement posologique [56].

Les associations à prendre en compte concernent les médicaments utilisant le même système de transport cationique rénal que l'amantadine (cimétidine,

ranitidine, procaïnamide, quinidine, quinine et nicotine) qui peuvent interagir avec la mémantine et provoquer une augmentation de sa concentration plasmatique [56].

La mémantine administrée avec de l'hydrochlorothiazide, ou toute association en contenant, pourrait provoquer une réduction des taux plasmatiques d'hydrochlorothiazide [81].

8- COMMENT GERER L'EVOLUTION DE LA MALADIE ET LES TROUBLES COMPORTEMENTAUX RATTACHES ?

Les troubles psychocomportementaux peuvent être au premier plan dans les difficultés rencontrées par l'entourage et ne doivent pas être négligés au profit des manifestations cognitives [52]. Fréquents au cours de l'évolution de la démence, ces troubles représentent non seulement une perte d'autonomie pour le malade mais aussi une source de stress pour l'entourage, qui a alors des difficultés à encadrer le malade et qui peut choisir le placement en institution [54] [64]. Il existe de nombreuses classes de médicaments permettant de traiter les troubles neuropsychiatriques mais aucun schéma thérapeutique précis n'a été défini dans le cadre de la démence [54]. De plus, la réponse ne fait pas systématiquement appel au traitement médicamenteux ; il est d'abord essentiel de comprendre la genèse de ces troubles.

Il existe différents types de troubles du comportement lors de la démence :

8.1) Les troubles du comportement aigus ou subaigus :

Ces troubles surviennent de manière brutale et peuvent se traduire par une confusion, une agressivité, une inversion du rythme nyctéméral, des hallucinations,... éventuellement associés à une aggravation subite des troubles cognitifs [52]. La soudaineté de l'apparition des symptômes peut être en faveur d'une pathologie surajoutée qu'il conviendra de rechercher par la réalisation systématique d'exams simples et par l'interrogatoire de l'entourage [36]. Ces démarches peuvent orienter le diagnostic vers une déshydratation, un désordre métabolique, une cause de douleur (qui peut s'exprimer par des modifications comportementales dans le cadre d'une démence), une pathologie infectieuse (broncho-pulmonaire, urinaire...) ou encore une pathologie cardiaque ou digestive [36].

Une origine iatrogénique doit également être recherchée : en effet, une prescription médicamenteuse récente et inadaptée (neuroleptiques, benzodiazépines, anticholinergiques à visée urologique, etc.) peut être à l'origine de l'apparition brutale des troubles comportementaux [52].

8.2) Les manifestations réactionnelles :

Elles peuvent être en rapport avec la conscience de la maladie et ses conséquences. Il peut également s'agir de manifestations réactionnelles aux comportements de l'entourage [36].

8.3) Les « symptômes comportementaux et psychologiques de la démence » (SCPD) :

Ce sont des symptômes de la maladie neurologique au même titre que les déficits cognitifs et donc des troubles durables [36]. L'évaluation des modifications comportementales se fait par un entretien avec le patient mais devra être complété par un entretien avec un proche en raison de la méconnaissance et de l'oubli des troubles par le patient.

Le traitement de ces signes comportementaux nécessite des règles thérapeutiques spécifiques car les modifications neurobiologiques lors de démence sont différentes de celles des pathologies psychiatriques [35].

Les anticholinestérasiques ont démontré une amélioration des troubles du comportement, notamment en améliorant des symptômes tels que l'anxiété, l'apathie ou les hallucinations. Si les troubles neuropsychiatriques persistent après instauration des anticholinestérasiques, d'autres classes de médicaments peuvent alors être envisagées pour les traiter [35] [64]. Concernant la mémantine, il n'a pas encore été démontré de réelle efficacité du traitement sur les troubles neuropsychiatriques [64].

Quatre classes thérapeutiques constituent l'essentiel du traitement des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence : les inhibiteurs

de la recapture de la sérotonine, les anticonvulsivants thymorégulateurs, les nouveaux antipsychotiques et les anticholinestérasiques ; les autres traitements étant plutôt ponctuels ou spécifiques à un symptôme, comme les hypnotiques [35].

8.3.1) La dépression :

Ce trouble présente des difficultés de diagnostic car la perte de motivation, le désintérêt apparent du patient et l'émoussement affectif relatifs à la maladie d'Alzheimer peuvent faussement orienter vers une dépression [62].

Lorsqu'un tableau dépressif est suspecté, il faut privilégier l'utilisation d'un antidépresseur dépourvu d'effets secondaires anticholinergiques, qui pourraient aggraver les troubles mnésiques et favoriser les états confusionnels. Les antidépresseurs imipraminiques doivent donc être évités du fait de leurs propriétés anticholinergiques et de leurs effets délétères dans la maladie d'Alzheimer, alors que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) sont relativement souvent choisis du fait d'une efficacité comparable et d'une meilleure tolérance (leurs effets indésirables se manifestant principalement par des nausées et des vomissements) [35].

Les agents sérotoninergiques ont démontré leur efficacité sur les symptômes dépressifs mais aussi sur d'autres symptômes comme l'agitation, l'anxiété, l'irritabilité, les idées obsessionnelles [34].

Les interactions des IRS avec les inhibiteurs de la cholinestérase font encore l'objet d'évaluations. L'inhibition de l'isoenzyme 2D6 du cytochrome p450 par la fluoxétine et la paroxétine risque d'augmenter les effets indésirables des inhibiteurs de la cholinestérase (par inhibition de leur métabolisme), faisant préférer les autres IRS comme le citalopram ou la sertraline [34].

8.3.2) Les troubles psychotiques :

Les neuroleptiques sont fréquemment employés chez le sujet âgé présentant des troubles psychotiques (de type hallucinations, délire) mais ces molécules présentent de nombreux effets indésirables. En effet, les neuroleptiques sont associés à des risques de syndrome extrapyramidal, pouvant être la source d'une perte d'autonomie [50] : le syndrome extrapyramidal est caractérisé par un ensemble de modifications de la tonicité musculaire et de la régulation des mouvements involontaires et automatiques. Il peut se traduire par des mouvements de la bouche, des troubles oculogyres (les yeux regardent de manière fixe par exemple), des grimaces et tics ou encore des mouvements du tronc [42]. Les patients porteurs de la maladie d'Alzheimer sont particulièrement sensibles aux effets neurotoxiques des neuroleptiques et risquent donc de développer plus facilement des symptômes extrapyramidaux [50].

Les neuroleptiques peuvent également induire une dégradation des fonctions cognitives par le biais de leur action anticholinergique ainsi que des syndromes confusionnels [52]. Ils augmentent le risque d'hypotension orthostatique, qui est à l'origine de vertiges et d'une insécurité dans la marche, eux-mêmes facteurs de risque importants de chutes et de fractures.

En cas d'hyperthermie inexplicée le traitement doit être suspendu car ce symptôme peut marquer l'apparition d'un syndrome malin des neuroleptiques (pâleur, hyperthermie, altération de la conscience, rigidité musculaire), pouvant aboutir au décès des patients. Certains facteurs de risques tels que la déshydratation ou des atteintes organiques cérébrales peuvent favoriser la survenue de ce syndrome [81], ce qui encourage à une forte vigilance lors de l'utilisation des neuroleptiques chez le sujet âgé dément.

Les molécules constituant les neuroleptiques atypiques peuvent être une alternative aux neuroleptiques classiques car ils possèdent, en plus de leur action anti-dopaminergique D2, une action anti-sérotoninergique qui réduit notamment

le risque d'effets indésirables moteurs [36]. Parmi ces molécules on retrouve : la clozapine (LEPONEX®), la rispéridone (RISPERDAL®) et l'olanzapine (ZYPREXA®). La clozapine n'est pas indiquée dans les démences du fait de la difficulté à contrôler la tolérance hématologique (risque de neutropénie et d'agranulocytose) [35]. Rispéridone et olanzapine utilisées à petites doses (respectivement 1mg/jour et 5mg/jour) ont apporté des résultats positifs concernant le traitement des troubles du comportement, avec peu d'effets extrapyramidaux mais des effets sédatifs encore marqués [69] [54].

Il convient d'être vigilant lors de la prescription de neuroleptiques dans le traitement des hallucinations : si les hallucinations sont fréquentes et au premier plan, elles peuvent évoquer une maladie à corps de Lewy, auquel cas la tolérance aux neuroleptiques sera particulièrement mauvaise. De plus, le traitement doit se limiter aux hallucinations vécues de façon pénible, menaçante ou inquiétante par le patient et qui donc le perturbent lui et son entourage [52]. Les inhibiteurs de la cholinestérase ont par ailleurs montré une efficacité sur des symptômes tels que les hallucinations [52].

Ainsi, il est préférable chez le sujet âgé d'administrer les neuroleptiques de manière non définitive, aux plus petites doses efficaces et d'augmenter les doses de manière progressive si cela est nécessaire [50]. La balance entre le bénéfice (correction des troubles psychocomportementaux, mal tolérés par l'entourage) et les risques (effets délétères sur le fonctionnement cognitif, sédation excessive) doit être systématiquement évaluée [63].

8.3.3) L'agressivité, l'agitation :

Les manifestations d'agressivité ou d'agitation apparaissent plutôt dans des circonstances particulières telles que la toilette ou des contraintes imposées au patient. Les activités extérieures peuvent devenir impossibles du fait du comportement imprévisible du malade selon l'environnement dans lequel il se trouve ou les personnes qu'il rencontre [50]. Si cette agressivité présente un

caractère permanent et difficilement contrôlable, les thymorégulateurs, en particulier la carbamazépine (TEGRETOL®), ont été rapportés comme efficaces. La posologie maximale recommandée lors de l'instauration d'un traitement par la carbamazépine est de 100mg/j. Ce type de traitement présente cependant des difficultés de tolérance, avec un pourcentage élevé d'effets indésirables (59% d'effets indésirables, les plus rapportés étant l'ataxie et la désorientation selon une étude) [36]. De plus, les interactions médicamenteuses sont fréquentes et liées à l'effet inducteur enzymatique de la carbamazépine [54]. D'autres molécules telles que le valproate de sodium présenteraient la même efficacité que la carbamazépine mais sont moins bien évaluées [52].

Les déambulations incessantes, l'agitation psychomotrice, peuvent parfois relever d'une meilleure prise en charge du patient, de son anxiété, en lui proposant un cadre de vie où il arrive à trouver ses repères et du réconfort.

Les manifestations d'apathie et de déambulation peuvent être améliorées par les traitements cholinergiques mais si la déambulation persiste et fait courir un risque ou n'est pas tolérable dans l'environnement du patient, il peut être proposé d'utiliser le même type de traitement que dans les manifestations d'agressivité [52]. Les neuroleptiques doivent être réservés aux cas difficiles car ils aggravent le déclin cognitif.

8.3.4) L'anxiété :

Il est essentiel de rechercher une cause à une manifestation d'anxiété avant toute instauration de traitement médicamenteux. En effet, l'anxiété peut être la conséquence d'une modification de l'environnement (par exemple un déménagement) ou liée à un problème relationnel (réactions inadaptées de l'entourage par exemple), ce qui n'indique pas d'emblée un traitement pharmacologique [52].

Si des molécules telles que les benzodiazépines sont instaurées, les petites doses et les courtes durées d'utilisation doivent être privilégiées. Il est recommandé

d'utiliser des molécules qui possèdent des demi-vies courtes, qui ne demandent pas à être métabolisées au niveau hépatique et qui n'ont pas de métabolites actifs, telles que l'oxazépam (SERESTA®) et le lorazépam (TEMESTA®) [36]. Si leur efficacité anxiolytique est reconnue, leurs effets secondaires sont cependant fréquents : sédation, myorelaxation avec risques de chute, amnésie, avec des risques de dépendance physique et psychique [62] [14]. Peu de données sont disponibles concernant leur administration chez le sujet âgé dément mais les benzodiazépines pouvant être à l'origine de troubles cognitifs ou de syndromes confusionnels, on peut s'attendre à ce que ces troubles soient plus accentués chez ces patients [33]. Il est donc préférable que leur administration ne soit faite que de manière occasionnelle. Dans le cas d'un patient recevant une benzodiazépine et pour lequel on suspecte une maladie d'Alzheimer, la première action consiste à interrompre ce traitement pour qu'il n'interfère pas avec les différents tests du diagnostic [33].

Concernant les autres traitements de l'anxiété, la buspirone (BUSPAR®) peut être utilisée en cas de mauvaise tolérance aux benzodiazépines. Elle peut également être proposée en cas de manifestations d'agressivité chez le patient dément.

Le méprobamate (EQUANIL®) ou l'hydroxyzine (ATARAX®) peuvent être employés lorsqu'un effet sédatif est recherché mais ne font pas l'objet de recommandations précises dans la littérature [36].

Dans tout les cas, l'approche reste empirique et le choix des doses doit toujours rester prudent et progressif.

8.3.5) Les troubles du sommeil :

Ils correspondent à l'insomnie et à l'inversion du rythme nyctéméral (hyper somnolence durant la journée et insomnie nocturne). Or il est important que les malades aient un sommeil réparateur car un sommeil perturbé ou insuffisant peut être à l'origine d'un comportement agité ou anxieux durant la journée [50].

Si ces troubles persistent en l'absence de cause évidente (douleur, infection, anxiété, dépression) et dans le cadre d'une hygiène de vie adaptée (réduire l'apport de café ou d'alcool, éviter les grandes siestes l'après-midi, dormir dans une chambre calme), ils peuvent être traités par des molécules telles que le zolpidem (STILNOX®) ou la zopiclone (IMOVANE®) ou, selon les habitudes du prescripteur, par l'hydroxyzine (ATARAX®) [52]. Ces molécules sédatives exposent cependant à des risques lors des levers nocturnes, notamment des risques de chutes et donc de possibles fractures [6]. Zopiclone et zolpidem présentent les mêmes risques que ceux décrits pour les benzodiazépines et l'hydroxyzine possède des propriétés anticholinergiques.

De manière générale, l'usage des hypnotiques ou des anxiolytiques antihistaminiques ne fait pas l'objet de recommandations précises dans le cadre de la démence ; ces molécules ne doivent donc être employées que sur des périodes brèves en privilégiant les molécules à demi-vie courte [36].

Les anticholinestérasiques peuvent également être à l'origine des troubles du sommeil, le donépézil semblant provoquer plus de troubles du sommeil que la rivastigmine et la galantamine [6]. Cet effet peut être limité en privilégiant la prise de donépézil le matin.

Un programme d'activités pendant la journée qui intéresse, stimule la personne et la garde en éveil, des exercices physiques qui l'amène à dépenser de l'énergie et des moyens de détente utilisés dans la soirée sont autant de méthodes qui peuvent être conseillées afin de favoriser le sommeil et retarder l'utilisation des hypnotiques [42]. En particulier, proposer une activité physique adaptée pourrait avoir un impact sur la qualité de vie des malades en entretenant leur condition physique et donc leur mobilité malgré la progression de la maladie [60]. Cette activité peut également être un moyen d'améliorer les relations entre le malade et son entourage, en diminuant le stress, l'agitation ou même les symptômes

dépressifs du malade [60]. L'entourage peut donc superviser et encourager l'exercice physique afin d'améliorer la qualité de vie du malade.

Le pharmacien possède un rôle d'observation et d'écoute du patient et de son entourage, lui permettant de communiquer au médecin des informations concernant les difficultés rencontrées au cours du traitement.

Certains conseils pratiques peuvent également être donnés à l'officine afin d'améliorer les conditions de vie quotidienne :

- Insister sur la bonne observance du traitement, car il s'agit d'un traitement au long cours dont l'administration doit se faire dans de bonnes conditions.
- Apporter des conseils sur tout ce qui peut améliorer la vie du patient et préserver son autonomie (ceci pour permettre un maintien à domicile le plus long possible). Ces conseils peuvent concerner l'aménagement du domicile : en effet, l'aménagement, l'architecture des lieux de vie peut avoir un impact direct sur certains troubles du comportement [74]. L'attention portée à la décoration, aux couleurs ou aux bruits est importante. Il est également essentiel de procéder à un bon aménagement et à une bonne signalisation des sanitaires (toilettes et salle de bains).

Au fil de l'évolution de la maladie, le pharmacien conserve une place importante dans l'information et le conseil aux familles pour la mise en place des aides techniques et du matériel médical nécessaires à la bonne prise en charge du malade ; que ce soit à son domicile, à la sortie de l'hôpital après une pathologie intercurrente ou dans l'évolution même de la maladie (chaises roulantes, lits médicalisés, couchés, compléments alimentaires, boissons gélifiées, etc.).

- Rappeler l'importance du suivi médical du patient. Ce suivi concernera aussi bien l'évolution de la pathologie que l'hygiène corporelle, l'état nutritionnel, les fonctions visuelles et auditives, etc.

- Rappeler l'intérêt de la prise en charge non médicamenteuse : cette prise en charge peut être préventive concernant certains symptômes comportementaux et psychologiques de la démence, ou thérapeutique de ceux déjà constitués [36]. Cette prise en charge vise à améliorer la qualité de vie des patients et des aidants et à prévenir les situations de crises [74]. Les différentes approches utilisées dans le traitement de la démence sont regroupées selon le type de stimulus employé [74] :
 - *Stimulation cognitive et psychocognitive* : rééducation de la mémoire, rééducation du langage et de la communication (orthophonie), rééducation des compétences fonctionnelles (les techniques de réapprentissage sont celles de l'ergothérapie et visent à maintenir l'autonomie fonctionnelle du malade), relaxation, activités occupationnelles et récréatives... La stimulation cognitive a une action positive sur la cognition mais également sur le bien-être des patients et des familles, ce qui peut jouer un rôle préventif dans certains troubles du comportement tels que les manifestations dépressives [36].
 - *Stimulation comportementale*.
 - *Stimulation sensorielle* : sons (avec la musique et le chant), couleurs, arômes, massages.
 - *Stimulation de l'activité motrice* : danse, marche, gymnastique, kinésithérapie...
- Les associations de malades : le rôle du pharmacien peut également consister à mettre en relation le malade et/ou son entourage en relation avec des associations de malades telles que France Alzheimer, qui compte une centaine d'associations locales réparties dans toute la France. Le rôle d'une telle association sera non seulement de leur apporter des informations concrètes et des conseils, mais aussi de leur consacrer tout le temps nécessaire pour les écouter.

9- LES NOUVELLES APPROCHES THERAPEUTIQUES

D'autres approches sont en cours de développement dans le traitement ou la prévention de la maladie d'Alzheimer. Des médicaments commercialisés dans d'autres indications pourraient jouer un rôle, dans les années à venir, dans la prévention de la maladie d'Alzheimer. Parmi ces éventuels facteurs de protection, encore à l'étude, on retrouve : les vitamines antioxydantes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les oestrogènes, les statines ou encore les antihypertenseurs.

9.1) Les agents antioxydants :

Les antioxydants sont des molécules capables d'emprisonner les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène qui sont responsables de dommages au niveau des membranes cellulaires et des macromolécules. Au niveau des neurones, particulièrement sensibles au stress oxydatif, les dommages causés peuvent être impliqués dans les processus de vieillissement cérébral et dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer. Certaines études suggèrent que l'utilisation d'antioxydants tels que la vitamine E, la vitamine C ou encore la sélégiline (inhibiteur de la monoamine oxydase de type B utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson) pourraient offrir une protection contre la maladie d'Alzheimer, en protégeant le cerveau des dommages oxydatifs [9] [68]. Aux doses adaptées, vitamine E (2000 UI/jour) et vitamine C (500 à 1000 mg/jour) ne présentent pas d'effets indésirables et peuvent être associées au traitement de la maladie d'Alzheimer [57]. Si ces antioxydants démontrent leur réelle efficacité dans les études à venir, ils pourront représenter une stratégie de prévention attractive, du fait de leur bonne tolérance et de leur faible coût.

9.2) Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Il n'est pas encore établi que les anti-inflammatoires améliorent l'état cognitif des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et les données sont encore insuffisantes pour recommander leur utilisation dans cette indication [9]. Cependant les processus inflammatoires semblent jouer un rôle important dans la pathogenèse de la maladie d'Alzheimer, par l'intermédiaire de facteurs neurotoxiques ou de cytokines pro-inflammatoires sécrétés au niveau des plaques amyloïdes. Les molécules du complément seraient également impliquées [51].

L'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens pourrait donc réduire la réponse inflammatoire et avoir un rôle protecteur contre le développement de la maladie [29]. Parmi les molécules évaluées en cultures cellulaires, ibuprofène, indométacine et sulindac ont montré une diminution de la production du peptide A β [57]. De nouvelles études sont nécessaires afin de confirmer les effets bénéfiques de ces molécules dans la maladie d'Alzheimer comparativement aux risques encourus lors de leur utilisation prolongée, notamment au niveau digestif [29].

9.3) Les médicaments du système cardiovasculaire :

L'implication des facteurs vasculaires dans la pathologie démentielle et dans son évolution est encore discutée. Des hypoperfusions cérébrales provoquées par des maladies cérébrovasculaires ou simplement liées à l'âge pourraient constituer un lien avec la démence [3]. Cette hypothèse entraîne une large prescription de vasodilatateurs et d'oxygénateurs cérébraux chez le sujet âgé (dérivés de l'ergot de seigle, ginkgo biloba ou autres anti-ischémiques), sans que ces médicaments aient fait la preuve de leur efficacité dans les démences [3].

L'hypertension artérielle est surtout connue comme un facteur de démence vasculaire. Cependant, selon des données récentes, elle pourrait également être associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer [57] [3]. Les médicaments

antihypertenseurs, notamment inhibiteurs de l'enzyme de conversion et antagonistes calciques, encore à l'étude, pourraient donc jouer un rôle protecteur contre le développement de la maladie d'Alzheimer [57].

Concernant les agents hypocholestérolémians, l'effet des statines est sujet à de nombreuses discussions. En effet, les sujets traités par les statines auraient un risque réduit de développer une démence [30]. Il semble qu'il existe un lien entre cholestérol et métabolisme de l'APP (protéine dont le clivage aboutit à la formation du peptide β -amyloïde) [51], le cholestérol pouvant intervenir sur la production de peptide A β par un mécanisme encore inconnu. De plus, l'allèle $\epsilon 4$ du gène de l'apolipoprotéine E est impliqué dans la production et dans la distribution du cholestérol et représente un facteur de risque établi dans les formes sporadiques de la maladie d'Alzheimer [58]. Ainsi, en plus de leur effet préventif sur le risque cardiovasculaire, la classe des statines pourrait, en diminuant les taux de cholestérol, également jouer un rôle dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.

9.4) Les oestrogènes :

Il semblerait que les oestrogènes favorisent la survie des neurones (notamment des neurones cholinergiques) en augmentant la croissance des axones, la consommation de glucose et la préservation des synapses [3]. Ils possèderaient également des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires et pourraient participer à la diminution des dépôts amyloïdes retrouvés dans le cerveau des patients Alzheimer [57]. Cependant, les études épidémiologiques réalisées chez les femmes traitées par oestrogènes n'ont pas montré de ralentissement sur la progression de la maladie ni d'amélioration des troubles cognitifs et fonctionnels [47]. Le rôle potentiel des oestrogènes dans la prévention de la maladie d'Alzheimer reste donc encore à démontrer.

Conclusion

Des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension du développement de la maladie d'Alzheimer. Ils ont ainsi permis d'instaurer de nouvelles thérapeutiques, telles que les inhibiteurs de la cholinestérase et, plus récemment, la mémantine. Les traitements dans la maladie d'Alzheimer sont seulement symptomatiques et visent à diminuer et à retarder le déclin cognitif et le déclin du fonctionnement global, afin de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du malade dans la vie quotidienne. Ils doivent donc être entrepris le plus tôt possible, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Dans le domaine de la prévention, les recherches sont encore nombreuses. Le rôle bénéfique d'un certain nombre de traitements tels que les antioxydants, les anti-inflammatoires, les oestrogènes... est encore à l'étude.

Le pharmacien a l'opportunité de prendre un rôle actif dans l'encadrement des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer, en apportant des conseils et des informations concernant la maladie et son traitement, aux aidants et aux familles. Le pharmacien se doit d'optimiser le traitement en s'assurant que les médicaments prescrits sont utilisés dans leur indication de manière correcte. Il doit prévenir et évaluer l'incidence des effets indésirables et les éventuelles interactions. Il doit donner son opinion pharmaceutique et proposer des modifications, de manière judicieuse, lorsque cela est nécessaire. Il doit également détecter et déconseiller l'emploi de traitements pouvant avoir un effet négatif sur la cognition.

Chaque cas de maladie d'Alzheimer touche au moins deux vies : celle du malade et celle du membre de sa famille (conjoint ou enfant) qui doit progressivement assumer pleinement la charge du patient, à mesure que la maladie s'aggrave. La famille doit donc également bénéficier d'une information et d'un soutien par rapport à l'accompagnement du malade. Prendre soin d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer s'avère exigeant et entraîne

beaucoup de stress. Malgré l'aide qui peut être apportée, de nombreux aidants doivent un jour prendre la décision difficile de placer l'être cher dans un centre de soins. La prise en charge médicale, en France, fait l'objet d'un rééquilibrage en faveur d'un plus long maintien des malades à domicile : au cours de cette évolution, les pharmaciens devront être des participants actifs de l'amélioration de la qualité des soins, en particulier pour la maladie d'Alzheimer et toutes les maladies chroniques invalidantes.

Bibliographie :

- 1- ALLAIN P., *Les médicaments*, Editions Estem, Paris, 1996.
- 2- ALPEROVITCH A., SCHWARZINGER M., DUFOUIL C., DARTIGUES J.F., RITCHIE K., TZOURIO C. Vers une prévention de la démence ? *Rev Neurol* 2004 ; **160** : 256-260.
- 3- ANKRI J. Actualités, les traitements de la maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol* 2003 ; **159** : 819-824.
- 4- AUPETIT H. *La maladie d'Alzheimer*, Editions Odile Jacob, Paris, 1998.
- 5- BENNETT D., SCHNEIDER J., WILSON R., BIENIAS J., ARNOLD S. Neurofibrillary tangles mediate the association of amyloid load with clinical Alzheimer disease and level of cognitive function. *Arch Neurol* 2004; **61**: 378-384.
- 6- BLIWISSE D. Sleep disorders in Alzheimer's disease and other dementias. *Clinical Cornerstone* 2004; **6**, Suppl. 1A: 16S-28S.
- 7- BURNS A., ZAUDIG M. Mild cognitive impairment in older people. *Lancet* 2002; **360**: 1963-1965.
- 8- COURTNEY C., FARRELL D., GRAY R. *et al.* Long term donepezil treatment in 565 patients with Alzheimer's disease (AD 2000): randomised double-blind trial. *Lancet* 2004; **363**: 2105-2115.
- 9- CUMMINGS J. Treatment of Alzheimer's disease. *Clinical Cornerstone* 2001; **3**: 27-39.
- 10- CUMMINGS J., COLE G. Alzheimer disease. *JAMA* 2002; **287**: 2335-2338.
- 11- DARTIGUES J.F., GOULLEY F., BOURDEIX I., PERE J.J., BARBERGER-GATEAU P. Utilisation de la rivastigmine en pratique médicale courante chez des patients ambulatoires présentant une maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol* 2002 ; **158** : 807-812.

- 12- DARTIGUES J.F., HELMER C., DUBOIS B. *et al.* La maladie d'Alzheimer, un problème de santé publique : oui... une priorité? *Rev Neurol* 2002 ; **158** : 311-315.
- 13- DESCHAMPS R., ROBERT P.H., PILLON B., LEVY R., DUBOIS B. Le concept de dégénérescence lobaire fronto-temporale. *Rev Neurol* 2002 ; **158** : 799-805.
- 14- DOROSZ P. *Guide pratique des médicaments*, Editions Maloine, Paris, 2004.
- 15- DUBOIS B., TOUNSI H., MICHON A., DEWEER B. Les déficits cognitifs de la maladie d'Alzheimer, *In* : BESSON J.M., BASSANT M.H, CALVINO B. *et al. De la neurophysiologie à la maladie d'Alzheimer*, Editions Solal, Marseille, 1997 : 183-197.
- 16- ENZ A., GENTSCH C. Co-administration of memantine has no effect on the in vitro or ex vivo determined acetylcholinesterase inhibition of rivastigmine in the rat brain. *Neuropharmacology* 2004; **47**: 408-413.
- 17- EPELBAUM J., DOURNAUD P., KRZYWKOWSKI P. Atteintes neurochimiques de la maladie d'Alzheimer et recherche de modèles animaux, *In* : BESSON J.M., BASSANT M.H, CALVINO B. *et al. De la neurophysiologie à la maladie d'Alzheimer*, Editions Solal, Marseille, 1997 : 53-81.
- 18- FARLOW M. Pharmacokinetic profiles of current therapies for Alzheimer's disease : implications for switching to galantamine. *Clin Ther* 2001, **23**, Suppl. A: 13-24.
- 19- FLADD D. Subcortical vascular dementia. *Geriatr Nurs* 2005; **26**: 117-121.
- 20- FEINBERG M., MICHOCKI R. Clinical and regulatory concerns in Alzheimer's disease management: role of the pharmacist. *Am J Health Syst Pharm* 1998; **55**, Suppl. 2: 26S-31S.

- 21- GALVIN J. Dementia with Lewy body. *Arch Neurol* 2003; **60**: 1332-1335.
- 22- GAUTHIER S. Traitement de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques généraux. *Rev Neurol* 2004 ; **160** : 261-264.
- 23- GELDMACHER D., PROVENZANO G., MC RAE T., MASTEY V., IENI J. Donepezil is associated with delayed nursing home placement in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2003; **51**: 937-944.
- 24- GIMENEZ F., BRAZIER M., CALOP J., DINE T., TCHIAKPE L. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Editions Masson, Paris, 2000.
- 25- GROSSBERG G. Cholinesterase inhibitors for the treatment of Alzheimer's disease: getting on and staying on. *Curr ther res* 2003; **64**: 216-235.
- 26- GUELFY M.C., ANKRI J., CALOP N., METAIS P. La maladie d'Alzheimer. *Moniteur des pharmacies et des laboratoires* 2004; 2526 :1-16.
- 27- HAUW J.J, DUBOIS B., VERNY M., DUYCKAERTS C. *La maladie d'Alzheimer*, John libbey eurotext, Paris, 1997.
- 28- HOGAN D., GOLDLIST B., NAGLIE G., PATTERSON C. Comparison studies of cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Lancet neurol* 2004; **3**: 622-626.
- 29- INTVELD B., RUITENBERG A., HOFMAN A. *et al.* Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2001; **345**: 1515-1521.
- 30- JICK H., ZORNBERG G., JICK S., SESHADRI S., DRACHMAN D. Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000; **356**: 1627-1631.
- 31- KAMAMI Y.V. *Peut-on aujourd'hui prévenir et traiter la maladie d'Alzheimer*, Editions du dauphin, Paris, 2002.
- 32- KHOSRAVI M. *La vie quotidienne du malade d'Alzheimer*, Editions Doin, Paris, 1995.

- 33- LAGNAOUI R., MOORE N., MORIDE Y., MIREMONT-SALAME G., BEGAUD B. Benzodiazepine utilization patterns in Alzheimer's disease patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2003; **12**: 511-515.
- 34- LEBERT F. Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans la dépression de la maladie d'Alzheimer et autres démences. *Presse Med* 2003 ; **32** : 1181-1186.
- 35- LEBERT F., PASQUIER F. Traitement médical des manifestations psychiatriques et comportementales de la maladie d'Alzheimer. *Rev neurol* 2003 ; **159** : 825-830.
- 36- LEBERT F., ROBERT P., RIGAUD A.S. Prise en charge des troubles du comportement dans les démences. *Rev Neurol* 2000 ; **156**: 767-772.
- 37- MAHIEUX-LAURENT F. Plainte mnésique. *EMC-Méd* 2005 ; **2** : 9-12.
- 38- MORMONT E., LAURIER-GRYMONPREZ L., BAISET-MOULY C., PASQUIER F. Profils mnésiques différents dans la démence à corps de Lewy et la maladie d'Alzheimer débutante. *Rev Neurol* 2003 ; **159** : 762-766.
- 39- MUNRO C., ROSENBERG R. Memory loss, when is it Alzheimer's disease? *JAMA* 1998; **279**: 1689-1690.
- 40- PASQUIER F. Approche clinique de la maladie d'Alzheimer, In : BOGOUSSLAVSKY J., LEGER J.M., MAS J.L. *Démences*, Editions Doin, Paris, 2002 : 101-116.
- 41- PEARSON V. Galantamine : a new drug with a past life. *Ann Pharmacother* 2001; **35**: 1406-1413.
- 42- PHANEUF M. *Démarche de soins face au vieillissement perturbé*, Editions Masson, Paris, 1998.
- 43- PORTET F., TOUCHON J. La maladie d'Alzheimer. *Le quotidien du pharmacien* 2004; 2262: 1-15.
- 44- RAMAROSON H., HELMER C., BARBERGER-GATEAU P., LETENNEUR L., DARTIGUES J.F. Prévalence de la démence et de la

- maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Rev Neurol* 2003 ; **159** : 405-411.
- 45- RASKIND M., PESKIND E., TRUYEN L., KERSHAW P., DAMARAJU C. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at least 36 months, a long term extension trial. *Arch Neurol* 2004; **61**: 252-256.
- 46- RIGAUD A.S., FORETTE F. Traitement pharmacologique des démences, *In* : BOGOUSLAVSKY J., LEGER J.M., MAS J.L. *Démences*, Editions Doin, Paris, 2002 : 471-480.
- 47- RIGAUD A.S., LATOUR F., LENOIR H. *et al.* Prise en charge thérapeutique de la démence. *EMC Méd* 2005; **2**: 145-151.
- 48- RITCHIE K., LOVESTONE S. The dementias. *Lancet* 2002; **360**: 1759-1766.
- 49- ROSSOM R., ADITYANJEE, DYSKEN M. Efficacy and tolerability of memantine in the treatment of dementia. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; **2**: 303-312.
- 50- SALZMAN C. Treatment of agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. *Eur Psychiatry* 2001; **16**, Suppl.1: 25S-28S.
- 51- SCARPINI E., SCHELTENS P., FELDMAN H. Treatment of Alzheimer's disease: current status and new perspectives. *Lancet neurol* 2003; **2**: 539-547.
- 52- SELLAL F., KRUCZEK E. *Maladie d'Alzheimer*, Editions Doin, Paris, 2001.
- 53- SELTZER B., ZOLNOUNI P., NUNEZ M. *et al.* Efficacy of donepezil in early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2004, **61**: 1852-1856.
- 54- SINK K., HOLDEN K., YAFFE K. Pharmacological treatment of neuropsychiatric symptoms of dementia. *JAMA* 2005; **293**: 596-608.
- 55- SMALL G., RABINS P., BARRY P. *et al.* Diagnosis and treatment of Alzheimer's disease and related disorders. *JAMA* 1997; **278**: 1363-1371.

- 56- SONKUSARE S., KAUL C., RAMARAO P. Dementia of Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders: memantine, a new hope. *Pharmacol Res* 2005; **51**: 1-17.
- 57- STANDRIDGE J. Pharmacotherapeutic approaches to the prevention of Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Pharmacother* 2004; **2**: 119-132.
- 58- STANDRIDGE J. Pharmacotherapeutic approaches to the treatment of Alzheimer's disease. *Clin ther* 2004; **26**: 615-630.
- 59- TARIOT P., FARLOW M., GROSSBERG G., GRAHAM S., MC DONALD S., GERGEL I. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil. *JAMA* 2004; **291**: 317-324.
- 60- TERI L., GIBBONS L., MC CURRY S. *et al.* Exercise plus behavioral management in patients with Alzheimer disease. *JAMA* 2003; **290**: 2015-2022.
- 61- TOUCHON J., PORTET F. Démences à corps de Lewy, *In* : BOGOUSSLAVSKY J., LEGER J.M., MAS J.L. *Démences*, Editions Doin, Paris, 2002 : 193-201.
- 62- TOUCHON J., PORTET F. *La maladie d'Alzheimer*, Editions Masson, Paris, 2002.
- 63- TOUCHON J., PORTET F. *Guide pratique de la maladie d'Alzheimer*, Editions Masson, Paris, 2000.
- 64- TRINH N., HOBLYN J., MOHANTY S., YAFFE K. Efficacy of cholinesterase inhibitors in the treatment of neuropsychiatric symptoms and functional impairment in Alzheimer disease. *JAMA* 2003; **289**: 210-216.
- 65- VERCELLETTO M. Echelles et classifications: Echelles utilisées dans les essais thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer. *Rev Neurol* 2002 ; **158** : 857-861.

- 66- VERPILLAT P. Génétique de la maladie d'Alzheimer, *In* : BOGOUSSLAVSKY J., LEGER J.M., MAS J.L. *Démences*, Editions Doin, Paris, 2002 : 117-126.
- 67- WILLIAMS B., NAZARIANS A., GILL M. A review of rivastigmine: a reversible cholinesterase inhibitor. *Clin Ther* 2003; **25**: 1634-1653.
- 68- ZANDI P., ANTHONY J., KHACHATURIAN A. *et al.* Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements. *Arch Neurol* 2004; **61**: 82-88.
- 69- ZANNINO G., GARGIULO A., LAMENZA F. *et al.* The management of psychogeriatric patient. *Arch Gerontol Geriatr* 2004; **9**: 465-470.
- 70- <http://www.agmed.sante.gouv.fr/>
- 71- <http://www.alzheimer-adna.com/Clinic/IADL.html>
- 72- <http://www.alzheimer-montpellier.org/lesions.html>
- 73- <http://www.alzheimer-montpellier.org/mms.pdf>
- 74- <http://www.anaes.fr>
- 75- <http://www.chu-rouen.fr/ssf/psy/confusion.html>
- 76- <http://www.emea.eu.int/>

ANONYMES :

- 77- Les anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer. *Rev Prescrire* 2003 ; **23**: 534-536.
- 78- Fascicule interactions médicamenteuses. *VIDAL* 2002.
- 79- Interactions médicamenteuses : nouveautés 2002. *Rev Prescrire* 2002 ; **22**: 436-439.
- 80- *The Physicians' Desk Reference* 2003.
- 81- *VIDAL* 2005.
- 82- Vigilance : rivastigmine. *Rev Prescrire* 2001 ; **21** : 200.

Listes des annexes

Annexe 1 : Mini Mental State Examination selon la version consensuelle du GRECO.....	85
Annexe 2 : Critères du NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.....	86
Annexe 3 : Critères diagnostiques du DSM-IV.....	88
Annexe 4 : Echelle instrumentale des activités de la vie quotidienne.....	89
Annexe 5 : Critères d'évaluation de l'efficacité des médicaments de la maladie d'Alzheimer : Exemple de l'ADAS-cog.....	91

Annexe 1 : [73]

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

Orientation

/ 10

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

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

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

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

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

Apprentissage

/ 3

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

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

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

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

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

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

Rappel

/ 3

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

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

Langage

/ 8

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

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

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

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

28. « Faites ce qui est écrit ».

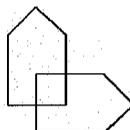
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

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

Praxies constructives

/ 1

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



Annexe 2 : Critères du NINCDS-ADRDA pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer [75].

1- Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- Syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini Mental State, ou tout autre test équivalent et confirmé par des épreuves neuropsychologiques.
- Déficiences d'au moins deux fonctions cognitives.
- Altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives.
- Absence de trouble de conscience.
- Survenue entre 40 et 90 ans le plus souvent au-delà de 65 ans.
- En l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte, par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs.

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

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

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

- Périodes de plateaux au cours de l'évolution.
- Présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophes, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- Crises comitiales aux stades tardifs.
- Scanner cérébral normal pour l'âge.

4- Eléments rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- Début brutal.
- Déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce et
- Crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie.

5- Le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer possible :

- Peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, et en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie.
- Peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considéré comme la cause de cette démence,
- Et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6- Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- Les critères cliniques de maladie d'Alzheimer probable
- Et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

Annexe 3 : Critères diagnostiques du DSM-IV [75].

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 :

- aphasie (perturbation du langage),
- apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes),
- agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes),
- 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 2 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 de critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1) A d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (p. ex. maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale).

2) A des affections générales pouvant entraîner une démence (p. ex. hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH).

3) A des affections induites par une substance.

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

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

Annexe 4 : Echelle instrumentale des activités de la vie quotidienne [71]

A) Utiliser le téléphone :

1. Il se sert du téléphone sur sa propre initiative, cherche et compose les numéros, etc.
2. Il compose un petit nombre de numéros bien connus.
3. Il répond au téléphone mais n'appelle pas.
4. Il est incapable d'utiliser le téléphone.

B) Faire les courses :

1. Il fait toutes ses courses de façon autonome.
2. Il n'est indépendant que pour certaines courses.
3. Il a besoin d'être accompagné pour faire ses courses.
4. Il est totalement incapable de faire les courses.

C) Préparer des repas :

1. Il prévoit, prépare et sert ses repas de façon indépendante.
2. Il peut préparer des repas appropriés si on lui fournit les ingrédients.
3. Il est capable de réchauffer les petits plats préparés
4. Il a besoin qu'on lui prépare et lui serve ses repas.

D) Entretenir de la maison :

1. Il entretient seul la maison avec une aide occasionnelle, par exemple pour les gros travaux ménagers.
2. Il exécute des tâches quotidiennes légères, comme faire la vaisselle ou faire son lit.
3. Il a besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien de la maison.
4. Il ne peut participer à aucune tâche ménagère.

E) Faire la lessive :

1. Il fait sa propre lessive.
2. Il lave les petites affaires mais a besoin d'une aide pour le linge plus important tel que les draps ou serviettes.
3. Il nettoie ou rince le petit linge, chaussettes, etc.
4. La lessive doit être faite par des tiers.

F) Utiliser les transports :

1. Il peut voyager seul et de façon indépendante

2. Il utilise les transports publics à condition d'être accompagné.
3. Le transport est limité au taxi ou à la voiture, avec l'assistance d'un tiers.
4. Il ne se déplace pas du tout.

G) Prendre ses médicaments :

1. Il s'occupe lui-même de la prise: dosage et horaire.
2. Il est capable de prendre tout seul ses médicaments, mais a des oublis occasionnels.
3. Il peut les prendre de lui-même s'ils sont préparés et dosés à l'avance.
4. Il est incapable de les prendre de lui-même.

H) Gérer son budget :

1. Il est totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures...). Perçoit et contrôle ses revenus.
2. Il gère ses finances de manière indépendante mais oublie parfois de payer son loyer ou une facture, ou met son compte bancaire à découvert.
3. Il se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer son budget à long terme. Ne peut pas rédiger des chèques ou suivre en détail l'état de ses dépenses.
4. Il est incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour.

Annexe 5 : Critères d'évaluation de l'efficacité des médicaments de la maladie d'Alzheimer : Exemple de l'ADAS-cog [75].

Evaluation des fonctions cognitives :

Entretien, série de questions dont: Vous rappelez-vous certains de vos camarades d'école? Les amis de vos amis sont-ils vos amis?

En fonction de l'entretien, on note :

1) L'intelligibilité du langage oral.

2) La compréhension.

3) Les manques du mot.

4) Le rappel de mots.

Une série de 10 mots est lue. Il faut restituer ces 10 mots. Il y a trois essais qui sont notés.

5) La dénomination.

- Désigner les doigts un à un selon l'ordre suivant: pouce, majeur, auriculaire, annulaire et index.

- Reconnaissance d'objets.

6) L'orientation.

A remplir: Date de l'examen, heure de l'examen.

Questions: En quel mois sommes-nous? Quelle est la date d'aujourd'hui? Etc.

7) L'exécution d'un ordre :

Fermez le poing, tapez deux fois avec deux doigts sur chacune de vos épaules en gardant les yeux fermés.

8) Les praxies :

Consigne: demander à plier une feuille de papier, la mettre dans une enveloppe, coller l'enveloppe, mettre l'adresse, timbrer.

9) Les praxies constructives :

Recopier des figures géométriques

10) La reconnaissance de mots :

Le patient lit à haute voix 12 mots à forte imagerie, présentés par écrit successivement pendant 2 secondes. Ces 12 mots sont ensuite présentés après avoir été mélangés au hasard avec 12 mots nouveaux considérés comme distracteurs. Pour chacun des 24 mots présentés au patient, celui-ci doit répondre par oui si le nom a été présenté ou par non. Il y a un deuxième essai.

11) Le rappel des consignes.

Ce test évalue la capacité du patient à retenir les consignes de l'épreuve précédente et vérifie la validité des réponses aux autres épreuves.

THESE SOUTENUE PAR : **Marjory FARGIER**

TITRE :

**Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients
porteurs de la maladie d'Alzheimer**

CONCLUSION :

Des progrès importants ont été réalisés dans la compréhension du développement de la maladie d'Alzheimer. Ils ont ainsi permis d'instaurer de nouvelles thérapeutiques, telles que les inhibiteurs de la cholinestérase et, plus récemment, la mémantine. Les traitements dans la maladie d'Alzheimer sont seulement symptomatiques et visent à diminuer et à retarder le déclin cognitif et le déclin du fonctionnement global, afin de préserver le plus longtemps possible l'autonomie du malade dans la vie quotidienne. Ils doivent donc être entrepris le plus tôt possible, d'où l'intérêt d'un diagnostic précoce.

Dans le domaine de la prévention, les recherches sont encore nombreuses. Le rôle bénéfique d'un certain nombre de traitements tels que les antioxydants, les anti-inflammatoires, les oestrogènes... est encore à l'étude.

Le pharmacien a l'opportunité de prendre un rôle actif dans l'encadrement des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer, en apportant des conseils et des informations concernant la maladie et son traitement, aux aidants et aux familles. Le pharmacien se doit d'optimiser le traitement en s'assurant que les médicaments prescrits sont utilisés dans leur indication de manière correcte. Il doit prévenir et évaluer l'incidence des effets indésirables et les éventuelles interactions. Il doit donner son opinion pharmaceutique et proposer des modifications, de manière judicieuse, lorsque cela est nécessaire. Il doit également détecter et déconseiller l'emploi de traitements pouvant avoir un effet négatif sur la cognition.

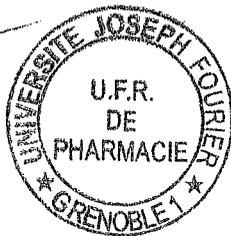
Chaque cas de maladie d'Alzheimer touche au moins deux vies : celle du malade et celle du membre de sa famille (conjoint ou enfant) qui doit progressivement assumer pleinement la charge du patient, à mesure que la maladie s'aggrave. La famille doit donc également bénéficier d'une information et d'un soutien par rapport à l'accompagnement du malade. Prendre soin d'une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer s'avère exigeant et entraîne beaucoup de stress. Malgré l'aide qui peut être apportée, de nombreux aidants doivent un jour prendre la décision difficile de placer l'être cher dans un centre de soins. La prise en charge médicale, en France, fait l'objet d'un rééquilibrage en faveur d'un plus long maintien des malades à domicile : au cours de cette évolution, les pharmaciens devront être des participants actifs de l'amélioration de la qualité des soins, en particulier pour la maladie d'Alzheimer et toutes les maladies chroniques invalidantes.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14 février 2006

LE DOYEN ET PRESIDENT DE THESE

Pr P. DEMENGE





Serment

des

Apothicairees

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; 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 d'opprobres et méprisé de mes confrères si j'y manque.



FARGIER Marjory

Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer

Résumé :

La maladie d'Alzheimer, principale cause de démence chez le sujet âgé, est une pathologie neurodégénérative entraînant une détérioration progressive des fonctions cognitives. Les traitements font appel aux anticholinestérasiques centraux et à la mémantine. Ils sont seulement symptomatiques et visent à retarder l'évolution de la maladie.

D'après diverses données bibliographiques, nous avons étudié les différents niveaux à travers lesquels le pharmacien d'officine peut s'impliquer dans la prise en charge des patients porteurs de la maladie d'Alzheimer; ceci afin d'optimiser les traitements de ces malades et leur apporter, ainsi qu'à leur famille, les conseils dont ils ont besoin au fil de l'évolution de la maladie.

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer – Pharmacien – Anticholinestérasiques – Mémantine – Effets indésirables – Interactions médicamenteuses – Recommandations.

Composition du jury :

Monsieur le Professeur Pierre Demenge	Président du jury
Monsieur Michel Mallaret	Directeur de thèse
Madame Anne Claustre	Médecin gériatre
Monsieur Nicolas Huascar	Pharmacien d'officine

Thèse soutenue le 20 Mars 2006

FARGIER Marjory
15 Chemin de ronde
26000 VALENCE