



**HAL**  
open science

# Intérêt des thérapies par l'art et des autres thérapies non médicamenteuses dans la prise en charge du patient atteint de la maladie d'Alzheimer

Julie Join

► **To cite this version:**

Julie Join. Intérêt des thérapies par l'art et des autres thérapies non médicamenteuses dans la prise en charge du patient atteint de la maladie d'Alzheimer. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01234912

**HAL Id: dumas-01234912**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01234912>**

Submitted on 27 Nov 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.

UNIVERSITE DE ROUEN  
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE  
2015

---

# **THESE**

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

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2015

Par

***Julie JOIN***

Née le 13 mai 1989 à Bois Guillaume (76)

***INTERET DES THERAPIES PAR L'ART ET DES AUTRES  
THERAPIES NON MEDICAMENTEUSES DANS LA PRISE EN  
CHARGE DU PATIENT ATTEINT DE LA MALADIE D'ALZHEIMER***

Membres de Jury

Mr VAUGEOIS Jean Marie  
Mr KADRI Nadir  
Mme DOURMAP Nathalie

Professeur  
Praticien Hospitalier  
Maître de conférence

Président  
Directeur  
Co-directeur

# SERMENT DE GALIEN



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'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE  
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS  
EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT  
ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR  
AUTEUR ».

# REMERCIEMENTS

*A mon président de thèse,*

Monsieur Jean Marie VAUGEOIS,  
Pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse,

*A mon directeur de thèse,*

Docteur Nadir KADRI,  
Pour avoir accepté de diriger cette thèse, pour ses précieux conseils et pour le regard médical qu'il a apporté tout au long de ses corrections,

*A ma co-directrice de thèse,*

Madame Nathalie DOURMAP,  
Pour son aide précieuse, sa disponibilité, ses conseils, ses relectures et son réconfort,

*A mes professeurs,*

Pour m'avoir transmis leurs connaissances, avoir contribué à ma formation et accompagnée le long de mes études de pharmacie, et permis de bien démarrer mon projet professionnel,

*A mes parents,*

Pour tout ce qu'ils ont fait pour moi depuis ma naissance, pour les heures passées à m'écouter que ce soit à l'approche de mes examens ou lors de la réalisation de cette thèse, pour la complicité qu'ils ont su instaurer au sein de notre famille et les valeurs qu'ils m'ont transmises, pour l'amour qu'ils me donnent au quotidien et pour le rôle majeur qu'ils ont dans mon devenir,

*A Sebastien,*

Pour sa présence, ses conseils, sa patience et son amour durant ces quatre dernières années,

*A toutes les personnes de ma famille,*

Pour leur présence et leur soutien,

*A Lucie,*

Pour avoir été près de moi durant ces années de faculté et tout au long de ce travail, pour son amitié et son soutien au quotidien,

*A mes amies*

Pour leur soutien, leur présence et leur réconfort durant toutes ces années,

*A ma tata Andréa,*

Pour tous les moments que l'on a partagé, pour l'inspiration qu'elle m'a donnée dans la réalisation de cette thèse,



*Un immense merci à tous, pour m'avoir soutenue dans cette aventure,*

*et permis à cette thèse d'être ce qu'elle est*

# TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES.....	1
INTRODUCTION .....	7
A. PREMIERE PARTIE : PRESENTATION DE LA MALADIE D'ALZHEIMER .....	8
<b>I GENERALITES .....</b>	<b>9</b>
1 <i>Découverte de la maladie</i> .....	9
2 <i>Définition de la Maladie</i> .....	10
2.1 Les troubles de la mémoire.....	11
2.1.1 La mémoire sensorielle .....	11
2.1.2 Le circuit de Papez .....	12
2.1.3 La mémoire à court terme ou mémoire de travail.....	13
2.1.4 La mémoire à long terme.....	14
2.1.4.a La mémoire épisodique .....	15
2.1.4.b La mémoire sémantique .....	16
2.1.4.c La mémoire procédurale.....	17
2.2 Les troubles des fonctions exécutives.....	18
2.3 Autres troubles cognitifs et non cognitifs .....	19
2.3.1 L'Attention.....	19
2.3.2 L'Aphasie.....	19
2.3.3 L'Apraxie .....	19
2.3.4 Les troubles gnosiques .....	20
2.3.5 Le syndrome dysexécutif.....	20
2.3.6 L'Apathie .....	20
2.4 Anatomopathologie de la MA .....	21
2.4.1 La dégénérescence neurofibrillaire.....	21
2.4.2 Les plaques séniles .....	23
2.4.3 Tauopathie ou amyloïdopathie $\beta$ ?.....	25
2.5 Les différents stades de la maladie .....	25
2.5.1 Mild Cognitive Impairment (MCI) : trouble cognitif léger ou MA prodromale.....	26
2.5.2 Démence d'Alzheimer.....	28
2.5.2.a Selon le DSM-IV.....	28
2.5.2.b Selon les critères NINCDS/ADRDA .....	29
2.5.2.c Selon les critères révisés de McKhann et collaborateurs, 2011 .....	29
2.6 Physiopathologie .....	29
2.6.1 Le système Cholinergique .....	30
2.6.2 Le système Glutamatergique .....	32

2.6.2.a	L'hypothèse excitotoxique .....	32
2.6.2.b	L'hypothèse hypoglutamatergique .....	34
2.6.3	Le système Sérotoninergique .....	34
<b>II</b>	<b>FACTEURS ÉTIOLOGIQUES .....</b>	<b>35</b>
1	<i>L'âge</i> .....	35
2	<i>Le sexe</i> .....	35
3	<i>Les facteurs socio-culturels</i> .....	36
4	<i>Les facteurs environnementaux</i> .....	37
5	<i>Les facteurs cardiovasculaires</i> .....	37
6	<i>Les facteurs génétiques</i> .....	38
6.1	Hypothèse - Cascade amyloïde.....	39
6.2	Gènes des Présénilines.....	40
6.2.1	Mutation de Préséniline 1.....	40
6.2.2	Mutations de Préséniline 2.....	41
6.3	Apolipoprotéine E ApoE.....	42
<b>III</b>	<b>DIAGNOSTIC .....</b>	<b>43</b>
1	<i>Critères diagnostiques</i> .....	43
2	<i>Les antécédents</i> .....	43
3	<i>Le bilan neuropsychologique</i> .....	44
3.1	Les tests neuropsychologiques les plus couramment utilisés en médecine générale .....	44
3.1.1	MMSE : Mini Mental State Examination (Annexe 1).....	45
3.1.2	Test des cinq mots.....	46
3.1.3	Test de l'horloge.....	47
3.1.4	Echelle d'évaluation de la démence de Mattis.....	47
3.1.5	Batterie rapide d'évaluation frontale (BREF).....	48
3.2	Les autres tests neuropsychologiques.....	48
3.2.1	CDR (Clinical Dementia Rating).....	48
3.2.2	ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive).....	49
3.2.3	Test de rappel libre indicé à 16 items (RL/RI-16).....	49
3.2.4	Disability Assessment for Dementia (DAD).....	50
3.2.5	Autres tests.....	51
3.3	Evaluation fonctionnelle.....	51
3.4	Evaluation thymique et comportementale .....	52
4	<i>Les examens paracliniques</i> .....	52
4.1	Examens biologiques.....	52
4.2	Examen de Neuro-Imagerie.....	53
4.2.1	Scanner cérébral ou tomodensitométrie (TDM).....	53
4.2.2	IRM encéphalique.....	54

4.2.3	Tomographie par émission de positons .....	56
4.2.4	La spectroscopie protonique.....	57
4.3	Analyse du LCR.....	57
4.4	Electroencéphalogramme .....	58
4.5	Etude génétique .....	58
4.6	Biopsie cérébrale .....	59
4.7	Examen post mortem.....	59
4.8	Les perspectives .....	59
<b>IV</b>	<b>LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX.....</b>	<b>61</b>
1	<i>Les médicaments qui ont une AMM dans le traitement de la MA.....</i>	<i>61</i>
1.1	Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase .....	62
1.1.1	Le Donépézil (Aricept®).....	64
1.1.2	Rivastigmine (Exelon®).....	65
1.1.3	La Galantamine (Reminyl®).....	66
1.2	Les antagonistes des Récepteurs NMDA.....	67
1.2.1	Ebixa® Mémantine .....	67
2	<i>Les médicaments pour lesquels le développement a été abandonné .....</i>	<i>68</i>
2.1	La propentofylline .....	68
2.2	La métrifonate .....	69
2.3	La xanoméline .....	69
3	<i>Les traitements des troubles non cognitifs associés à la démence .....</i>	<i>69</i>
3.1	Les médicaments psychotropes, neuroleptiques, antipsychotiques atypiques.....	70
3.2	Les autres médicaments psychotropes.....	71
3.2.1	Les anxiolytiques.....	71
3.2.2	Les antidépresseurs .....	71
4	<i>Les perspectives.....</i>	<i>72</i>
<b>V</b>	<b>LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT.....</b>	<b>75</b>
1	<i>C.M.R.R (centre mémoire de ressources et de recherche) .....</i>	<i>75</i>
2	<i>U.C.C (Unités Cognitivo Comportementales).....</i>	<i>75</i>
3	<i>Hôpital de jour psychogériatrique .....</i>	<i>76</i>
4	<i>Accueil de jour.....</i>	<i>77</i>
5	<i>Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) .....</i>	<i>78</i>
5.1	Pôles d'activités et de soins adaptés .....	79
5.2	Les Unités d'Hébergement Renforcées (UHR) .....	79
6	<i>Unité de Soins Longue Durée (USLD) .....</i>	<i>80</i>
7	<i>Les Unités Alzheimer en EHPAD.....</i>	<i>80</i>

<b>B. DEUXIEME PARTIE : Les thérapies par l'Art et les autres thérapies non médicamenteuses dans la prise en charge du patient Alzheimer</b> .....	<b>82</b>
<b>I INTRODUCTION</b> .....	<b>83</b>
<b>II LES INTERVENTIONS ORTHOPHONIQUES</b> .....	<b>84</b>
<b>III LES INTERVENTIONS PAR L'ART</b> .....	<b>85</b>
1 <i>La notion d'Art-thérapie au fil du temps</i> .....	85
2 <i>Les intérêts de cette discipline</i> .....	86
3 <i>Les Indications à l'Art-thérapie</i> .....	87
4 <i>Le métier d'art-thérapeute</i> .....	88
5 <i>Les médiateurs de l'Art-thérapie</i> .....	89
5.1 L'Art thérapie au travers du Théâtre.....	89
5.1.1 Origine .....	89
5.1.2 Définition .....	90
5.1.3 Intérêts du théâtre.....	91
5.1.4 Déroulement des séances.....	91
5.2 Les ateliers d'écriture .....	91
5.2.1 Définition .....	91
5.2.2 Origines.....	92
5.2.3 Organisation des séances.....	93
5.2.4 Objectifs des ateliers d'écriture .....	94
5.3 Ateliers d'expression artistique (peinture et dessin) .....	94
5.3.1 Origine .....	94
5.3.2 Déroulement de la séance .....	94
5.3.3 Les enjeux .....	95
<b>IV LES THERAPIES UTILISANT L'ART ET LES AUTRES THERAPIES QUI STIMULENT LES SENS</b> .....	<b>96</b>
1 <i>La musicothérapie</i> .....	96
1.1 Histoire de la musicothérapie .....	96
1.1.1 Utilisation de la musique à visée médicale depuis l'antiquité .....	96
1.1.2 Utilisation de la musique au XIXème et XXème siècle.....	97
1.1.3 Utilisation actuelle de la musique.....	97
1.2 Définition de la musicothérapie.....	98
1.3 Effets de la musique sur l'organisme.....	98
1.4 Les techniques en musicothérapie .....	99
1.4.1 Champ d'application .....	100
1.4.2 Organisation des séances.....	100
1.4.3 Le premier entretien .....	100
1.5 Les deux types de musicothérapie .....	101
1.5.1 La musicothérapie réceptive.....	101

1.5.2	La musicothérapie « active » .....	103
2	<i>Intervention multi-sensorielle de type Snoezelen</i> .....	103
2.1	Origine.....	104
2.2	Présentation et définition de la Méthode SNOEZELEN.....	104
2.3	Organisation de la séance .....	105
2.4	Mode d'action de la méthode Snoezelen .....	106
2.5	Objectifs et intérêt de l'approche Snoezelen chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer .....	106
3	<i>La luminothérapie</i> .....	107
3.1	Mécanisme d'action.....	107
3.2	Définition et principes de la luminothérapie.....	107
3.3	Organisation des séances de luminothérapie .....	108
4	<i>L'aromathérapie</i> .....	109
4.1	Origine.....	109
4.2	Définition .....	109
4.3	Mécanismes d'action de l'aromathérapie = quelques hypothèses.....	110
4.4	Déroulement des séances d'aromathérapie .....	111
<b>C. TROISIEME PARTIE : Intérêts des thérapies par l'Art et des autres thérapies non médicamenteuses sur l'humeur du patient : études cliniques</b> .....		<b>112</b>
<b>I INTRODUCTION</b> .....		<b>113</b>
<b>II. EFFETS DES THERAPIES NON MEDICAMENTEUSES SUR LES TROUBLES DE LA COGNITION</b> .....		<b>114</b>
1	<i>Effets des ateliers d'écriture</i> .....	114
2	<i>Effets de la thérapie par la stimulation cognitive ou « ateliers mémoire » sur les troubles cognitifs</i> .....	116
2.1	Effets d'une approche individuelle de réhabilitation cognitive sur les troubles cognitifs.....	119
3	<i>Effets de l'Art-thérapie versus prise en charge orthophonique sur les troubles de la cognition</i> .....	121
<b>II EFFETS DES THERAPIES NON MEDICAMENTEUSES SUR LES TROUBLES DE L'HUMEUR</b> .....		<b>123</b>
1	<i>Effets de l'Art-thérapie sur les troubles de l'humeur</i> .....	123
1.1	Effets des ateliers d'écriture sur l'humeur .....	123
1.2	Effets des ateliers de peinture ou de dessin sur l'humeur .....	124
2	<i>Impact des thérapies utilisant l'Art ou stimulant les sens sur l'humeur</i> .....	126
2.1	La musicothérapie .....	126
2.2	Effets d'une stimulation multisensorielle de type Snoezelen sur l'humeur .....	130
2.3	Effets de la luminothérapie sur l'humeur.....	133
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>136</b>
<b>ANNEXES</b> .....		<b>138</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		<b>155</b>
<b>ABREVIATIONS</b> .....		<b>174</b>

« *La folie n'est-elle pas la forme suprême de l'intelligence* » (Edgar Poe)

# **INTRODUCTION**

Le vieillissement de la population et l'augmentation de l'espérance de vie dans les pays occidentaux s'accompagnent de problématiques en termes de santé publique, d'enjeux politiques, économiques, sociaux et éthiques. En 2014, l'INSERM a estimé 900.000 personnes atteintes de maladie d'Alzheimer en France et selon leur estimation, ce chiffre devrait atteindre 1,3 millions en 2020. La prévalence mondiale, quant à elle, est estimée à plus de 24 millions de personnes, avec une incidence annuelle de 7,5 patients pour 1000 personnes (Reitz et coll., 2011). Le vieillissement est le premier facteur de risque des maladies neurodégénératives et parmi celles ci, la maladie d'Alzheimer arrive en tête de liste.

L'évolution insidieuse de la maladie entraîne des pertes de l'autonomie et une dépendance du patient. Dans la majorité des cas, on observe des troubles physiques, psychiques et un repli sur soi. La relation avec l'entourage devient alors très compliquée. Beaucoup d'individus se plaignent d'avoir régulièrement des pertes de la mémoire. Quand ces troubles perturbent le patient et qu'ils le gênent dans sa vie quotidienne au point de vouloir en parler au médecin alors la plainte doit être prise au sérieux et doit faire l'objet d'une série d'évaluations. La prévalence de cette maladie et son impact sur la qualité de vie des malades et de leur famille nous contraignent à une forte mobilisation. Durant ces quinze dernières années, la France s'est équipée d'un réseau très vaste de « centres mémoire » hautement spécialisés dans la détection de ces troubles. De plus, le gouvernement a établi le Nouveau Plan Alzheimer 2014-2019 dont les trois grandes priorités sont d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des malades, d'assurer leur qualité de vie et celle de leurs aidants et de développer et coordonner la recherche (Touraine et coll., 2014).

Ainsi, la recherche constitue un enjeu important, d'autant plus que les traitements actuels ne sont pas curatifs et n'empêchent pas la dégénérescence et la mort cellulaire. Plusieurs molécules sont en cours de développement. Cependant, les résultats des essais cliniques mis en œuvre se sont révélés décevants ces dernières années. Une meilleure connaissance des mécanismes de la MA permettrait de développer de nouveaux médicaments afin d'éviter son évolution. Pour cela, il semble primordial de disposer de marqueurs cliniques, biologiques et d'imagerie afin de parvenir à des diagnostics fiables pour permettre de mener des essais thérapeutiques et des travaux de recherche. C'est dans ce contexte où les traitements médicamenteux montrent leurs limites, que les thérapeutiques non médicamenteuses se révèlent d'un grand intérêt. Les essais cliniques semblent indiquer, que les traitements non médicamenteux et plus particulièrement les thérapies par l'Art pourraient aider les patients atteints de maladie d'Alzheimer à préserver leur autonomie, à rester en relation avec eux-mêmes et leur entourage et à se sentir mieux.

Cette thèse sera organisée selon trois parties. Dans la première, nous présenterons la maladie d'Alzheimer et ses traitements au travers de ses différents stades. Nous nous intéresserons aussi à la prise en charge du patient et aux traitements en cours d'essais cliniques. Puis, dans une deuxième partie, nous définirons les différentes thérapies non médicamenteuses que l'on peut utiliser chez ces patients. La troisième partie sera consacrée aux études réalisées ces dernières années pour montrer l'impact de l'Art Thérapie et des autres thérapies sur l'état psychique du patient.

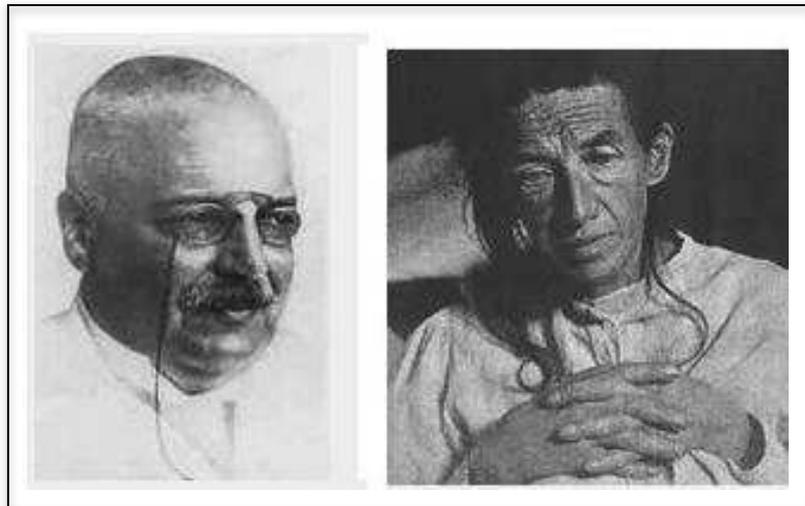
**A. PREMIERE**  
**PARTIE :**  
**PRESENTATION DE**  
**LA MALADIE**  
**D'ALZHEIMER**

# **I GENERALITES**

## **1 Découverte de la maladie**

La maladie d'Alzheimer doit son nom à un célèbre neuropsychiatre allemand, Aloïs Alzheimer né le 14 juin 1864, à Marktbreit, un petit village bavarois près de Würzburg au sud de l'Allemagne. Il a suivi de brillantes études de médecine à l'université de Würzburg en Basse-Franconie où il a obtenu son diplôme en 1887 après avoir réalisé une thèse de doctorat sur les « glandes cérumineuses ». C'est à cette occasion qu'il réalisa ses premières plaques histologiques.

En 1888, il commence sa carrière de médecin comme assistant dans un hôpital de Francfort spécialisé dans les maladies mentales et épileptiques. En 1901, Auguste DETER (communément appelée Auguste D), une femme de 51 ans est admise à l'hôpital (*Figure 1*). Elle présente une symptomatologie variée avec une dégradation progressive de ses facultés cognitives. Son mari évoque un changement important de sa femme en l'espace d'un an. Elle présente des difficultés au niveau de la mémoire et de la compréhension, des troubles de l'orientation, une aphasie, des hallucinations, une confusion mentale et une inaptitude psychosociale.



**Figure 1 : Aloïs Alzheimer (à gauche) et sa patiente Auguste D. (à droite)**

<http://neurosciencefundamentals.unsw.wikispaces.net/Deep+Brain+Stimulation+and+Alzheimer%27s+Disease>

Cette femme a beaucoup inspiré le Docteur Alzheimer dans sa description de la maladie qui portera bientôt son nom. En effet, après son décès le 8 avril 1906, Aloïs Alzheimer demanda qu'on lui envoie les rapports ainsi que le cerveau d'Auguste D qu'il examina ensuite au microscope optique. Le 4 novembre 1906, lors de la 37<sup>e</sup> Conférence des psychiatres allemands à Tübingen, Aloïs décrivit pour la première fois un type de démence, qui à l'initiative de son collègue Emil Kraepelin, devait plus tard être connu sous le nom de la maladie d'Alzheimer. En 1907, il publie un article intitulé « une maladie caractéristique du cortex cérébral ». Il y décrit cette femme comme présentant au départ des signes de jalousie envers son mari puis

des signes d'une dégradation très importante de la mémoire (Ramirez-Bermudez, 2012). Sur le plan histologique, il évoque des enchevêtrements neurofibrillaires (*Figure 2*), des plaques séniles avec de nombreux petits foyers miliaires se trouvant dans les couches supérieures déterminés par le stockage d'une matière particulière dans le cortex. Plus tardivement, dans les années 1980, le syndrome amnésique hippocampique s'impose comme le symptôme primaire et prédominant d'une clinique démentielle. Dans la même période, les plaques séniles seront rattachées à un dysfonctionnement amyloïde et les dégénérescences neurofibrillaires à une pathologie tau (Croisile et coll., 2012).



**Figure 2** : Des dégénérescences neurofibrillaires dessinées par Alois Alzheimer  
(Ramirez-Bermudez, 2012)

## **2 Définition de la Maladie**

La maladie d'Alzheimer (MA) est actuellement la principale cause de démence. C'est une affection neuro-dégénérative d'évolution progressive et irréversible qui touche la population de plus de 65 ans dans 98% des cas selon l'INSERM. Pour les 2 % restants, cette affection survient avant cet âge et concerne surtout des personnes atteintes de formes familiales héréditaires rares.

La prévalence mondiale des démences est estimée à 24 millions (Reitz et coll., 2011). Elle devrait doubler tous les 20 ans jusqu'à 2040. En France, on recense actuellement 900.000 patients atteints de cette maladie. Quant à la fréquence de la maladie, elle s'élève de 2 à 4% de la population générale pour atteindre les 15% à 80 ans. Les femmes sembleraient plus exposées à cette maladie que les hommes. Cela peut s'expliquer par les écarts d'espérance de vie.

La durée de survie des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est difficile à préciser car le début de l'affection est très souvent insidieux et les symptômes existent déjà depuis deux à trois ans quand les patients viennent consulter. Avant d'atteindre le stade démentiel, stade tardif de la maladie, auquel on pose encore trop souvent le diagnostic de démence d'Alzheimer, la maladie connaît une très longue période de latence durant laquelle on observe une augmentation progressive des symptômes cognitifs et non cognitifs.

Le patient présenterait déjà des perturbations cognitives douze ans avant le tableau neurologique de démence. Ces perturbations s'intensifieraient entre huit et neuf ans avec une augmentation de la plainte mnésique et de la symptomatologie dépressive. Cinq ans avant le stade démentiel de la maladie, les patients rencontreraient des difficultés à réaliser toutes leurs tâches de la vie courante (Amieva, 2011). La maladie d'Alzheimer connaît alors une évolution plus ou moins insidieuse au cours de laquelle les dommages neuropathologiques sont encore peu avancés. Ainsi, connaître cette phase d'évolution représente un enjeu très important à l'heure actuelle pour la recherche (Sindic et coll., 2008).

Sur le plan anatomopathologique, les lésions débutent au niveau de l'hippocampe puis s'étendent à l'ensemble du cerveau à l'origine de la démence. La maladie d'Alzheimer s'exprime par une atrophie cérébrale avec des lésions histologiques telles que les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) et les plaques séniles. Ces lésions entraînent des troubles de la mémoire à court terme, des fonctions exécutives et de l'orientation dans le temps et l'espace (Vellas et coll., 2013). L'extension de la maladie se traduit par des troubles progressifs du langage (aphasie), de l'écriture (dysorthographe), du mouvement (apraxie), du comportement et de l'humeur (anxiété, dépression, irritabilité) et du sommeil (insomnie). Dans une première partie, nous traiterons les différentes atteintes de la mémoire puisque ce sont elles qui apparaissent en premier. Puis, nous évoquerons les signes cliniques de la maladie d'Alzheimer.

## **2.1 Les troubles de la mémoire**

La mémoire est un processus qui permet d'assurer l'enregistrement d'informations nouvelles, leur stockage et leur restitution. Elle exclut les apprentissages fondamentaux tels que la marche, le langage, la connaissance et la manipulation minimale du monde qui relèvent d'aires cérébrales spécifiques. La mémoire est l'aboutissement d'une coopération entre les systèmes hiérarchisés qui agissent à différents niveaux de l'organisation cérébrale. L'acétylcholine est le neuromédiateur le plus impliqué dans les troubles de la mémoire. D'autres neuromédiateurs tels que le glutamate, la noradrénaline et la sérotonine semblent impliqués dans les processus de mémoire (Deschamps et Moulignier, 2005). On distingue trois types de mémoire : la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme.

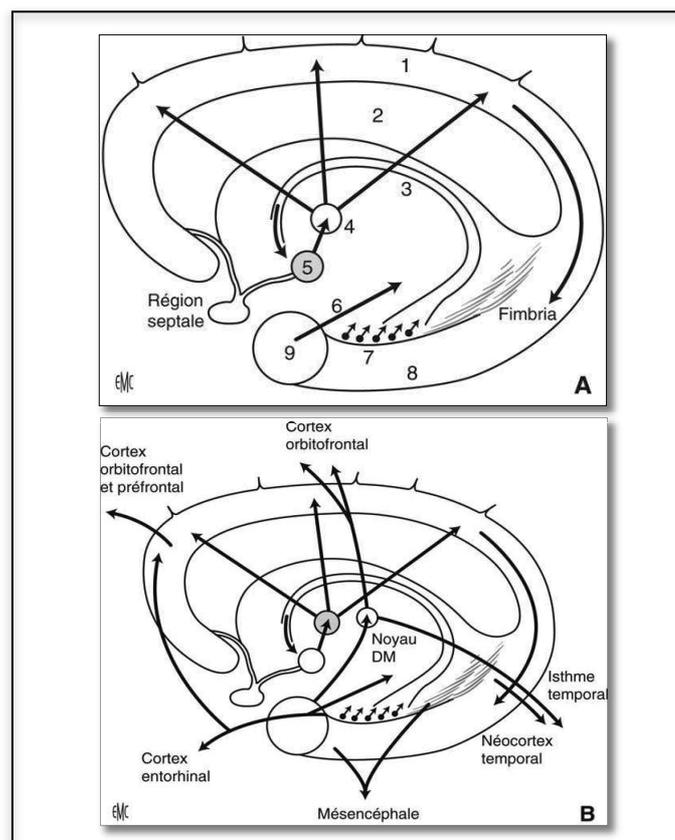
### **2.1.1 La mémoire sensorielle**

La mémoire sensorielle est une mémoire à très court terme qui permet de garder entre 200 millisecondes et trois secondes une information sensorielle grâce à la perception visuelle (dite mémoire iconique) et à la perception auditive (dite mémoire échoïque). Les organes des sens vont transmettre des informations à certaines zones du cerveau où elles seront très brièvement analysées. C'est ainsi que l'on peut se souvenir de ce que l'on a touché, vu ou encore dit. Les informations sensorielles arrivent dans les aires sensorielles primaires, puis sont traitées de façon plus poussée dans les différentes aires associatives pour

affluer dans le cortex entorhinal. Puis, ces informations se projettent dans l'hippocampe par la voie perforante pour former le circuit de Papez, responsable du renforcement mnésique des informations qui sont diffusées par les différentes régions corticales. Ainsi, ce circuit participe à la mise en mémoire des informations ; il reçoit donc des informations sensorielles ou autres mais il ne constitue pas le centre de la mémoire.

### 2.1.2 Le circuit de Papez

Le circuit de Papez (entorhino-hippocampique) a été décrit en 1937 par Papez comme un circuit reliant entre eux l'hippocampe, le corps mamillaire, le thalamus et le cortex cingulaire, bien que sa fonction mnésique n'ait pas été reconnue. Son rôle dans la mémoire a été identifié à la suite des cas chirurgicaux d'exérèse hippocampique. Le circuit de Papez est une boucle hippocampo-hippocampique passant par les piliers du trigone, le corps mamillaire, le faisceau mamillothalamique de Vicq d'Azyr, le noyau antérieur du thalamus, le gyrus cingulaire et le cingulum (*Figure 3*).



**Figure 3 Anatomie (Deschamps et Moulignier, 2005)**

**A.** Circuit de Papez. 1. Gyrus cingulaire ; 2. Corps calleux ; 3. Trigone (fornix) ; 4. Noyau antérieur du thalamus ; 5. Tubercule mamillaire ; 6. Stria terminalis ; 7. hHippocampe (corne d'Ammon) ; 8. Gyrus parahippocampique ; 9. Noyau amygdalien.

**B.** Connexions du circuit de Papez. Noyau DM : Noyau dorsomédian du thalamus

Les principales afférences de l'hippocampe, provenant du cortex limbique, sont représentées par : - les fibres perforantes issues du cortex entorhinal sur lequel projettent le néocortex, le cortex parahippocampique postérieur, le cortex prépiriforme et l'amygdale. Ces fibres rejoignent la cupule des cellules granulaires du gyrus denté dont les axones vont faire synapse avec les cellules du champ CA3 de la corne d'Ammon ; - les fibres alvaires issues du cortex cingulaire se projetant sur le subiculum ; - les fibres controlatérales provenant du septum, de l'hippocampe et du cortex entorhinal controlatéral via le trigone se projettent sur l'hippocampe à contre-courant. Ce sont des aires d'association et de transit, où la conduction vers l'hippocampe se fait à la fois dans le cortex et dans le cingulum et le plus souvent à double sens.

Les voies efférentes de l'hippocampe, quant à elles, sont de deux types : celles qui rejoignent les piliers du fornix et celles qui se dirigent vers le néocortex associatif. Le fornix, ou trigone, véhicule la grande majorité des efférences de l'hippocampe (Deschamps et Moulignier, 2005).

Ainsi, le circuit de Papez va envoyer des projections vers de multiples régions cérébrales, particulièrement le long de la boucle mamillo-thalamo-cingulaire, vers les corps mamilaires, en lien avec les mécanismes émotionnels traités par le cortex cingulaire, vers les noyaux des nerfs crâniens liés aux phénomènes neurovégétatifs, vers les noyaux de l'hypothalamus qui vont intervenir dans la régulation hormonale et vers le noyau amygdalien et ses subdivisions, en relation avec la composante émotionnelle des informations sensorielles. Ce système modulant et ses liens amygdaliens ne constituent pas, pour autant, un lieu de stockage des informations mais un lieu de passage, servant aux processus d'assimilation et de consolidation mnésiques.

### **2.1.3 La mémoire à court terme ou mémoire de travail**

En 1974, Baddeley et Hitch, tous deux diplômés en psychologie, ont introduit et défini la notion de mémoire de travail comme étant un ensemble de processus dont la fonction est de traiter et de maintenir, durant une courte durée, l'information lorsque l'on réalise des tâches cognitives diverses telles que le raisonnement ou la résolution de problèmes de la vie quotidienne ou non (Delaloye et coll., 2008).

La mémoire de travail a pour fonction de stocker passivement l'information pendant quelques dizaines de secondes (retenir un numéro de téléphone, le temps de le composer) et de la traiter (recherche d'informations en mémoire à long terme, gestion des ressources de traitement). Le calcul mental est un très bon exemple du fonctionnement de la mémoire de travail puisqu'il nécessite dans un premier temps de stocker les nombres impliqués dans le calcul et dans un deuxième temps d'appliquer les règles de calcul (Sindic et coll., 2008). Cette capacité ne concerne pas le stockage de la mémoire en soi mais la capacité à contrôler et maintenir l'attention. De nombreuses études ont montré que chez l'adulte jeune, les différences de capacité de mémoire de travail étaient à l'origine des performances individuelles dans la réalisation des tâches en lien avec la mémoire épisodique ou l'attention sélective. Un patient présentant un déficit au niveau de la mémoire de travail rencontrera de nombreuses difficultés dans la réalisation des tâches de la vie

quotidienne. En effet, il aura du mal à effectuer des calculs mentaux, à suivre des conversations réunissant plusieurs interlocuteurs (réunions de travail), à effectuer toutes les tâches qui nécessitent de retenir des informations pendant une très courte durée. Selon le modèle de la mémoire de travail de Baddelay et Hitch, la rétention temporaire et la manipulation de l'information lors de différentes activités cognitives reposent sur le fonctionnement coordonné d'un ensemble de sous-composantes telles que la boucle phonologique, le registre visuo-spatial et l'administration centrale. La boucle phonologique serait responsable du maintien de l'information verbale à partir d'un stockage de l'information sous une forme phonologique et d'un processus de répétition subvocale. Le registre quant à lui, a pour rôle, de maintenir l'information visuo-spatiale temporairement. L'administrateur central ou encore le central exécutif coordonne les opérations des sous-systèmes spécialisés et gère le passage des informations à ce niveau et au niveau de la mémoire à long terme. Il procède à la sélection stratégique des actions les plus efficaces en fonction des caractéristiques et des contraintes de la tâche en cours. Ce modèle reste aujourd'hui un modèle de référence pour les neuropsychologues.

C'est de cette manière que la mémoire de travail prend une place indispensable dans la réalisation de tâches diverses. Elle peut être évaluée par l'empan chiffré ou verbal qui correspond au nombre de chiffres, de lettres ou de mots pouvant être restitués très rapidement après leur énonciation. Chez le sujet normal, l'empan est de plus ou moins sept items et il est corrélé à l'attention alors qu'il est diminué chez le sujet Alzheimer. En effet, cette capacité augmenterait durant l'enfance pour atteindre un plafond à l'âge adulte et diminuer au cours du vieillissement. Elle serait altérée lors des états pathologiques tels que la dépression, la schizophrénie ou encore la démence (Delaloye et coll., 2008). Cette mémoire à court terme peut être mise en évidence lors de la restitution d'une liste de mots supérieure à l'empan. Les mieux restitués étant ceux qui sont présentés en dernier (Deschamps et Moulignier, 2005). Selon plusieurs études, la mémoire de travail trouverait son origine au niveau du lobe frontal, et plus précisément, au niveau de certaines régions préfrontales comme la région dorso-latérale (Vellas et coll., 2013). Cependant, Stopford et ses collaborateurs ont montré grâce à la tomographie par émission de positons (TEP) qu'il n'y avait pas de relation entre les déficits de mémoire de travail et les anomalies du lobe frontale (Stopford et coll., 2012) mais plutôt un déficit dans le composant central exécutif de la mémoire de travail et plus particulièrement dans les régions postérieures de l'hémisphère. Une fois traitées et analysées temporairement, ces informations sont effacées ou stockées par la mémoire à long terme.

#### **2.1.4 La mémoire à long terme**

Contrairement à la mémoire de travail, la mémoire à long terme permet un stockage durable et infini d'informations à l'intérieur de certaines zones du cerveau. La durée de stockage est, elle aussi potentiellement illimitée. Ainsi, des souvenirs peuvent resurgir à n'importe quel moment. Elle s'organise en différents systèmes de mémoire relativement indépendants les uns des autres. Il nous est alors possible de se souvenir que nous avons mangé une pizza la veille, que Paris est la capitale de la France ou encore que nous

savons faire de la bicyclette. Ces exemples impliquant la mémoire à long terme dépendent cependant chacun de mécanismes cognitifs et de structures cérébrales bien différentes. Comme l'ont montré plusieurs études, la mémoire à long terme n'est pas unique, et on distingue, plusieurs subdivisions. E. Tulving, psychologue expérimental et neuroscientifique de la cognition, fait une distinction entre la mémoire épisodique et la mémoire sémantique. Cohen et Squire, quant à eux, ont proposé un second type d'organisation puisqu'ils distinguent la mémoire déclarative qui implique les mémoires épisodique et sémantique, de la mémoire non déclarative ou procédurale qui serait une mémoire inconsciente et peu flexible. Cette dernière concerne les capacités ou les habilités à faire quelque chose (ex : faire du vélo ou encore jouer d'un instrument de musique). Dans une troisième approche, D. Schacter et P. Graf ont proposé de distinguer la mémoire explicite qui fait référence à l'intentionnel, de la mémoire implicite qui fait appel à la récupération non intentionnelle (Sindic et coll., 2008).

#### *2.1.4.a La mémoire épisodique*

Elle fait partie de la mémoire déclarative évoquée par Cohen et Squire en 1980. Son atteinte se déclare à un stade très précoce de la maladie et est à l'origine de la réception et du stockage des événements datés dans le temps, ainsi que leur relation spatio-temporelle. La mémoire épisodique classe ainsi les événements en sous-ensembles interconnectés, des épisodes, et les rattache à un contexte spatio-temporel précis et unique. L'encodage, le stockage et la récupération des informations sont des processus indispensables à la formation, au maintien et à la récupération des représentations des informations perçues par ce système (Ergis et Eusop-Roussel, 2008). Un repas entre amis peut conditionner un ensemble dont on retrouvera la composition détaillée : à côté de qui on était assis, avec qui, de quoi on a parlé, qui a payé le premier, ce que l'on a commandé.

Elle est subdivisée en mémoire biographique faisant référence à des souvenirs personnellement vécus, et en mémoire prospective concernant la capacité à exécuter des actions ou des interventions dans un futur très proche de l'ordre de quelques minutes ou à plus long terme dans les heures ou les jours qui viennent (Deschamps et Moulignier, 2005).

Elle conditionne ainsi notre autonomie dans les tâches de la vie courante que ce soit le fait d'aller acheter du pain, de programmer la cuisson d'un gâteau déjà réalisé plusieurs fois ou encore le fait de faire ses comptes tout seul. Lorsque l'on dit de quelqu'un qu'il a une bonne mémoire, on sous-entend qu'il a une bonne mémoire épisodique. Ainsi, on comprend que c'est la mémoire épisodique qui est altérée dans le « syndrome amnésique » (Sindic et coll., 2008). Selon Squire et Zola en 1998, la mémoire épisodique dépend de l'intégrité de la partie médiale du lobe temporal et des structures diencephaliques, faisant intervenir les lobes frontaux.

Chez les patients atteints de la MA, on retrouve en plus des déficits en mémoire de travail, des déficits en mémoire épisodique, et ce, dès les stades les plus précoces de la maladie. Ces déficits de performance reflètent des troubles spécifiques au niveau des différentes étapes de l'encodage, du stockage

et/ou de la récupération. C'est ainsi que les performances telles que l'apprentissage d'une série de mots, la restitution d'une histoire ou encore la réalisation de dessins sont altérées. Par ailleurs, ces patients présenteraient également un trouble du stockage, caractérisé par un oubli anormalement rapide de l'information acquise et une production excessive d'intrusions extra-liste (production de mots n'appartenant pas à une liste présentée antérieurement).

Les intrusions que l'on retrouve dans les déficits de la mémoire épisodique font partie intégrante de la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études ont montré que la production d'intrusions permettaient de distinguer les patients atteints de MA des sujets âgés normaux. Cependant, il n'est pas rare de retrouver ces intrusions chez les patients déprimés, dans les autres maladies neurodégénératives ou encore dans la maladie de Parkinson (Ergis et Eusop-Roussel, 2008). C'est ainsi que Rouleau et ses collaborateurs ont montré en 2001, que les patients atteints de MA, de maladie de Parkinson (MP) ou de démence fronto-temporale (DFT) présentaient un nombre considérable d'intrusions sans lien sémantique avec les mots étudiés.

Dans une récente étude de 2008, De Anna et ses collaborateurs ont montré que les informations ayant une forte dominante en mémoire sémantique provoquaient des interférences avec le rappel en mémoire épisodique chez les patients atteints de MA. Pour cela, ils ont pris un groupe de patients atteints de MA et un groupe de témoins. Ils leur ont présenté trois histoires différentes : une connue, une modifiée et une histoire inconnue. Ils se sont rendus compte que les patients atteints de MA présentaient beaucoup plus d'intrusions dans le rappel du conte modifié. Cela confirme l'idée que, même à un stade précoce de la maladie, les patients malades Alzheimer montrent un déficit de récupération qui peut être lié à une altération des fonctions exécutives.

#### *2.1.4.b La mémoire sémantique*

La mémoire sémantique, quant à elle, correspond à l'ensemble des connaissances qui ont été partagées sur le monde comme le sens des mots, la ressemblance entre un objet présenté et d'autres objets ou encore des contextes rencontrés (Schenk et coll., 2004). Contrairement à la mémoire épisodique, la mémoire sémantique n'est pas associée au rappel du contexte spatio-temporel d'acquisition et de son apprentissage et est peu sensible à l'affectivité. La mémoire sémantique peut résulter de la mémoire épisodique consolidée qui a été décontextualisée. Ainsi, certains faits historiques marquants pour lesquels on se souvient du contexte dans lequel on les a vécus (ex : effondrement du World Trade Center) relèvent de la mémoire épisodique. Puis, au fil du temps, seul le fait historique est retenu et relève de la mémoire sémantique. Ainsi, il nous est facile de se souvenir que Rome est la capitale de l'Italie mais nous sommes incapables de dire où et quand nous l'avons appris. Les connaissances sémantiques ne sont accessibles qu'après un traitement préalable par les systèmes périphériques spécifiques. Le système visuel par exemple, permet d'accéder à la reconnaissance visuelle des dessins et des personnes. S'il existe un trouble perceptif, le mot sera discernable grâce à un autre canal. Dans le cas d'un trouble sémantique, le mot sera « perdu » et il sera impossible par exemple, de définir ou de décrire ce qu'est un âne et encore moins de le dessiner ou de le montrer sur une

image. Un point de vue propose l'existence de systèmes de signification spécifique, dans lequel les informations visuelles et verbales sont stockées séparément. C'est de cette manière que les connaissances verbales sur les objets transformés prendront leur origine au niveau du lobe temporal gauche tandis que les connaissances visuelles des personnes, des professions, des objets biologiques prendront naissance au niveau du lobe temporal droit (Thomas-Antérion et Borg, 2009). Ainsi, la démence sémantique est un syndrome clinique focal, résultant de la dégénérescence des lobes temporaux et caractérisée par une perte progressive de la connaissance conceptuelle du monde (Snowden et coll., 2004).

Dans la maladie d'Alzheimer, la mémoire sémantique et plus particulièrement le langage sont impactés précocement, souvent après l'atteinte de la mémoire épisodique, ce qui fait que son atteinte représente un argument précieux dans le diagnostic (Thomas-Antérion et Borg, 2009). Ces troubles se manifestent par un discours de plus en plus vide, avec une utilisation de plus en plus fréquente de mots « passe-partout » (truc, machin...) et par un déficit de la compréhension lexicale. Pour ces patients, le fait de donner le nom d'un objet que l'on décrit verbalement peut représenter une tâche insurmontable (Sindic et coll., 2008).

#### *2.1.4.c La mémoire procédurale*

Elle concerne les capacités perceptives et motrices telles que jouer d'un instrument de musique, faire du vélo, nager... Ces gestes sont retenus grâce à leur répétition puis sont stockés dans la mémoire procédurale (à long terme). Il n'est pas nécessaire de faire un rappel conscient pour effectuer ces gestes. Elle met en jeu le cervelet qui permet la synchronisation et la coordination des mouvements, le complexe noyau-caudé-putamen qui contrôle surtout la motricité et l'initiation du mouvement ; des connexions impliquant ces régions peuvent permettre d'effectuer des tâches automatiques, des habitudes comme le fait de nager par exemple. La mémoire procédurale dépend aussi du lobe temporal et des structures d'encéphaliques (hippocampe, cortex entorhinal). Les situations dans lesquelles intervient la mémoire procédurale sont infinies. Il n'y a quasiment pas d'activité que nous pouvons réaliser sans que la mémoire procédurale y intervienne d'une façon ou d'une autre. Ce qui caractérise principalement l'apprentissage procédural est le fait qu'il s'effectue de manière progressive et qu'il s'automatise petit à petit, jusqu'à devenir compliqué à expliquer verbalement (ex : on sait faire du vélo mais on est incapable d'expliquer comment on fait). Ce qui différencie la mémoire procédurale des deux autres systèmes de mémoire à long terme est qu'il s'agit d'un système basé sur l'action alors que la mémoire sémantique et la mémoire épisodique peuvent être rapportées sous une forme propositionnelle (Sindic et coll., 2008). La mémoire procédurale est peu sensible aux dégradations de la maladie. Ainsi, il est fréquent de voir des patients continuer à prendre leur voiture, parfois jusqu'à un stade avancé de la maladie.

## 2.2 Les troubles des fonctions exécutives

Les fonctions exécutives permettent à l'individu de s'adapter rapidement et efficacement aux situations nouvelles mais aussi de planifier, d'organiser un emploi du temps. Dans la MA, ces fonctions sont atteintes de la même façon que la mémoire sémantique et la mémoire épisodique. Le retentissement de ces altérations est très important sur les activités de la vie quotidienne et l'anosognosie qui en découle peut compromettre les tentatives de prise en charge (Vellas et coll., 2013). En effet, ces troubles peuvent conduire à des difficultés d'adaptation sociale, professionnelles et fonctionnelles importantes. Ils sont retrouvés dans la plupart des syndromes démentiels mais sont également caractéristiques du vieillissement normal. Toutefois, ils se retrouvent de façon plus marquée dans les démences dites « frontales » où ils composent avec les troubles du comportement pour former les deux principaux symptômes du diagnostic (Vanderheyden et coll., 2009). Ils dépendent de l'intégrité du lobe frontal mais aussi de toutes les structures sous-corticales qui y sont liées. Les tests évaluent les capacités d'enchaîner des séquences motrices, comme le fait de placer sa main dans trois positions successives : poing fermé, à plat et sur la tranche par exemple. Les capacités d'alternance de stratégies sont évaluées en demandant au patient de poursuivre le dessin d'une frise, dans laquelle alternent des formes pointues et carrées. Les patients qui présentent des persévérations se révèlent incapables d'alterner les deux formes. D'autres épreuves évaluent les capacités de résolution de problèmes, de conceptualisation et de planification d'activité. On peut aussi demander aux patients d'interpréter certains proverbes (« Pierre qui roule n'amasse pas mousse ») (Leuba et coll., 2011).

En 1994, Lezak et ses collaborateurs ont décrit quatre classes de fonctions exécutives (volition, planification, mise en œuvre du plan et contrôle de l'efficacité des actes) qui peuvent être évaluées à l'aide du Tinker Toy Test notamment sur les patients atteints de lésions impliquant le lobe frontal. Grâce à une étude réalisée sur 15 patients ayant un MMSE < 24, l'épreuve modifiée du Tinker Toy Test a permis de confirmer la présence d'une diminution des fonctions exécutives chez les patients atteints d'une forme légère de MA comparativement à des personnes saines (Allain et coll., 2009). Les effets du vieillissement sur le déclin des fonctions exécutives sont assez précoces, progressifs et ils s'accroissent dans les dernières années de la vie (Etienne et coll., 2008). Une fois l'examen neuropsychologique effectué, la synthèse de l'examen permet, dans le cas d'un syndrome démentiel, d'orienter le diagnostic. Une atteinte de la mémoire épisodique, des difficultés d'apprentissage, une désorientation temporo-spatiale, une aphasie fluente avec des troubles de la dénomination et de la compréhension, des troubles du calcul, ainsi qu'une réduction des capacités d'abstraction et de jugement orienteront vers le diagnostic d'une maladie d'Alzheimer. Une atteinte praxique (ex : difficultés pour s'habiller ou pour utiliser les couverts) et gnosique (ex : incapacité à reconnaître des visages, des objets) peut également compléter le tableau clinique. A un stade avancé de la maladie, les troubles moteurs et la difficulté à marcher contribuent fortement au déclin fonctionnel. Trois ans après le diagnostic, on estime que 50% des patients atteints de MA ont des difficultés à la marche. De plus, 30 à 60% de ces patients présentent des symptômes extrapyramidaux tels que la bradykinésie ou encore une démarche anormale et parkinsonienne (Feldman, 2006).

## **2.3 Autres troubles cognitifs et non cognitifs**

### **2.3.1 L'Attention**

L'attention est un mécanisme important dans le fonctionnement mental d'un individu. Il s'agit de la capacité de sélectionner un événement (ou une pensée) et de le maintenir dans la conscience. L'évaluation se fait à l'aide de l'empan durant lequel le patient doit répéter une série de chiffres que l'on fait entendre à raison de un par seconde. La limite inférieure est de 5 chiffres et beaucoup de personnes sont susceptibles d'en répéter 7 ou 8. Les patients souffrant d'une démence de la MA semblent présenter précocement une réduction des performances attentionnelles, en particulier en condition de test en double tâche .

### **2.3.2 L'Aphasie**

Les troubles du langage retrouvés dans les démences vont du simple mot « sur le bout de la langue » au mutisme complet. Ils s'observent majoritairement dans la maladie d'Alzheimer. A un stade initial de la maladie, le patient rencontre quelques difficultés pour trouver ses mots. Ce « manque » de mot se retrouve dans la conversation par des périphrases (ex. : « la machine pour se déplacer quand on va aux courses » pour exprimer le mot « voiture ») et par l'énonciation d'un terme par un autre qui lui est proche (dire « regarde le truc » ou le « plat » pour demander une assiette). Plus on avance dans la maladie, plus on évolue vers l'aphasie. Le stock de mots de vocabulaire s'appauvrit de plus en plus, la structuration des phrases et la compréhension du sujet peuvent être tellement atteintes que cela devient très compliqué voire impossible de communiquer avec la personne. Cependant, l'évolution diffère selon les patients. Chez certains, les troubles du langage peuvent se limiter longtemps au seul manque du mot (Vanderheyden et coll., 2009).

### **2.3.3 L'Apraxie**

Les apraxies désignent des perturbations dans la réalisation de gestes dont l'origine n'est pas motrice (musculaire) mais qui sont dues à une atteinte cérébrale. Ces troubles peuvent porter sur la production d'un mouvement (le fait de réaliser des mouvements de façon incomplète ou incorrecte) ou sur l'aspect conceptuel qui s'y apporte (le fait d'utiliser un couteau à la place d'une fourchette pour manger de la salade).

Les premiers signes sont observés lorsque l'on demande au patient de reproduire un dessin en trois dimensions : on parlera alors d'apraxie visuo-constructive (Vanderheyden et coll., 2009). Mais il en existe d'autres. Ainsi, on définit trois types d'apraxies : 1) les apraxies idéomotrices qui résident dans l'incapacité à exécuter des gestes tels que le fait de se laver les dents sans brosse à dents ou de faire le signe de croix par exemple ; 2) les apraxies idéatoires qui résultent de l'incapacité à réaliser un enchaînement de gestes, comme de mettre une lettre dans une enveloppe par exemple et 3) les apraxies réflexives qui consistent en

l'incapacité du sujet à reproduire un geste bi manuel effectué par son examinateur. Le patient peut également présenter des difficultés pour s'habiller seul. Dans ce cas, on parle d'apraxie d'habillage. (Avet, 2008). Les apraxies sont fréquentes dans la MA mais leur apparition et le moyen dont elles vont s'exprimer varient d'un individu à l'autre. Au début de la maladie, elles sont extrêmement rares puis elles évoluent en même temps que les symptômes.

#### **2.3.4 Les troubles gnosiques**

La gnosie est la faculté permettant de reconnaître la forme d'un objet en le touchant seulement. Ainsi, elle fait appel à l'un des sens (toucher, vue). L'exploration des gnosies nécessite de tenir compte des éventuels troubles du langage. En effet, si l'on présente un objet au patient, en le plaçant dans sa main hors de son champ de vision, même si ses fonctions gnosiques sont normales, et qu'il a des troubles du langage, il sera alors très difficile pour lui de le citer (Lechowski et coll., 2004).

#### **2.3.5 Le syndrome dysexécutif**

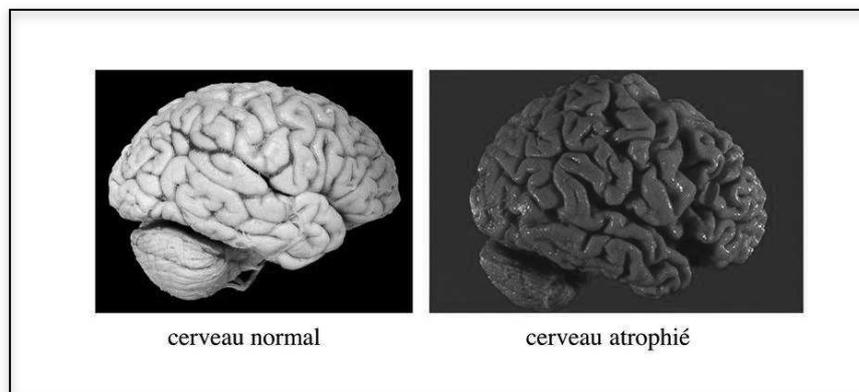
Les fonctions exécutives se définissent comme par exemple la capacité à résoudre des calculs mentaux, à remplir sa feuille d'imposition ou encore le fait de planifier un rendez vous en corrélation avec son emploi du temps. Ainsi, un syndrome dysexécutif pourra par exemple se traduire par des difficultés sévères pour s'habiller ou mettre les couverts sur la table. On retrouve également dans ces troubles, la volition qui n'est autre que la motivation et l'initiative pour réaliser une tâche. Ces troubles sont souvent négligés et méconnus alors qu'ils méritent une attention particulière lors de l'évaluation des troubles des fonctions supérieures (Lechowski et coll., 2004) .

#### **2.3.6 L'Apathie**

Le comportement peut sembler normal lors des premiers examens. Le sujet est « socialement acceptable » et coopère à l'examen. Le signe le plus rapporté par l'entourage du patient est certainement l'apathie. En effet, le patient a tendance à être moins actif que dans le passé, à prendre moins d'initiatives et à se laisser guider par les autres. L'apathie est classique à un stade avancé de la maladie d'Alzheimer. Le malade n'est pas réellement conscient de ses troubles même s'il les évoque à l'occasion. Il se plaint peu de sa mémoire et essaye de se trouver des excuses et des explications. Il a tendance à minimiser ses déficits alors qu'ils sont largement perçus par l'entourage. Il lui arrive de temps en temps de déplorer son état mais il n'en mesure pas la gravité (Sindic et coll., 2008).

## 2.4 Anatomopathologie de la MA

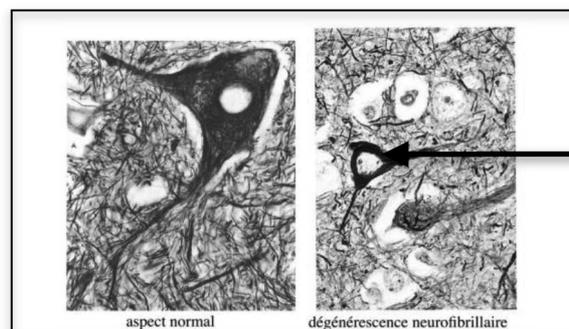
La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, caractérisée par la présence, dans le cortex cérébral, de lésions neuropathologiques particulières : des dépôts amyloïdes liés à l'accumulation du peptide  $\beta$ -amyloïde 42 ( $A\beta$ -42) et des dégénérescences neurofibrillaires neuronales liées à une hyperphosphorylation de la protéine Tau (Barbato et coll., 2005). Les mutations qui intéressent les gènes impliqués dans le métabolisme du peptide  $A\beta$  sont à l'origine de cas familiaux de maladie d'Alzheimer, alors que celles qui portent sur le gène de la protéine Tau entraînent des démences fronto-temporales (Duyckaerts et coll., 2009). Barbato et ses collaborateurs ont montré en 2005, in vivo et in vitro, que Tau était capable d'interagir avec le précurseur du peptide amyloïde (PPA) et que des agrégats  $A\beta$ -42 étaient capables de promouvoir son agrégation in vitro de façon dose-dépendante.



**Figure 4 : Coupe d'un cerveau normal et coupe d'un cerveau de patient atteint de maladie d'Alzheimer** (Observation de l'élargissement des sillons corticaux, signe d'atrophie chez le malade)

*D'après <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-nerveux--cours-n-1--2009->*

### 2.4.1 La dégénérescence neurofibrillaire



**Figure 5 : Comparaison des neurones sur un cerveau normal et sur un cerveau de patient atteint de maladie d'Alzheimer**

*D'après <http://histoblog.viabloga.com/texts/le-tissu-nerveux--cours-n-1--2009->*

En 1903, Max Bielschowsky, pense mettre en évidence les « neurofibrilles » à partir de la nouvelle imprégnation argentique qu'il vient de décrire. En 1907, lors de l'exploration, par la même technique argentique, des prélèvements effectués sur Auguste D, Aloïs Alzheimer observe une accumulation pathologique de matériel fibrillaire dans le corps cellulaire des neurones. Il va lui donner le nom de dégénérescence « neurofibrillaire » (DNF) (Figure 5) puisque la méthode de Bielschowsky était censée révéler les neurofibrilles. Il s'agissait là d'une erreur, puisque les DNF ne sont pas faites de neurofilaments (la protéine des neurofibrilles) mais d'une autre protéine du cytosquelette, la protéine tau (Duyckaerts et coll., 2009).

La protéine Tau appartient à la famille des protéines qui s'associent aux microtubules. On la retrouve principalement dans les neurones où elle joue un rôle dans la polymérisation et la dépolymérisation des microtubules, dans le transport axonal et dans la fonction synaptique. Elle existe normalement sous six isoformes liées à un épissage alternatif des exons 2, 3 et 10 d'un transcrite primaire que l'on retrouve sur un des gènes du chromosome 17. L'expression des protéines tau est régulée au cours du développement. Il existe trois isoformes à trois domaines de liaison aux microtubules et trois isoformes à quatre domaines de liaison. L'interaction avec les microtubules est beaucoup plus forte pour les formes à quatre domaines, ce qui leur confère une meilleure stabilité. Les protéines tau régulent également leur stabilité avec les microtubules en fonction de leur état de phosphorylation. La phosphorylation est alors la principale modification post-traductionnelle des protéines tau, de part et d'autre des domaines de liaison aux microtubules, notamment au niveau des extrémités carboxyles. Les protéines tau sont phosphorylées par un nombre important de kinases (ex : proline-directed protein kinase, glycogen synthase kinase 3, phosphorylase K, protéine kinase A, etc.). Il existe un équilibre entre la phosphorylation et la déphosphorylation qui est réalisée par les phosphatases 1, 2A et 2B. Ainsi, une augmentation de l'activité de kinase ou une diminution de l'activité phosphatase peut conduire à une hyperphosphorylation de tau dans la MA. Cet excès de phosphorylation semble résulter d'un déséquilibre entre kinases et phosphatases au cours de la MA et empêche la protéine tau d'exercer son rôle de polymérisation et de stabilisation des microtubules du cytosquelette neuronal. Le peptide A $\beta$ -42 (oligomères solubles) récapité par le neurone pourrait induire ce déséquilibre (stress oxydatif, excitotoxicité, inflammation). En quantité excessive, la protéine tau hyperphosphorylée perturbe le fonctionnement des neurones et entraîne leur destruction. Aussi, la quantité de formes anormalement clivées de la protéine tau est proportionnelle à l'atteinte des capacités cognitives chez les patients, ce qui ferait de la protéine tau tronquée un bon prédicteur des déficits cognitifs observés dans la MA. De plus, dans la MA, on observe des conglomerats de filaments pathologiques constitués d'une forme hyperphosphorylée de la protéine tau qui prend alors l'aspect de paires de filaments sous forme hélicoïdale ou PHF (paired helical filaments) de 20nm de diamètre. Cependant l'agrégation des protéines tau en PHF reste encore mystérieuse. Il semblerait que l'ubiquitinylation et la glycation des protéines favorisent cette agrégation. D'autres co-facteurs tels que l'apolipoprotéine E, les glycosaminoglycanes et autres polyanions semblent aussi jouer un rôle dans la formation de conglomerats (Buée et Delacourte, 2002). C'est ce qu'on appelle alors la « dégénérescence neurofibrillaire ». Celle-ci n'est pas répartie au hasard, mais suit les voies de connexions intracorticales, en passant de la formation hippocampique (cortex entorhinal, parahippocampique puis zone CA1

hippocampique) vers le cortex temporal supérieur et fronto-pariétal, puis vers les aires corticales associatives et, dans les cas les plus sévères, vers les régions primaires motrices et sensitives (Dietemann, 2012).

La DNF est très typique de la MA mais non spécifique. Les agrégats interneuronaux de protéines tau sont également associés à d'autres démences (démences fronto-temporales, maladie de Pick) mais aussi à la trisomie 21 (Duyckaerts et coll., 2009). A l'heure actuelle, nous ne savons toujours pas si l'hyperphosphorylation de tau est la cause ou la conséquence de la démence (Govaerts et coll., 2007).

Au début de la maladie, il n'est pas possible de détecter ces filaments pathologiques. Néanmoins, il est possible d'observer grâce à des méthodes d'immunocytochimie, la présence excessive d'une protéine tau anormalement phosphorylée. A un stade un peu plus avancé, on remarque la présence de filaments au niveau du cytoplasme neuronal empêchant de manière progressive toute fonction cellulaire. C'est au stade très avancé de la maladie, que la membrane neuronale apparaît rompue. Cependant, l'insolubilité des filaments pathologiques leur permet d'apparaître un certain temps sous la forme de neurones fantômes. Leurs débris sont alors retrouvés dans les plaques séniles.

Ainsi, même si elle semble directement impliquée dans les symptômes de la démence d'Alzheimer, la pathologie tau n'est pas suffisante pour expliquer l'apparition de la maladie.

#### **2.4.2 Les plaques séniles**

Contrairement à la dégénérescence neurofibrillaire, les plaques séniles constituent des lésions extraneuronales qui vont se localiser au niveau du parenchyme intercellulaire. Ce sont des lésions composites avec au centre des dépôts extracellulaires de substance amyloïde constitués de peptides A $\beta$  (El Kadmiri et coll., 2013) entourés en périphérie d'axones atrophiés, de microglie activée, d'astrocytes réactifs et de radicaux libres (Govaerts et coll., 2007).

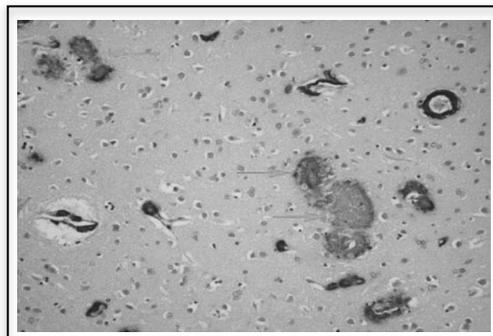
Identifiées à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, la première observation est attribuée à Bloch et Marinesco en 1892. La première description est faite en 1907 par Oskar Fisher, qui leur attribue le nom de nécrose miliare. En effet, il pensait que le cœur des plaques séniles, homogène et acellulaire, d'un diamètre de quelques dizaines de micromètres était constitué par une zone de tissu mortifié. Par la suite, il a été révélé que le cœur de ces plaques était en réalité un dépôt de « substance amyloïde ». Il s'agit d'une molécule normalement présente dans l'organisme mais anormalement accumulée dans le cerveau des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Kang, Masters, Beyreuther et leurs collaborateurs ont montré, en 1987, que le peptide A $\beta$  était issu de deux clivages enzymatiques successifs liés à une protéine précurseur (APP pour Amyloid Protein Precursor) dont le gène se trouve sur le chromosome 21.

Le peptide A $\beta$  est un polypeptide de 39 à 43 acides aminés. Il existe une forme A $\beta$  à 40 AA et une autre à 42 AA. La forme A $\beta$ -40 est normalement présente et est éliminée plus rapidement que la forme A $\beta$ -42 qui est moins soluble et qui se dépose plus que la forme A $\beta$ -40. Le peptide A $\beta$ -42 favorise la production d'oligomères qui vont s'assembler en fibrilles puis en fibrilles insolubles à l'origine des dépôts ou plaques

séniles (Leuba et coll., 2011). Ces plaques amyloïdes fibrillaires sont constamment accompagnées d'amas « pré-amyloïdes » diffus formés d'un dépôt granuleux A $\beta$ -immunoréactif qui n'est pas (ou peu) associé à des prolongements neuritiques (preuve de la mort cellulaire) ou à des cellules gliales activées. L'accumulation de ces oligomères, pas nécessairement sous forme de plaques, serait à l'origine, de la cascade amyloïde que nous évoquerons plus tard (Leuba et coll., 2011). Les enzymes responsables de ces clivages  $\beta$  et  $\gamma$  ont été identifiées : BACE 1 (Edbauer et coll., 2003) est la  $\beta$ -sécrétase principale. La  $\gamma$ -sécrétase est constituée d'un complexe enzymatique de 4 protéines : préséniline 1 ou 2, pen2, nicastrine et APH1 (Vassar et coll., 1999). Certaines mutations des présénilines 1 et 2 augmentent le rapport A $\beta$ -42/A $\beta$ -40 et sont responsables de formes familiales de MA. Bien que la formation du peptide A $\beta$  ne soit pas nécessairement pathologique, l'APP est principalement métabolisée par l' $\alpha$ -sécrétase (Govaerts et coll., 2007).

Il existe différents types de plaques séniles que l'on peut identifier séparément ou simultanément selon les cas et les régions. La plaque primitive dite immature est essentiellement constituée de dépôts de protéine amyloïde  $\beta$ , sous une forme partiellement soluble ou sous la forme d'amas diffus localisés de façon préférentielle sous la pie-mère le long des capillaires et dans le parenchyme cérébral. Les plaques séniles matures ou neuritiques quant à elles, sont constituées d'un ensemble de protéines dont la protéine amyloïde  $\beta$  sous forme de fibrilles de 5 à 10 nanomètres et d'une couronne de neurites (axones et dendrites) dégénérés, ainsi que des macrophages et des cellules gliales. Un troisième type de plaque sénile existe, ce sont les plaques dites compactes qui contiennent un seul centre amyloïde compact. Tous les débris ont été éliminés par les macrophages.

Au premier stade de la maladie d'Alzheimer, les plaques séniles sont en faible proportion et sont localisées dans les parties basales du néocortex, surtout fronto-temporales et pariétales. Dans un stade un peu plus avancé de la maladie, on les retrouve en plus forte quantité quasiment dans toutes les aires associatives corticales alors que l'hippocampe, quant à lui, n'est que partiellement atteint. C'est à un stade très avancé de la maladie, que le cortex cérébral est entièrement touché. On observe également un dépôt de plaques séniles dans de nombreuses régions sous corticales alors que ces régions sont généralement épargnées lors du vieillissement normal (Leuba et coll., 2011).



**Figure 6 : Dépôts de plaques amyloïde - Le peptide est coloré en brun. De nombreux dépôts dans le tissu nerveux (plaques séniles) identifiés par une flèche verte**

*D'après <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/les-palques>*

### 2.4.3 Tauopathie ou amyloïdopathie $\beta$ ?

Comme nous l'avons évoqué précédemment, l'accumulation de la protéine tau hyperphosphorylée n'est pas spécifique de la MA et n'est pas caractéristique d'un état pathologique. Même si elle paraît impliquée dans les symptômes de la démence d'Alzheimer, la pathologie tau n'est pas suffisante pour expliquer l'apparition de la maladie. Par ailleurs, les effets neurotoxiques liés aux dépôts du peptide A $\beta$  ne peuvent pas, non plus, expliquer ce phénomène de neurodégénérescence. Les dépôts du peptide A $\beta$  pourraient être des marqueurs de la présence d'oligomères A $\beta$ -42 solubles et toxiques qui pour une part se déposeraient et l'accumulation de la protéine tau hyperphosphorylée serait une conséquence de la toxicité cellulaire de A $\beta$ -42, conduisant à la mort cellulaire et aux DNF. Ainsi, selon l'hypothèse la plus vraisemblable, ce serait l'interaction redondante de ces deux types d'accumulation qui aboutirait à la perte neuronale et aux connexions cérébrales et, dès lors, à la démence.

Un clivage augmenté de l'APP par la  $\beta$ -sécrétase ou par la  $\gamma$ -sécrétase, au détriment de l'action de l' $\alpha$ -sécrétase, augmente la production du fragment A $\beta$ -42 qui s'accumule dans le milieu extracellulaire à proximité des cellules nerveuses. Le fragment A $\beta$ -42 s'agrège alors en amas diffus puis en plaques amyloïdes, caractéristiques de la maladie pour former des dépôts à l'origine d'une libération de caspases, des protéases à cystéine à l'origine de phénomènes inflammatoires, d'apoptose et de nécrose (Leuba et coll., 2011).

L'activation excessive des kinases induit l'hyperphosphorylation de tau. L'agrégation des protéines tau entraîne un dysfonctionnement du transport axoplasmique et dendritique, nécessaire à la survie neuronale. La dégénérescence neurofibrillaire se répand, ensuite, à d'autres régions cérébrales, de part et d'autre, comme une réaction en chaîne, en suivant le chemin des connexions neuronales, ce qui justifie la distribution anatomique progressive du processus dégénératif.

## 2.5 Les différents stades de la maladie

La maladie d'Alzheimer débute souvent de manière insidieuse, puis évolue avant d'atteindre le stade démentiel dit stade de maladie d'Alzheimer. On observe une montée en puissance progressive des troubles cognitifs et non cognitifs. Il existerait des altérations subtiles de la mémoire douze ans avant la démence qui s'intensifieraient entre huit et neuf ans s'accompagnant de plaintes dépressives. Cinq ans avant la démence, les sujets rencontrent déjà des difficultés pour réaliser de façon autonome toutes leurs activités quotidiennes (Amieva, 2011).

De nombreuses études réalisées ces dernières années ont évoqué la diminution des performances cognitives bien avant que la maladie ne soit au stade de la démence (Elias et coll., 2000; Jacobs et coll., 1995; Tierney et coll., 2005). C'est ainsi que l'étude PAQUID a montré que la maladie d'Alzheimer évoluait selon une période dite « prodromale » ou encore « pré-démentielle » avant qu'elle n'atteigne le stade qui

caractérise la démence. Cette étude épidémiologique et prospective a commencé en 1988 dans les départements de Gironde et de Dordogne sur un échantillon de 3777 personnes âgées de 65 ans et plus. Ces personnes ont été tirées au sort à partir des listes électorales. Après leur accord, elles ont été suivies à leur domicile par des psychologues et ont été évaluées à partir des échelles médicales, comportementales et cognitives. Ce schéma d'étude prospectif a permis de suivre ces patients de façons répétées pendant plusieurs années et a permis de décrire un déclin cognitif précédant le diagnostic de maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, il a été distingué du déclin lié au processus du vieillissement normal (Alpérovitch et coll., 2002).

Il existe plusieurs stades évolutifs de la maladie. A chaque stade, il correspond des critères diagnostiques permettant de situer le patient. Le premier stade fait référence à un fonctionnement normal des facultés intellectuelles. Les stades 2 et 3 correspondent à un affaiblissement intellectuel très léger ou léger et sont dits stades pré-démenciels (ou prodromal ou *mild cognitive impairment* MCI). Plus les stades augmentent, plus l'affaiblissement intellectuel s'intensifie jusqu'à être très grave pour le stade 7. On parle alors de démence avancée (Duzan et Fouassier, 2011).

Dans une première partie nous traiterons les troubles cognitifs légers ou MCI puis dans une deuxième, la démence d'Alzheimer.

### **2.5.1 Mild Cognitive Impairment (MCI) : trouble cognitif léger ou MA prodromale**

Historiquement, cette conception de plainte subjective liée à la perte cognitive a été proposée par Levy et une association internationale de psychogériatrie (Levy, 1994). En 1999, des chercheurs définissent le MCI comme l'association d'une plainte mnésique corroborée par l'entourage et d'une altération objective de la mémoire, alors même que le fonctionnement cognitif général reste normal, que les activités de la vie quotidienne sont intactes et qu'il n'y a pas de syndrome démentiel (Dionet et coll., 2009). Actuellement, le terme le plus répandu pour caractériser ces plaintes est Mild Cognitive Impairment.

Le MCI est une entité clinique qui caractérise les sujets âgés ayant des troubles de la mémoire à court ou à long terme et sans incapacité fonctionnelle quotidienne importante. Il faut que les troubles de la mémoire soient apparus progressivement et qu'ils soient présents depuis au moins six mois (Chertkow et coll., 2007).

On distingue plusieurs critères de base du syndrome clinique et cognitif : un déclin de la mémoire reconnu par le patient lui-même et affirmé par un de ses proches avec l'apparition de difficultés ou d'inquiétudes concernant un changement cognitif par rapport à autrefois, l'affirmation de ce déficit par des tests cognitifs surtout si la performance est inférieure à 1,5 de déviation standard par rapport aux sujets de même âge et de même niveau socioculturel, l'absence d'autres troubles cognitifs significatifs (scores d'évaluation globale pas assez bas pour poser un diagnostic de démence) bien qu'il ne soit pas rare de voir apparaître des troubles du langage, des fonctions exécutives, de l'attention et du secteur visuo-spatial, une préservation relative des activités de la vie quotidienne et de l'indépendance, et une gêne fonctionnelle légère

pour les tâches difficiles (Croisile et coll., 2012 ; Chertkow et coll., 2007). Ces informations peuvent être déclarées par le patient lui-même ou par son entourage. Par ailleurs, en dépit d'une autonomie conservée, on note une certaine lenteur dans la réalisation des tâches quotidiennes complexes. Cependant, ces critères ne sont pas suffisants pour prédire une évolution spécifique. Certains sujets vont s'améliorer, d'autres n'évolueront pas et d'autres déclareront une démence de type Alzheimer (Pérès et coll., 2006).

Afin d'être certain que le MCI a pour origine une MA, il est nécessaire d'exclure les étiologies potentielles telles que des lésions vasculaires, d'autres pathologies neurogénératives, une dépression, la prise d'alcool, un traumatisme crânien, la prise de certaines classes de médicaments, de confirmer un déclin progressif, de prendre en compte un risque génétique spécifique (Chertkow et coll., 2007 ; Sindic et coll., 2008). Il est nécessaire également de connaître les capacités antérieures du patient afin de pouvoir identifier un déclin récent. Ainsi, la répétition des tests neuropsychologiques peut s'avérer nécessaire pour observer un déclin. Les facteurs culturels, éducatifs, et de l'attention (par exemple, une altération à la suite d'un stress, de l'anxiété ou de la dépression) peuvent avoir une incidence sur l'évaluation de ces tests. Les auteurs observent que les MCI ont généralement des scores diminués de 1 à 1,5 par rapport à des groupes de personnes du même âge et de même niveau socioculturel. Il est considéré que les MCI qui évoluent vers une MA ont une perturbation au niveau de la mémoire épisodique. Ainsi, la capacité à apprendre et à conserver les informations nouvelles est diminuée. Différents tests de mémoire permettant d'identifier ce déclin seront traités dans une prochaine partie. Une évaluation cognitive au moyen de tests neuropsychologiques répétés pourra permettre de repérer l'installation d'un déclin progressif, renforçant l'hypothèse d'un MCI dû à la MA. A cet effet, des présentations visuelles (atrophie corticale postérieure) ou du langage (aphasie progressive) peuvent rentrer dans le cadre du MCI dû à la MA (Leuba et coll., 2011).

La neuropathologie du MCI est caractérisée par la dégénérescence neurofibrillaire, généralement dans l'hippocampe et le cortex entorhinal. Quand la maladie d'Alzheimer s'ensuit, cela implique que la pathologie s'est propagée au niveau du cortex temporal latéral. Les plaques séniles apparaissent plus tardivement. Actuellement, l'intérêt repose en grande partie sur le fait que les patients classés comme MCI ont un fort taux de conversion vers une démence, en particulier celle d'Alzheimer. Dans la plupart des études cliniques de MCI, environ 75% des personnes répondant aux critères de ce diagnostic déclarent la MA dans les 5 ans, soit un rythme de 15% par an. Une étude clinique réalisée en 2005 a montré que les personnes qui décédaient avec un MCI étaient des intermédiaires entre les sujets normaux et les sujets atteints de la MA, que se soit en terme de plaques et d'enchevêtrements, mais aussi en terme d'infarctus cérébraux et de pathologies à corps de Lewy. Cela souligne la non-spécificité des MCI en terme d'étiologies de démence (Bennett et coll., 2005).

Les MCI sont classées en 2 sous types ; amnésiques et non amnésiques (Petersen, 2011). Dans le *MCI amnésique*, on observe une altération isolée et importante de la mémoire sans aucune autre altération des capacités cognitives (fonctions exécutives, praxies, gnosies, langage, capacités visuo-spatiales), ni répercussion fonctionnelle significative. Ce type de MCI est de plus en plus considéré comme un stade prodromal d'une démence d'Alzheimer. Le taux annuel de conversion de MCI amnésique en démence se situe aux environs de 12-15% avec des extrêmes allant de 6 à 25% selon les études. Le MCI non amnésique,

quant à lui, est caractérisé par la présence de déficits cognitifs non mnésiques, soit isolés, soit multiples. Ce type de MCI est moins fréquent que le type amnésique et semble plutôt associé à un risque, lorsqu'il évolue, de développer d'autres types de démences que la maladie d'Alzheimer.

### 2.5.2 Démence d'Alzheimer

Fréquemment, on observe que les concepts de démence et de maladie d'Alzheimer sont confondus. La démence ne constitue qu'un syndrome clinique qui se définit par l'installation progressive d'une altération cognitive comprenant un déficit de la mémoire épisodique (mémoire des faits) et au moins un déficit dans un autre domaine cognitif comme le langage, les praxies gestuelles, les fonctions visuo-spatiales, les gnosies ou les capacités de jugement. Ces déficits cognitifs d'origines multiples principalement neurodégénératives, vasculaires, infectieuses, tumorales, doivent avoir des répercussions sur l'autonomie professionnelle ou sociale du patient pour être définis comme syndromes démentiels (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux dit DSM-IV-TR).

Les patients qui sont atteints de MA présentent des troubles de la mémoire qui sont évocateurs d'un dysfonctionnement des structures temporales internes où l'on retrouve les premières dégénérescences neurofibrillaires. Ce déficit mnésique se caractérise par un trouble de la consolidation des souvenirs avec d'une part, des troubles de l'encodage lors de l'enregistrement des informations et d'autre part, des troubles de la récupération de l'information par défaut de stratégie (rôle du lobe frontal). Différents tests de diagnostic existent afin de préciser le degré de déficit mnésique dont les patients sont atteints. Dans la majorité des cas, le patient présente un déficit de type « temporel interne » qui se caractérise par un effondrement du rappel spontané et une inefficacité relative de l'indiciage sémantique. On remarque également des intrusions, c'est à dire des réponses qui ne font pas partie de la liste des mots appris, une aphasie, une apraxie générale, des agnosies visuelles, une altération des fonctions exécutives, des troubles attentionnels et comportementaux qui varient au cours de l'évolution de la maladie (Fortin et Krolak-Salmon, 2010). Plusieurs critères ont été retenus puis revus pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

#### 2.5.2.a Selon le DSM-IV

Selon le DSM-IV, le terme « démence » est utilisé lorsque l'on évoque des troubles de la mémoire et de l'idéation, suffisamment importants pour retentir sur la vie quotidienne, associé à un autre trouble des fonctions cognitives (langage, praxies, gnosies, etc.) et qui dure depuis au moins 6 mois. Il n'implique pas que le patient ait des troubles du comportement (même s'ils peuvent accompagner, voire précéder, les troubles cognitifs) et n'a pas de connotation péjorative. Il signifie que les troubles de la mémoire ont un retentissement dans la vie quotidienne du patient et qu'il faut que ce dernier soit aidé ou supervisé, pour les activités les plus complexes (HAS, 2008). **L'Annexe 1** présente les différents critères du DSM-IV.

### 2.5.2.b *Selon les critères NINCDS/ADRDA*

Jusqu'à récemment, les critères retenus pour le diagnostic de la MA reposaient sur ceux du National Institute of Neurological and Communicative Disorder and Stroke (NINCDS) et de l'Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (ADRDA) établis par McKhann et ses collaborateurs en 1984, que l'on observe dans le **l'Annexe 2** (Croisile et coll., 2012). Par définition, ces critères ne s'appliquaient qu'aux stades démentiels et ils ne tenaient pas compte des connaissances biologiques récentes que l'on a sur la maladie. En effet, l'enjeu actuel est d'augmenter la précision du diagnostic et d'identifier les patients souffrant de MA le plus précocement possible, avant la perte neuronale massive.

### 2.5.2.c *Selon les critères révisés de McKhann et collaborateurs, 2011*

De nouveaux critères ont été proposés en 2007 par Bruno Dubois et ses collaborateurs afin de mieux identifier la maladie d'Alzheimer. Grâce à l'utilisation d'outils d'évaluation neuropsychologiques validés, les cliniciens appréhendent de mieux en mieux la topographie des lésions ou les réseaux impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Les mises au point concernant le langage et la mémoire sémantique, les fonctions visuospatiales, les fonctions exécutives et les troubles comportementaux permettent de réaliser un diagnostic précoce (Croisile et coll., 2012). En mai 2011, dans *Alzheimer's and Dementia*, l'article de McKhann présente une importante révision du système de critères de démence (**Annexe 3**) publiés 27 ans plus tôt en y intégrant les progrès récents dans le domaine des biomarqueurs ( $A\beta_{1-42}$ , T-tau et P-tau<sub>181P</sub>), de la neuroimagerie (IRM volumétrique, <sup>18</sup>FDG-PET et SPECT) (Leuba et coll., 2011). Cet article constitue un apport important puisqu'il modifie significativement les critères de diagnostic. Il est certes plus complexe mais il prend en compte à la fois la réalité des présentations cliniques et l'impact de plus en plus important des « marqueurs paracliniques » (Vellas et coll., 2013)

En fonction du niveau de preuve diagnostique, quatre niveaux de classification vont être proposés : démence par MA probable (**Annexe 4**), démence par MA possible (**Annexe 5**), démence par MA possible ou probable avec mise en évidence d'une preuve physiopathologique et MA avec preuve anatomopathologique.

Le diagnostic de MA probable sera renforcé si le déclin cognitif est documenté et mis en évidence par des évaluations neuropsychologiques successives et des informations reposant sur l'interrogatoire de l'aidant mais également, si on peut mettre en évidence des mutations génétiques sur l'APP ou les Présénilines 1 ou 2.

## 2.6 **Physiopathologie**

On décrit les systèmes cholinergiques, glutamatergiques et sérotoninergiques qui modulent l'activité corticale à partir de groupes de neurones situés au niveau du tronc cérébral et dans la base du télencéphale. On les qualifie de diffus ou non spécifiques car ils ne transmettent pas d'informations sensorielles spécifiques. Pour chacune de ces voies, il existe des neurotransmetteurs libérés aux extrémités des

projections corticales. Les corps cellulaires sont situés au niveau des noyaux du tronc cérébral et à la base du télencéphale. Des axones innervent le néocortex, l'hippocampe ou l'amygdale. Ils sont impliqués dans le contrôle de l'état de vigilance ainsi que dans l'alternance veille - sommeil. On retrouve aussi leur implication dans l'animation des représentations mentales, dans l'attention et dans la consolidation des traces mnésiques (Leuba et coll., 2011).

Les lésions de la maladie d'Alzheimer touchent principalement les voies cholinergiques mais les voies glutamatergiques et sérotoninergiques sont également atteintes. Il en résulte une diminution parfois importante des taux de neurotransmetteurs circulant dans le cerveau (Barré et coll., 2007) et plus particulièrement de l'acétylcholine qui est impliquée dans la mémoire et que nous allons évoquer dans le paragraphe suivant.

### **2.6.1 Le système Cholinergique**

En 1936, Henry Dale et Otto Loewi remportent le prix Nobel pour leurs travaux de recherche et leur découverte du premier neurotransmetteur, l'Acétylcholine (Ach). Plus tard, l'Ach est identifiée comme responsable d'un effet vasodilatateur puissant. Les premières études basées sur l'interférence suggèrent une forte relation entre la neurotransmission cholinergique et la fonction cognitive (Contestabile, 2011).

L'acétylcholine est produite dans les neurones cholinergiques à partir de l'acétylation de la choline par la choline acétyl-transférase. Libérée à partir des vésicules synaptiques, elle va stimuler des récepteurs post-synaptiques et pré-synaptiques, que sont les récepteurs nicotiques dits ionotropes et les récepteurs muscariniques dits métabotropiques. La durée de vie de l'acétylcholine dans la synapse est brève car elle est rapidement dégradée par l'acétylcholine estérase (AChE). L'AChE de par son nom est spécifique à l'acétylcholine et permet de réguler 80% de sa concentration. Par ailleurs, il existe aussi la butyrylcholinestérase, qui agit au niveau des cellules gliales et est davantage concentrée au niveau de la zone sous-corticale. Elle permet d'hydrolyser un certain nombre d'esters y compris l'acétylcholine (corégule les 20% restant). Ces deux estérases ont des cinétiques enzymatiques différentes. Il n'y a pas de système spécifique de capture de l'acétylcholine mais après hydrolyse, la choline est recaptée par un système spécifique de recapture (Dantoine et Laubarie-Mouret, 2007).

Les centres cholinergiques sont situés à la base du cerveau et dans le tronc cérébral et se répartissent en six groupes avec les voies provenant des noyaux pédonculopontins (aires Ch5 et 6) projetant sur le thalamus, l'hypothalamus latéral, les corps mamillaires (circuit de Papez) impliqués dans l'éveil. Deux voies cholinergiques assurent l'innervation des structures anatomiques impliquées dans la mémoire, l'hippocampe et le néocortex central :

- les fibres cholinergiques issues du noyau septal médian et de la bandelette diagonale de Broca empruntent le fornix et la fimbria pour atteindre l'hippocampe et le gyrus denté ;

- la voie basalocorticale, issue du noyau basal de Meynert, est un relais entre le système limbique et le néocortex.

Enfin, les interneurons cholinergiques nombreux notamment dans le cortex assurent la neuromodulation des autres transmissions.

Les fibres cholinergiques issues du noyau basal de Meynert projettent sur le cortex cingulaire, le cortex frontal et préfrontal et le système limbique. Une augmentation de l'activité cholinergique dans l'hippocampe et le cortex frontal est nécessaire à la mémorisation. Cette dernière assurerait la consolidation des informations (Deschamps et Moulignier, 2005). Le système cholinergique de la base du télencéphale joue un rôle prépondérant pour le fonctionnement des structures actives dans la mémoire assemblée. En effet, il rythme l'activité des neurones hippocampiques et corticaux et il pourrait jouer un rôle dans le liage des événements d'un épisode.

Depuis les années 1960-70, de très nombreux travaux de recherche ont montré que la stimulation des récepteurs cholinergiques mimait les effets d'une augmentation du stimulus, alors que la perte d'influx cholinergique ou l'administration d'antagonistes avait l'effet inverse. L'amplification du signal thalamo-cortical (stimulus sensoriel) a pour effet d'augmenter le rapport entre signal et bruit de fond dans le cortex cérébral, et par conséquent la représentation corticale du stimulus devient plus significative pour l'individu. Les neurones cholinergiques semblent moduler les phénomènes synaptiques de potentialisation à long terme (LTP), en influençant l'organisation temporelle et spatiale de l'excitabilité, ce qui à son tour va influencer la synchronisation des rythmes cérébraux, plus particulièrement corticaux, et contribuer aux mécanismes de focalisation de l'attention. Les axones cholinergiques ascendants stimulent les neurones des régions sensorielles correspondant au stimulus (visuel, auditif, somesthésique) mais également les neurones des régions préfrontales, à l'origine d'une modification de l'attention (Leuba et coll., 2011).

Par ailleurs, certaines études expérimentales ont montré, en bloquant, les systèmes cholinergiques par des antagonistes muscariniques et nicotiniques, que l'acétylcholine était impliquée dans les fonctions de mémoire. Au cours de ces dernières années, le rôle de l'acétylcholine dans les fonctions cognitives a été affiné. En effet, en plus d'un rôle général dans l'apprentissage et la mémoire, l'acétylcholine jouerait un rôle dans l'attention et plus précisément dans l'orientation et l'effort attentionnel (Goard et Dan, 2009; Parikh et coll., 2007).

Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles cognitifs sont associés à une dégradation progressive des fibres cholinergiques à l'origine de l'hypothèse cholinergique de la MA. Cette maladie produit des altérations dans l'expression et l'activité de la choline-acétyltransférase (CAT) et de l'acétylcholinestérase (AChE). On observe alors une baisse importante de la CAT au niveau de l'hippocampe et du cortex temporal, ainsi que d'autres marqueurs synaptiques du neurone cholinergique (pyruvate déshydrogénase), une réduction de la libération de l'acétylcholine (ACh) surtout dans le cortex temporal et une diminution du captage de la choline, retrouvée sur des préparations synaptosomales hippocampiques et du cortex frontal (Decombe et coll., 1988). La transmission cholinergique est altérée à la fois dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe, en raison du vieillissement et de la MA. On observe alors des productions de CAT et d'AChE

diminuées dans le cortex cérébral et dans l'hippocampe et une déficience dans leur transport axonal liées à la dégénérescence des neurones cholinergiques dans le cerveau antérieur basal (Orta-Salazar et coll., 2013).

Ces modifications sont à l'origine des troubles cognitifs et des dysfonctions intellectuelles et sociales. Selon le stade de la progression de la MA, on identifie différents symptômes tels que l'agitation, la psychose, la dépression, l'apathie, l'anxiété, les troubles du sommeil et l'appétit. Le déficit cholinergique peut atteindre jusqu'à 90% dans les stades sévères de la maladie et concerne précisément le néocortex, l'hippocampe, le noyau basal de Meynert, le striatum et le thalamus.

## 2.6.2 Le système Glutamatergique

Le glutamate, synthétisé à partir de la glutamine, est le principal neurotransmetteur exciteur du cerveau. Il agit sur les récepteurs ionotropes (canaux ioniques), dont le récepteur NMDA (N-méthyl-D-Aspartate), impliqué dans la potentialisation à long terme (LTP) qui sous-tend la mémoire à court terme, sur les récepteurs AMPA (alpha-amino-5-méthyl-4-isoxazole propionate) qui influencent la libération d'acétylcholine mais également sur les récepteurs métabotropiques dont les rôles sont plus complexes. Les sites de recapture du glutamate principalement localisés sur les cellules gliales, sont primordiaux puisque leur dysfonctionnement se traduit par une excitotoxicité neuronale accrue.

Durant les processus physiologiques d'apprentissage et de mémorisation, le glutamate est libéré de façon transitoire dans la synapse par le neurone pré-synaptique, à l'origine d'une dépolarisation de la membrane post-synaptique. Cette dépolarisation entraîne une libération voltage-dépendante des ions magnésium hors des canaux du récepteur NMDA. Le canal n'étant plus bloqué, les ions calcium entrent dans le neurone post-synaptique et déclenchent une cascade de transmission du signal qui va faciliter la mémorisation et l'apprentissage (Michel et coll., 2005).

### 2.6.2.a L'hypothèse excitotoxique

Les circuits de neurones gardent une trace de leur fonctionnement, fixant ainsi les paramètres de l'activité qui les avait animés dans certaines circonstances. Cette plasticité repose sur des mécanismes complexes que l'on observe dans l'hippocampe et dans la plupart des structures impliquées dans différentes formes de mémoire. Cette plasticité est due à la présence de récepteurs au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) que l'on retrouve au niveau neuronal et astroglial.

Une stimulation sensorielle induit l'excitation des neurones glutamatergiques et la libération de glutamate. Celui-ci active les récepteurs NMDA localisés dans la membrane post-synaptique qui laissent entrer le calcium dans le cytoplasme et ainsi permettent la propagation du potentiel d'action. Les récepteurs NMDA sont des récepteurs canaux perméables au  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  mais bloqués de façon voltage-dépendante par l'ion  $\text{Mg}^{2+}$ . L'activation des récepteurs NMDA et l'ouverture des canaux calciques associés nécessitent une dépolarisation préalable de la membrane exercée par la stimulation par le glutamate des récepteurs

AMPA perméables au  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ , ou par la stimulation d'autres récepteurs capables de stimuler l'activité neuronale. L'activation des récepteurs NMDA, après stimulation itérative par un stimulus à haute fréquence, induit les phénomènes de PLT qui renforce l'activité synaptique et contribue au processus de mémorisation. D'autre part, l'activation prolongée de ces récepteurs peut induire une excitotoxicité (activation notamment de la voie des caspases, apoptotique, stress oxydatif, nécrose). Dans des conditions physiologiques normales, le glutamate est ensuite repris par les astrocytes, empêchant le développement du processus excitotoxique. Il est alors métabolisé en glutamine qui est, après libération, recaptée par le neurone, et redonne le glutamate stocké dans les vésicules neuronales. Les récepteurs extrasynaptiques seraient davantage impliqués dans les processus excitotoxiques. En principe, les astrocytes qui se situent dans l'environnement immédiat de la synapse servent de tampon et épongent l'excès de glutamate ; lors d'un phénomène ischémique, ce rôle d'éponge ne fonctionne plus ou insuffisamment et le glutamate parvient à ses sites extracellulaires (Mota et coll., 2014).

Il est actuellement très largement admis qu'une des premières atteintes dans la MA est une réduction du nombre de synapses, perte corrélée à l'évolution de la maladie. Les synapses chimiques assurent la jonction entre les cellules nerveuses et sont à la base de la communication dans le système nerveux central (SNC). Si la communication fait défaut, il n'y aura pas de mémoire, pas de sensations, pas de mouvements. Ainsi, la fonction synaptique nécessite des neurotransmetteurs pour activer ou bloquer les récepteurs cibles post-synaptiques ainsi qu'un nombre important de protéines structurales pré- et post-synaptiques (Leuba et coll., 2011). Différents chercheurs dont Puzzo ont mis en évidence le lien entre la production du peptide  $\text{A}\beta$ -42 et les fonctions synaptiques y compris la potentialisation à long terme dans l'hypothèse de la cascade amyloïde. (Puzzo et coll., 2011).

Les terminaisons pré-synaptiques seraient la source majeure de peptides  $\text{A}\beta$ -42 dans le cerveau. Cirrito et ses collaborateurs, en 2005, ont montré que l'activité synaptique du neurone stimulait la libération d' $\text{A}\beta$  dans la fente synaptique. L'accumulation des dépôts extracellulaires d' $\text{A}\beta$ -42 se ferait préférentiellement au niveau des régions présentant une « activité par défaut ». Les conséquences de cette surproduction au niveau synaptique se répercutent au niveau post-synaptique.  $\text{A}\beta$  jouerait ainsi un rôle dans l'homéostasie et réduirait la transmission excitatrice. L'ouverture des récepteurs NMDA au niveau extra-synaptique, et l'entrée du calcium seraient à l'origine de l'activation de la  $\beta$ -sécrétase et d'une surproduction  $\text{A}\beta$ -42.

C'est ainsi, que serait établi un lien entre les récepteurs NMDA et les lésions histopathologiques caractéristiques de la MA, l'impliquant dans les processus de la mémoire mais aussi dans la progression de la maladie (Gilles et coll., 2001).

De plus, l'activation des récepteurs NMDA entraîne aussi le catabolisme d'APP en oligomères  $\text{A}\beta$  qui, en excès, diminuent les courants calciques NMDA-dépendants au niveau des épines dendritiques situées dans la zone post-synaptique. Cela entraîne une inhibition de la voie non amyloïdogène et par conséquent une production encore plus importante de peptides  $\text{A}\beta$  (Shankar et coll., 2007).

### 2.6.2.b *L'hypothèse hypoglutamatergique*

Elle repose sur le fait que l'activation des récepteurs NMDA joue un rôle majoritaire dans la potentialisation à long terme, qui est altérée par les antagonistes de ces récepteurs. Ceux-ci provoquent des lésions histopathologiques qui sont, au départ, réversibles mais qui, si l'exposition augmente, deviennent irréversibles. Les régions impliquées dans les processus cognitifs, dont l'hippocampe et le cortex cérébral, sont riches en récepteurs glutamatergiques (Gilles et coll., 2001).

### 2.6.3 **Le système Sérotoninergique**

Bien que le système cholinergique soit le plus impliqué dans les lésions liées à la MA, le système sérotoninergique semble avoir son importance dans les troubles cognitifs, neurocomportementaux et neuropsychiatriques. Il agit principalement dans la modulation de l'humeur, la gestion des relations sociales et la reconnaissance d'une musique par exemple (Leuba et coll., 2011). Des études réalisées en 1998 sur des cerveaux de patients atteints de MA décédés ont montré que ce système était lui aussi touché. Il a été observé des pertes de neurones, au niveau des noyaux du raphé médial et dorsal, riches en corps cellulaires sérotoninergiques et plus particulièrement, une diminution de tryptophane hydroxylase, l'enzyme impliquée dans la synthèse de sérotonine entraînant par conséquent une baisse de sa concentration au niveau des tissus.

Selon des études réalisées en post-mortem, il a été montré que l'expression des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>6</sub> et 5HT<sub>1A</sub> localisés au niveau de l'hippocampe était diminuée chez les patients atteints de MA (Verdurand, 2008). Par ailleurs, des patients atteints de MCI et de MA à différents stades ont été étudiés par tomographie par émission de positons afin de déterminer la densité de leurs récepteurs 5HT<sub>1A</sub>. Des modifications significatives de la capacité de liaison ont été observées chez les patients atteints de MA par rapport aux témoins atteints de MCI. On retrouve ainsi une diminution des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> au niveau des somas et des dendrites des neurones sérotoninergiques dans les noyaux antérieurs du raphé, chez les patients atteints de MA (Hamon et Gozlan, 1993). Cela pourrait donc être un axe de recherche à venir afin de diagnostiquer plus précocement la MA (Le Bars, 2007).

## **II FACTEURS ETIOLOGIQUES**

Bien que les facteurs étiologiques de la MA restent encore inconnus, la plupart des experts s'accordent à dire que la MA, comme d'autres maladies chroniques courantes, a probablement une origine plurifactorielle plutôt qu'unique.

Les formes familiales monogéniques sont exceptionnelles (<1%) et caractérisées par un début précoce (avant 60 ans). Dans la majorité des cas, ce sont des formes variables pour lesquelles un grand nombre de facteurs de risque sont établis : l'âge étant le principal, le sexe, le style de vie, l'éducation, l'alimentation, la personnalité, les événements de la vie et les pathologies associées notamment vasculaires (hypertension, diabète ...) ainsi que les facteurs environnementaux (facteurs toxiques, environnement plus ou moins stimulant, etc.) (Boudin et coll., 2013).

### **1 L'âge**

L'âge représente le facteur de risque le plus important de développer une maladie d'Alzheimer. La maladie affecte environ 5 à 8% des personnes de plus de 65ans, 15 à 20% des plus de 75 ans et 25 à 50% des plus de 85 ans. La maladie d'Alzheimer constitue 50 à 75% de l'ensemble des démences avec une plus grande proportion dans les tranches d'âges les plus élevées (Duthey, 2013). L'incidence est quasiment multipliée par deux tous les 5 ans entre 65 et 90 ans.

En effet, avec l'âge, le cerveau et l'expansion des ventricules subissent un rétrécissement qui est normal puisqu'il correspond au processus de maturation naturel du cerveau. Selon des études longitudinales, un vieillissement normal sur un état cognitif normal peut provoquer une diminution des fonctions cognitives.

### **2 Le sexe**

Les femmes semblent être plus disposées à présenter une maladie d'Alzheimer que les hommes surtout après 80 ans. Les hommes quant à eux, sont plus sujets à présenter une déficience cognitive légère que les femmes (Mielke et coll., 2014). Ce constat peut s'expliquer par différentes façons. Il est possible que l'espérance de vie supérieure des femmes explique le fait qu'elles développent plus souvent une maladie d'Alzheimer à la différence des hommes qui décèdent alors qu'ils ne sont qu'au stade de MCI. Par ailleurs, cela peut aussi s'expliquer par le fait que les femmes réussissent mieux les tâches de mémoire verbale que les hommes qui eux réalisent mieux les tâches visuo-spatiales. Des analyses réalisées sur 141 personnes âgées ayant reçu des évaluations cliniques annuelles détaillées et une autopsie de leur cerveau au moment du décès, montrent que les femmes sont plus propices à développer une MA que les hommes en raison

principalement d'enchevêtrements neurofibrillaires (Barnes et coll., 2005). Chez les patients atteints de MCI ou de MA, la taille du cerveau a diminué plus vite chez les femmes soutenant la preuve que la progression entre le déclin cognitif léger et la maladie d'Alzheimer était plus important chez les femmes que chez les hommes. Par ailleurs, les femmes semblent détenir une proportion plus importante de matière grise que les hommes. Ces derniers disposeraient d'une part plus importante de matière blanche. Ces différences s'expliquent probablement par des polymorphismes au niveau des chromosomes sexuels. Cependant, le mécanisme exact de l'influence des hormones sexuelles sur les différences cérébrales entre les hommes et les femmes reste encore mal compris (Mielke et coll., 2014).

### **3 Les facteurs socio-culturels**

Le niveau d'études est actuellement considéré comme un des facteurs de risque majeur pour la maladie d'Alzheimer malgré de nombreuses controverses. La relation entre le niveau d'étude et la démence est apparue en 1988 à la suite d'études cas-témoins réalisées dans un protocole de recherche clinique et évoquée par Jim Mortimer. Mais, ce genre d'étude est souvent biaisé puisque les populations de bas niveau d'études ne vont pas régulièrement chez le médecin et ne se font donc pas diagnostiquer.

Par ailleurs, un niveau d'études élevé implique un renforcement des capacités de réserves cérébrales et cognitives et par conséquent, aurait un rôle protecteur au cours de la maladie. La notion de réserve cérébrale a été présentée en 1988 pour justifier le fait qu'à l'autopsie de 137 cerveaux de sujets âgés aux alentours de 85,5 ans, on retrouvait des plaques séniles et des dégénérescences neurofibrillaires significatives d'une maladie d'Alzheimer alors même que ces personnes n'étaient pas diagnostiquées comme démentes. Ainsi, certains sujets seraient capables de « résister » à la neurodégénérescence grâce à leurs capacités de réserve (Katzman et coll., 1988).

Une méta-analyse réalisée en 2012 sur plus de 400.000 sujets a montré qu'il y avait un lien significatif entre le niveau d'études et le développement de démence. En effet, cette étude montre que la réserve cognitive du cerveau réduit la prévalence et l'incidence de la Maladie d'Alzheimer et même la démence vasculaire. Par ailleurs, une hypothèse est mise en avant dans cette étude pour montrer que ceux qui ont une plus grande réserve cognitive initiale manifestent des symptômes cliniques bien après le développement de la pathologie au niveau cérébral. Le concept de réserve cognitive se réfère à la capacité à mieux tolérer les changements et les maladies qui sont liées à l'âge, notamment les pathologies cérébrales. Par ailleurs, cette étude montre également que le travail intellectuel, les réseaux sociaux mais aussi les activités complexes de loisir permettent de retarder l'apparition de la démence (Meng et Arcy 2012).

## **4 Les facteurs environnementaux**

De nombreux facteurs environnementaux sont considérés comme des facteurs de risques de la maladie d'Alzheimer. Parmi eux, on retrouve l'alimentation, la consommation de tabac, la consommation excessive d'alcool et de drogues, la sédentarité, l'exposition à des substances présentes dans l'air (en milieu domestique, professionnel ou environnemental), les produits de santé (médicaments, vaccins, matériaux dentaires), les cosmétiques, etc. A l'inverse, une alimentation riche en oméga-3, en antioxydants (vitamine E, caroténoïdes, sélénium), en vitamines B (poissons, fruits, légumes, céréales), une consommation « raisonnable » d'alcool et une activité physique régulière réduiraient les risques de développer une MA (Grosman et Picot, 2009). On trouve aussi certains métaux dont l'aluminium, certaines infections dont le HSV1, les pesticides dont les organophosphorés, les ondes électromagnétiques (Blanc, 2014).

Si les causes de cette pathologie restent encore largement méconnues, des études épidémiologiques démontrent l'importance des facteurs environnementaux, dont les effets sont modulés par la présence de gènes de susceptibilité à la maladie.

## **5 Les facteurs cardiovasculaires**

Des études longitudinales ont identifié un ensemble de facteurs cardiovasculaires qui peuvent augmenter le risque de déclin cognitif/démence après des années de suivi. Parmi les principaux facteurs, on retrouve le diabète, l'hypertension et l'hypercholestérolémie. La prévalence des lésions cérébrovasculaires (infarctus et hémorragies anciens et récents) est augmentée chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (48 contre 32,8% dans un groupe témoin) (Antoine et Rigaud, 2006). Le lien entre diabète, trouble cognitifs et syndrome démentiel a clairement été établi par de nombreuses études et notamment par l'étude Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC). Cette étude a été réalisée entre 1987 et 2013 sur 13 351 adultes de 57 ans en moyenne dont 13,3% étaient diabétiques. Après 20 ans de suivi, les chercheurs ont constaté une perte de 19% des capacités cognitives chez les diabétiques versus non diabétiques (Lecrubier et Hugues, 2014). Une autre étude réalisée en 2001 montre un lien entre diabète et troubles mnésiques chez des sujets plus âgés (âge moyen : 75 ans) suivis pendant six ans (HR 1,5 ; 95% CI= 1,0 - 2,2) (Knopman et coll., 2001).

Par ailleurs, on retrouve certains facteurs de risque communs impliqués dans l'induction de mécanismes physiopathologiques de la maladie athéromateuse et dans le développement de la MA : activation du système rénine-angiotensine, dysfonctionnement plaquettaire, angiogenèse pathologique, implication des récepteurs de la glycation non enzymatique, diminution de la synthèse au niveau de l'endothélium du monoxyde d'azote, troubles du métabolisme du cholestérol, induction d'une réponse inflammatoire chronique et augmentation du stress oxydatif.

Sur le plan neuronal, il semblerait qu'un niveau important de cholestérol membranaire soit à l'origine de l'orientation du catabolisme de l'APP vers la formation du peptide amyloïde. Il en est issue une réponse

inflammatoire qui semble contribuer significativement à une dysfonction puis à la mort neuronale. D'autre part, l'hypoperfusion cérébrale chronique et le stress oxydatif qui en résulte semblent être à l'origine des altérations de la barrière hématoencéphalique, du métabolisme cellulaire cérébral, des lésions neurodégénératives et ainsi de troubles de la cognition. Certaines études ont même montré que les médicaments qui optimisent la perfusion cérébrale peuvent diminuer le déclin cognitif et prévenir l'apparition d'une démence d'Alzheimer (Antoine et Rigaud, 2006).

Cependant, la majorité des études portent à dire que la maladie vasculaire n'affecte pas toujours la mémoire mais que ce sont les facteurs de risque vasculaires qui peuvent avoir un effet particulièrement néfaste sur les fonctions cognitives au niveau frontal et particulièrement sur la fluence verbale (Kaffashian et al. 2013). Le contrôle des facteurs de risque vasculaire à partir de 40 ans, y compris la pression artérielle, le cholestérol total, l'incidence de masse corporelle, a été associé à une réduction des lésions de la matière blanche chez l'homme et la femme lors du vieillissement, ce qui peut entraîner une diminution du risque de développer une MA (Imtiaz et coll., 2014).

## **6 Les facteurs génétiques**

De nombreux gènes semblent impliqués dans les facteurs de risque génétiques de la maladie d'Alzheimer. L'étude systématique des formes familiales à début précoce a permis de mettre en avant un certain nombre de polymorphismes. Ces formes autosomiques dominantes représentent 1% des formes de MA.

L'adéquation pour la MA chez des paires de jumeaux monozygotes, supérieure à celle de jumeaux hétérozygotes, témoigne de la supériorité du patrimoine génétique sur les facteurs environnementaux. L'implication des gènes dans la MA est double : d'une part, il existe des formes monogéniques exceptionnelles, caractérisées par un début précoce (inférieur à 60 ans) et par l'atteinte d'un sujet sur deux à chaque génération (formes autosomiques dominantes) ; d'autre part, dans les formes les plus courantes, dites sporadiques de la maladie, où sont impliqués des facteurs de risques génétiques (polymorphismes de l'ADN) qui constituent simplement un terrain génétique.

Dans 85% des cas, ces formes familiales sont dues à des modifications sur le gène APP (amyloid precursor peptide) localisé sur le chromosome 21, sur les gènes des présénilines PSEN1 et PSEN2 et au niveau de l'allèle E4 de l'Apolipoprotéine E (Leuba et coll., 2011). La mutation sur le gène APP entraîne une production excessive du peptide amyloïde que l'on retrouve dans les plaques amyloïdes (Vellas et coll., 2013). Ces différents gènes ont été criblés en utilisant le séquençage de Sanger (Yagi et coll., 2014).

Par ailleurs, les progrès récents dans les méthodes d'analyses ont permis d'identifier de nouveaux gènes intervenants dans le développement de la MA à début tardif. En effet, celle-ci a également une importante composante génétique. Ainsi, un certain nombre de gènes ont été mis en avant. On retrouve alors ABCA7, une protéine fortement exprimée dans le système nerveux central et qui fait partie d'une famille de protéines impliquées dans le transport membranaire. Selon une étude réalisée sur plus de 2600 islandais, les

individus porteurs d'une mutation sur le gène ABCA7 auraient 1,73 fois plus de probabilité de développer une maladie d'Alzheimer (Hampel, 2015). Un polymorphisme localisé en amont du gène de BIN1, une protéine de la famille des adaptateurs BAR (Bin Amphiphysin Rys) impliquée dans l'organisation du cytosquelette, l'endocytose, le trafic vasculaire, la polarité ou encore la régulation transcriptionnelle, a été identifié comme étant associé à un risque de développer une MA (Mounier, 2014). De plus, il semblerait que le gène BIN1 soit le facteur de risque génétique, le plus important après l'ApoE, pour les formes sporadiques de la MA. Le gène PICALM a également été mis en avant. Il est impliqué dans les mécanismes d'endocytose (= transports des molécules vers l'intérieur de la cellule). L'interaction entre PICALM et l'Apo  $\epsilon$ 4 semble conférer le risque de développer une MA (Morgen et coll., 2014). D'autres gènes semblent également intervenir tels que CLU, CASS4, FERMT2, etc. De plus, PLD3 et TREM2 présentent des variantes qui augmenteraient le risque de codage de la maladie d'Alzheimer (Karch et Goate, 2015).

## 6.1 Hypothèse - Cascade amyloïde

Comme indiqué précédemment, A $\beta$  est un petit peptide hydrophobe qui se décline sous deux longueurs principales : A $\beta$  40 et A $\beta$  42. La forme A $\beta$ 42 de l'amyloïde  $\beta$  a une tendance nettement plus importante à s'autoagréger et favorise ainsi l'apparition de plaques amyloïdes. C'est ainsi qu'on le retrouve majoritairement dans la composition des plaques neuritiques et diffuses qui constituent les plaques séniles (Leuba et coll., 2011).

Le premier gène identifié comme intervenant dans les formes autosomiques dominantes de la MA à début précoce fut le gène du précurseur de l'amyloïde (APP) situé sur le bras long du chromosome 21. Ce gène code pour une protéine transmembranaire dont la forme la plus longue est constituée de 770 acides aminés. Elle contient, à la jonction des domaines transmembranaires et extracellulaires, la séquence correspondant au peptide A $\beta$ . Il est donc important d'apporter une attention particulière à la cascade amyloïde.

Les mutations du gène APP, identifiées depuis 1991, ont pu être détectées dans certaines familles de la MA à début précoce. Ces mutations affectent majoritairement deux régions du gène APP. Le premier site concerne les codons 715/717 et le second, les codons 670/671. Cette double mutation a été retrouvée dans une seule famille et a été nommée « mutation suédoise ». Ces deux sites de mutations correspondent, d'un point de vue de la séquence protéique, aux deux extrémités du peptide A $\beta$ . Jusqu'à présent, 33 mutations diverses sur le gène de l'APP, ont été décrites comme pathogènes et associées à des formes familiales de MA. L'âge d'apparition de la maladie dans ces familles étant compris entre 30 et 65 ans. Cela peut être induit par une mutation ponctuelle ou encore une réplication du gène de l'APP. Toutes ces mutations sont regroupées dans les exons 16 et 17 à proximité des trois sites de clivages. Les mutations que l'on retrouve sur les codons 715/717 augmentent la production de l'A $\beta$  42 à l'origine de la formation de dépôts amyloïdes.

La double mutation suédoise énoncée précédemment, quant à elle, influence le clivage de la  $\beta$ -sécrétase, et élève les concentrations de l'A $\beta$ 40 et de l'A $\beta$ 42 (El Kadmiri et coll., 2013)

Ainsi, la surproduction du peptide A $\beta$  semble être un événement central de la MA familiale comme l'ont affirmé les défenseurs de l'hypothèse de la cascade amyloïde. Cette cascade pourrait induire les effets délétères de plusieurs manières liées entre elles, impliquant principalement les altérations du métabolisme du calcium intracellulaire, ou la production d'ATP ou celles d'espèces oxygénées réactives (Leuba et coll., 2011).

Les mutations du gène APP sont connues depuis plus de 20 ans. Il a été découvert récemment que des mutations de l'APP pouvaient également avoir un effet protecteur. Une variante A673T rare semble protéger les personnes de la MA et des troubles cognitifs liés à l'âge. Elle peut inhiber fonctionnellement le clivage protéolytique au site  $\beta$ -sécrétase de l'APP.

## 6.2 Gènes des Présénilines

Deux mutations sur les gènes de Présénilines ont été identifiées comme étant responsables des formes autosomiques dominantes génétiques. Les présénilines sont les composants essentiels du complexe  $\gamma$ -sécrétase et sont ubiquitaires. L'activité  $\gamma$ -sécrétase est portée par un complexe protéique composé au minimum par une préséniline (PS), la nicastrine (NCT), Aph-1 et Pen-2. L'absence d'une seule de ces quatre protéines induit l'inhibition de l'activité  $\gamma$ -sécrétase. Aph-1, Pen-2 et NCT réduisent la sensibilité des neurones à l'apoptose, en inhibant l'activité de la caspase-3. La fonction protectrice d'Aph-1 et de Pen-2 requiert l'intégrité du complexe, mais pas l'activité  $\gamma$ -sécrétase (Dunys, 2007). La préséniline est essentielle pour l'activité  $\gamma$ -sécrétase puisqu'elle exerce une activité protéolytique impliquée dans le clivage transmembranaire de  $\beta$ -Notch et de la protéine précurseur de l'amyloïde (APP). La co-expression de Pen-2 avec Aph-1 et nicastrine augmente la formation de fragments de préséniline ainsi que l'activité  $\gamma$ -sécrétase (Takasugi et coll., 2003). Le clivage de ces substrats a probablement un rôle dans la signalisation cellulaire (Guyant-Maréchal et coll., 2009).

### 6.2.1 Mutation de Préséniline 1

Le gène codant pour la Préséniline 1 (*PSEN1*) a été identifié en 1995 par Sherrington et ses collaborateurs. Il s'agit du gène le plus fréquemment impliqué dans la forme autosomique dominante de la maladie d'Alzheimer. A ce jour, un peu moins de 180 mutations différentes ont été identifiées pour *PSEN1* dans environ 800 familles indépendantes atteintes de MA à début précoce. Pour la plupart, ce sont des mutations ponctuelles de type faux-sens distribuées tout le long du cadre de lecture de *PSEN1*, et plus rarement des mutations d'épissage au niveau de l'intron 8, entraînant une délétion de l'exon 9. Elle est

localisée sur le chromosome 14. Dans la majorité des cas, les mutations de *PSEN1* sont responsables d'une MA précoce sans signe associé. Cependant, quelques familles témoignent d'une très grande diversité phénotypique liée à des mutations particulières de *PSEN1* (Guyant-Maréchal et coll., 2009).

En règle générale, la pénétrance de la MA liée à des mutations de *PSEN1* est complète avant 60 ans. Cependant, il existe une importante diversité des âges de début des intermutations. Il existe des formes qui commencent à un âge très précoce, entre 24 et 33 ans pour la mutation Pro117Leu et entre 24 et 29 ans avec les mutations Leu137Trp. Des formes à début tardif ont également été décrites avec les mutations Ala79Val, Met139Val, His163Arg, Leu271Val, etc (Ringman et coll., 2014).

### 6.2.2 Mutations de Préséniline 2

Une autre mutation importante a été identifiée sur le chromosome 1 de la Préséniline 2 (*PSEN2*) en 1995 (Levy-Lahad et coll., 1995) avec une très grande homologie avec *PSEN1*. Cette mutation entraîne généralement une augmentation de la production de A $\beta$ 42 et de son agrégation dans les dépôts amyloïdes retrouvés dans les cerveaux des patients atteints de MA. Les mutations sur le chromosome 1 sont beaucoup plus rares que celles de *PSEN1*. Son influence sur la pathogenèse de la MA familiale (FAD) a été démontré plus tardivement que pour *PSEN1*. Une étude réalisée sur une cohorte de 552 personnes (355 contrôle et 97 DCP) a permis de montrer les mutations de *PSEN2* notamment celles qui étaient localisées sur les régions codantes et promotrices. Ils ont observé que la modification de *PSEN2* pouvait influencer l'activité « normale » du complexe  $\gamma$ -sécrétase en raison de la perturbation de l'équilibre de ses sous unités, ce qui entraîne une production élevée de A $\beta$ 42. *PSEN2* est requise pour l'activation du complexe enzymatique dans l'étape finale de l'assemblage. Ainsi, ce composant peut être considéré comme l'étape limitante pour la formation de  $\gamma$ -sécrétase, et par conséquent, est capable d'influencer, le phénotype (Andreoli et coll., 2011).

De plus, pour *PSEN2*, il n'y a que 14 mutations qui ont été identifiées et elles concernent essentiellement des familles de même origine ethnique (Leuba et coll., 2011). Près de 70% d'entre elles ont une pathogénicité avérée, reposant essentiellement sur la coségrégation intrafamiliale de la mutation, sur la conservation du codon impliqué entre *PSEN1* et *PSEN2* et sur les propriétés physicochimiques de l'acide aminé substitué. Le phénotype observé est celui d'une MA classique avec des âges de début plus retardés que ceux associés aux mutations que l'on rencontre sur *PSEN1*. De cette manière, dans les familles françaises, les troubles débutaient entre 47 et 69 ans mais il a également décrit des formes débutantes jusqu'à 85 ans (Vellas et coll., 2013).

### 6.3 Apolipoprotéine E ApoE

L'allèle  $\epsilon$  4 de l'apolipoprotéine E, identifié en 1993, semble également être un facteur de risque significatif puisqu'il intervient dans 20% des cas sporadiques. Nous évoquerons l'importance de l'allèle  $\epsilon$  4 dans la partie suivante.

Le lien entre le polymorphisme de l'ApoE et la maladie d'Alzheimer, a été amplement confirmé dans les publications récentes. L'ApoE joue un rôle très important dans le transport des lipides au niveau sanguin et plus particulièrement pour les composés lipidiques utiles pour la régénération neuronale. L'ApoE est produite et sécrétée par les astrocytes et moins par la microglie dans le système nerveux central. Elle y joue, en effet, un rôle dans la distribution du cholestérol nécessaire aux processus de croissance et de réparation de la myéline et des membranes cellulaires (Leuba et coll., 2011). On la retrouve sous 3 isoformes différentes (E2, E3 et E4) qui sont codées par 3 allèles différents du gène retrouvé sur le chromosome 19. L'allèle  $\epsilon$ 4 est associé à une élévation de la concentration plasmatique de LDL-cholestérol athérogène (Sindic et coll., 2008). Elle peut également se lier au récepteur de la lipoprotéine à basse densité (LDLR) permettant ainsi aux lipides associés d'être intégrés dans les cellules. La présence de l'Apo E4, dans les plaques séniles était connue, avant même que de très nombreux travaux montrent, le lien entre l'allèle  $\epsilon$  4 et l'accroissement du risque relatif de MA, surtout dans les cas tardifs. Corder et ses collaborateurs ont montré en 1993 le lien entre l'allèle  $\epsilon$  4 et les formes à début tardif familiales et sporadiques de la MA. Ils ont déduit que l'Apo  $\epsilon$ 4 était un facteur de risque majeur dans la survenue tardive de la MA. Il ne s'agit cependant pas d'un facteur déterministe puisque l'on retrouve des humains homozygotes pour l'allèle  $\epsilon$  4 qui n'ont pas de MA, même à un âge très avancé alors que d'autres personnes développent la maladie sans posséder d'allèle E4.

Diverses études indiquent que la fréquence de l'allèle  $\epsilon$  4 se situerait entre 30 et 60% chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer alors qu'elle serait comprise entre 11 et 16 % chez les patients sains du même âge. De nombreux auteurs considèrent que l'effet de l'allèle E4 intervient dans une très grande majorité des cas de MA tardive (Mueller et coll., 2008; Reinvang et coll., 2013; Ueki et coll., 1993). Cependant, les mécanismes biologiques à la base de cette association sont encore mal connues en raison de la complexité des processus pathologiques à l'origine de la MA.

D'autres facteurs de risques génétiques ont été observés ces dernières années, que nous ne détaillerons pas ici.

### **III DIAGNOSTIC**

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est un diagnostic positif et non un diagnostic d'exclusion. L'anamnèse, les éléments de l'examen clinique, neurops-ychologique et psychiatrique ainsi que l'imagerie médicale permettent d'établir, dans la plupart des cas, un diagnostic avec une grande probabilité. Le diagnostic « certain » ne peut être réalisé que par l'examen anatomopathologique, après le décès du patient avec la mise en évidence des deux lésions caractéristiques que sont les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. Ainsi, le diagnostic de la MA ne peut pas être un diagnostic de certitude. Il est probabiliste et repose sur la mise en évidence, dans un premier temps, d'un syndrome démentiel puis, dans un second temps, l'exploitation d'arguments en faveur d'une maladie d'Alzheimer : des troubles de la mémoire et des perturbations d'au moins une autre fonction cognitive (langage, praxie, gnose, fonctions exécutives, etc.) suffisamment importantes pour interférer dans la vie quotidienne (Dubois, 2009).

Au cours de ces dernières années, sont apparus de nouveaux biomarqueurs qui ont permis d'améliorer le diagnostic positif et différentiel des démences. On réalise aujourd'hui, un dosage des protéines  $\beta$ -amyloïdes (A $\beta$ 42), de tau et phospho-tau dans le liquide céphalo-rachidien puis on visualise les dépôts intracérébraux de protéines bêta-amyloïdes à l'aide de ligands spécifiques en tomographie par émission de positons (TEP) (Didic et al., 2013). Le diagnostic est fort probable si l'on retrouve deux des trois critères suivants : une augmentation de A $\beta$ 42, une augmentation de la protéine Tau ou encore une augmentation de la protéine Tau phosphorylée (Héran et coll., 2013).

Dans une première partie, nous évoquerons les signes prédictifs de cette maladie puis les moyens de les quantifier que ce soient par des tests interactifs ou encore des examens biologiques ou de neuro-imagerie.

#### **1 Critères diagnostiques**

Il est recommandé d'utiliser les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le DSM-IV-TR (cf tableau 1 page 33) ou le NINCDS-ADRDA (cf tableau 2 page 34), dans l'attente de la validation de critères plus spécifiques (HAS, 2008).

#### **2 Les antécédents**

Il est recommandé d'effectuer un entretien avec le patient et, si possible après son accord, avec un membre de sa famille ou une personne identifiée capable d'apporter des informations fiables. L'entretien porte sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements antérieurs et actuels, le niveau d'éducation, l'activité professionnelle, l'histoire de la maladie, le changement de comportement et le retentissement de ces troubles dans la réalisation des activités quotidiennes (HAS, 2008). On va également rechercher des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, des antécédents psychiatriques, des

antécédents traumatiques si le patient a déjà eu un syndrome confusionnel, des antécédents et des facteurs de risque cérébrovasculaire ainsi que des maladies associées (hypercholestérolémie, tabagisme, hypertension artérielle ou diabète, arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, accident vasculaire cérébral). La prise de médicaments ou d'alcool pouvant induire ou aggraver ses troubles cognitifs est aussi recherchée (HAS, 2011)

Par la suite, on cherche à reconstituer l'histoire de la maladie avec le patient et son accompagnant, en déterminant la date de survenue des premiers symptômes et l'évolution progressive des troubles. Pour chacune des fonctions cognitives, les symptômes évoquant une détérioration intellectuelle doivent être recherchés. Il faut d'emblée caractériser les troubles mnésiques en essayant de savoir s'ils constituent une amnésie antérograde ou rétrograde. Lorsque les troubles intéressent des faits récents avec une préservation des souvenirs des faits anciens, il s'agit d'une amnésie antérograde, observée typiquement en début d'évolution de la MA.

### **3 Le bilan neuropsychologique**

Il a pour but de mettre en évidence et de préciser les troubles mnésiques, les troubles du langage, l'apraxie, l'agnosie et les troubles des fonctions exécutives. Il aide également à préciser les traits de personnalité du patient et à les intégrer dans les troubles observés. Actuellement, il n'y a pas de consensus quant aux différents tests à effectuer dans le cadre d'un diagnostic de syndrome démentiel mais certains tests sont fréquemment réalisés tels que le MMSE, le test des cinq mots, le test de l'horloge ou encore les tests de fluence verbale (Lechowski et coll., 2004).

#### **3.1 Les tests neuropsychologiques les plus couramment utilisés en médecine générale**

L'évaluation neuropsychologique est une approche délicate qui nécessite un haut degré d'expertise. Elle permet, chez les patients âgés, de contribuer au diagnostic (diagnostics précoces et différentiels, entre dépression et démence débutante ; entre démences sous-corticales et corticales par exemple), d'analyser les capacités préservées du patient, de mettre en place une prise en charge s'il en a besoin, de suivre son évolution et de déterminer les effets d'une prise en charge médicamenteuse ou non. Ces tests permettent d'évaluer les fonctions cognitives du patient et de déterminer la présence ou non de troubles psycho-comportementaux et psycho-affectifs.

Lors d'une évaluation neuropsychologique, les principales fonctions étudiées sont les fonctions exécutives, le raisonnement, la mémoire, la perception, la communication et le langage, les capacités visuo-spatiales, la gestuelle et les actions, ainsi que le comportement et les émotions. Il est important que le bilan couvre une large étendue afin d'explorer un nombre suffisant de critères cognitifs pour éviter de passer à

côté d'un déficit cognitif. Ces différents tests doivent également prendre en compte l'âge du patient, son niveau culturel et son degré de fatigabilité (Hugonot-Diener et coll., 2008).

### **3.1.1 MMSE : Mini Mental State Examination (Annexe 1)**

Le Mini Mental State Examination (MMSE) est l'instrument de diagnostic le plus largement utilisé par tous. Il peut être utilisé avec un minimum d'entraînement préalable et il nécessite que quelques minutes. Il permet de quantifier les déficits afin de comparer les patients entre eux mais aussi de suivre leur évolution. Le MMSE présente à la fois une bonne fiabilité (entre 0,80 et 0,95), une sensibilité acceptable (0,86) et une spécificité de 0,92 (Brugnolo et coll., 2009). Il est très utile dans le dépistage et le suivi des démences et des confusions mentales. Il mérite de faire partie de l'examen systématique des sujets âgés que ce soit en neurologie, en gériatrie, en psychiatrie ou encore en médecine interne.

Le MMSE se compose d'une série de 30 questions regroupées en 7 catégories et conçues de telle façon que les sujets normaux puissent aisément répondre à chaque question. Il permet d'analyser certains critères comme l'orientation dans le temps (5 points), l'orientation dans l'espace (5 points), le rappel immédiat de trois mots (3 points), l'attention (5 points), le rappel différé des trois mots (3 points) mais également le langage (8 points) et les praxies constructives sur (1 point). Le score maximum de ce test est de 30 points mais il est à reconsidérer en fonction de l'âge du sujet et de son niveau socio-culturel (Hugonot-Diener et coll., 2008).

Dans un premier temps, on demande au patient de répondre à un certain nombre de questions sur l'orientation dans l'espace afin d'évaluer sa mémoire. Les consignes de ces questions peuvent être ajustées en fonction des lieux d'examen (ex : s'il a lieu dans un hôpital et qu'il en existe plusieurs dans la région ou encore s'il est réalisé dans le cabinet du praticien). Ensuite, il est demandé au patient de répéter et d'enregistrer trois mots. Cela permet d'analyser son niveau de langage mais également de voir s'il est capable de les répéter ou non, au bout de quelques minutes. Le choix des mots est variable ; ils doivent être différents sur le plan sémantique ou phonétique et avoir une longueur et une fréquence dans la langue identiques. Puis, on évalue l'attention et le calcul en demandant au patient de soustraire des nombres ou encore d'épeler le mot « monde » à l'envers. Le patient doit alors soustraire le nombre 7 cinq fois consécutives en commençant à partir de 100. Cette épreuve est difficile puisqu'elle explore à la fois l'attention et le calcul mais aussi la mémoire de travail. On demande ensuite au patient de montrer certains objets puis de répéter une phrase. Enfin, il devra recopier le dessin de deux pentagones imbriqués. Cela permettra d'avoir une idée de ses capacités visuo-spatiales et plus précisément de ses praxies constructives (Derouesné et coll., 1999).

Dans la MA, on observe une diminution régulière et linéaire des résultats au MMSE et à l'indice de Barthel. Cela permet d'obtenir une évaluation relativement fiable du degré de gravité des phases moyennes et avancées de la démence (Held et coll., 2010). L'interprétation des résultats se fait de la manière suivante :

un score compris entre 24 et 30 implique que le patient souffre d'une démence très légère ; entre 19 et 24, on parle de démence légère ; entre 10 et 18, de démence modérée et si le patient a un score inférieur à 10, cela signifie qu'il souffre d'une démence sévère. Par ailleurs, certaines études ont tenté de définir les items qui discriminaient le plus les sujets déments des sujets normaux, ce sont le rappel des trois mots et l'orientation temporelle (Derouesné et coll., 1999).

Le MMSE est aujourd'hui l'outil de diagnostic le plus utilisé dans le cas de démences cependant, il est important de prendre en compte ses limites. En effet, il ne permet pas à lui seul de définir la nature du déficit cognitif ni de porter le diagnostic de démence. Il existe des patients, les jeunes patients le plus souvent, avec un niveau culturel élevé, qui sont déments avec un score de 28 au MMSE. A l'inverse, il existe des patients qui ne sont pas déments mais qui présentent un score de 20. Ainsi, il semble indispensable d'associer ce test à d'autres tests et de prendre en compte les différences socio-culturelles et les différences d'âge. Il reste néanmoins très apprécié lorsqu'il s'agit d'observer l'évolution d'une personne au fil des années. Une perte supérieure à 3 points par an montre que la personne décline rapidement (Hugonot-Diener et coll., 2008).

### **3.1.2 Test des cinq mots**

Le test des cinq mots (T5M) est un test de dépistage bref qui évalue rapidement la mémoire verbale chez les sujets suspectés de maladie d'Alzheimer. Il est régulièrement utilisé en pratique médicale courante et fait partie des tests recommandés par la Haute Autorité de Santé. Il consiste à faire apprendre une série de cinq mots (limonade, passoire, camion, musée, sauterelle) au patient afin d'évaluer le rappel libre et indicé de cette série (Dubois et coll., 2002). Le score total du T5 M est corrélé au total des trois rappels libres et indicés RL/RL-16.

Ce test repose sur deux principes. Dans un premier temps, il consiste à étudier l'apprentissage de la liste tout en s'assurant que l'information a bien été mémorisée par le patient. Ainsi, le sujet lit la liste de mots puis désigne le mot correspondant à la catégorie sémantique qui lui est fournie. Il réalise ensuite un rappel immédiat puis un rappel différé après quelques minutes d'interférence cognitive afin d'étudier sa mémorisation (Hugonot-Diener et coll., 2008). Le T5M permet ainsi d'obtenir cinq scores qui se suivent : le rappel immédiat libre, éventuellement un rappel immédiat indicé, le rappel différé libre et éventuellement un rappel différé indicé. La somme de ces différents rappels détermine le Score Total dont le maximum est de 10 (Croisile et coll., 2010).

Selon Dubois et coll., si la valeur seuil du score total (somme du score d'apprentissage sur 5 et du rappel différé sur 5) est inférieur à 10, cela permet de repérer une MA avec une sensibilité de 90,7% et une spécificité de 87,3%. Avec un score également sur 10, Jacus et ses collaborateurs (2006) obtenaient une sensibilité de 80,2% et une spécificité de 90,2%. Toutefois, on observe fréquemment des intrusions chez les patients atteints de MA, c'est à dire des réponses inattendues par rapport aux cinq mots de la liste lors des

rappels immédiats et différés, aussi bien lors du rappel libre que du rappel indicé. Ces intrusions peuvent également apparaître avec l'âge avancé des patients. C'est pourquoi, il a été nécessaire de revoir les évaluations selon l'âge des patients. Ainsi, pour un sujet de 60 ans, le score attendu est réellement de 10 alors que d'autres seuils doivent être pris en compte quand il s'agit de sujets plus âgés : 9 pour les patients de 70 ans et 8 pour ceux de 80 ans.

Le T5M permet ainsi de repérer les syndromes amnésiques hippocampiques chez les patients âgés se plaignant de troubles cognitifs notamment lorsqu'il s'agit de diagnostiquer une forme légère de MA. Le score d'apprentissage évalue la qualité de l'encodage alors que le score de mémoire montre le processus de consolidation différée des mots : le taux d'oubli entre ces scores évalue la capacité à conserver une trace mnésique à long terme (Croisile et coll., 2010).

### **3.1.3 Test de l'horloge**

Ce test utilisé depuis de nombreuses années s'est vu affligé différentes cotations. Actuellement, ce test est noté sur 10. C'est un test qui ne demande que quelques minutes et qui permet d'évaluer de façon simple les fonctions exécutives. Par ailleurs, il ne nécessite pas un niveau intellectuel élevé. Dans cette épreuve, il est demandé au patient de dessiner une horloge puis d'y représenter certains horaires. Soit le cercle de l'horloge est déjà représenté, soit c'est au patient de le faire. Il n'y a pas de limite de temps. Une fois que le patient a dessiné l'horloge et qu'il y a représenté les horaires qui lui avaient été demandés, l'examineur détermine un score. La cotation maximale est de 10 et elle est validée si le dessin du patient est normal et si les aiguilles sont correctement positionnées par rapport aux horaires demandés. Par ailleurs, il est évident que l'aiguille des minutes doit être plus grande que l'aiguille des heures. Si le sujet n'a pas exactement positionné l'aiguille en face du bon chiffre mais que celle-ci en est très proche, la note sera de 9. Si le patient inscrit tous les chiffres du même côté de l'horloge ou si les chiffres sont à l'envers, la note sera de 6. Une note de 4 signifiera que le patient n'a pas écrit les chiffres ou qu'il les a inscrits en dehors du cercle et/ou que les aiguilles ne sont pas clairement identifiables. Si le dessin est complètement faux ou ininterprétable, le score sera de 1 (Hugonot-Diener et coll. 2008). Les notes vont ainsi de 1 à 10.

Les fonctions exécutives seront dites préservées si le patient a entre 7 et 10, limitées si le score est de 6 et on parlera de détérioration pathologique si le patient a entre 1 et 5. Dans ce dernier cas, on pourra parler de MA avec une sensibilité et une spécificité de 85% en moyenne (Shulman, 2000).

### **3.1.4 Echelle d'évaluation de la démence de Mattis**

Selon le GRECO (groupe de réflexion sur les évaluations cognitives), l'échelle de Mattis permet d'évaluer le fonctionnement cognitif des patients atteints de maladies dégénératives du cerveau. Elle est plus sensible et elle donne plus d'informations que le MMS. Elle se constitue d'épreuves de mémoire permettant

de l'utiliser à un stade précoce de la maladie, d'épreuves d'initiation et de persévération, d'épreuves faisant appel à l'attention, à la construction et à la conceptualisation. Au total, il y a trente-six épreuves pour une durée totale de 20 à 40 minutes selon les capacités cognitives des patients. En effet, chez les sujets dont l'efficacité est relativement préservée, les épreuves dureront 20 minutes alors qu'elles dureront 40 minutes chez les patients déments et ralentis. Le score maximal est de 144.

### **3.1.5 Batterie rapide d'évaluation frontale (BREF)**

La batterie rapide d'évaluation frontale a été mise au point par Dubois et ses collaborateurs, en 2000, comme le mentionne V. Dartinet et O. Martinaud dans leur article. Cette batterie permet d'évaluer l'apparition ou non d'un syndrome dysexécutif cognitif et comportemental. La BREF peut être utilisée pour participer au diagnostic et au suivi des maladies dégénératives. Elle est utilisée en première intention et peut être complétée par les autres tests cités précédemment. Elle est facile à réaliser et elle ne dure que dix minutes en moyenne. Parmi les exercices, il y a par exemple une question sur les similitudes « en quoi se ressemblent... une banane et une orange ? » ou encore un exercice conflictuel « lorsque je tape une fois, vous devez taper deux fois ». Au total, il y a six sous-tests et le score maximal est de 18 avec un seuil de pathologie retenu à 12 (Dartinet et Martinaud, 2005).

## **3.2 Les autres tests neuropsychologiques**

### **3.2.1 CDR (Clinical Dementia Rating)**

Il s'agit de l'échelle numérique d'évaluation clinique de la démence qui détermine le degré de sévérité de démence des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Elle a été créée en 1973 à l'université de médecine de Washington afin d'identifier les différents stades de MA. Elle n'est donc valide que pour ce type de démence. Elle évalue la performance cognitive et fonctionnelle des patients en se basant sur une entrevue centrée sur six domaines, avec le patient et un de ses proches. Le domaine fonctionnel va être évalué à partir du degré de sociabilité du patient, de sa mémoire, de son comportement à la maison et de ses loisirs, de son hygiène personnelle et de son orientation temporo-spatiale. La mémoire est définie comme l'axe majeur et le patient doit répondre à des questions précises.

Un système d'algorithme complexe permet ensuite de classer le patient selon cinq niveaux de sévérité : 0 pour un sujet sain, 0,5 en cas de démence incertaine, 1 en cas de démence légère, 2 en cas de démence modérée et 3 en cas de démence sénile.

Cette échelle explore un certain nombre de domaines différents et nécessite du temps et des réponses précises et objectives de l'aidant et du patient. Ainsi, bien qu'efficace, elle n'est pas parfaitement adaptée en clinique et est surtout utilisée dans le domaine expérimental (Delaby et Gatinol, 2010).

### **3.2.2 ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive)**

L'Adas-Cog est une échelle conçue en 1982 aux USA par W.G. Rosen et R.C. Mohs puis traduite en français par le Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives (GRECO) en 1995. C'est l'échelle la plus utilisée pour voir les effets des traitements médicamenteux et des thérapies non médicamenteuses lors des essais cliniques.

Elle s'intéresse aux troubles cognitifs tels que les troubles de la mémoire, du langage, les praxies et les gnosies. Elle comprend 11 épreuves orientées autour de l'intelligibilité, du langage parlé, la compréhension, le manque du mot, le rappel des mots, la dénomination, l'orientation, l'exécution d'ordres, les praxies, les praxies constructives, la reconnaissance de mots et le rappel des consignes. Afin d'éviter l'apprentissage lorsque l'on effectue plusieurs fois ce test, il existe trois versions parallèles de listes de mots. Ces versions sont nécessaires lorsque l'on veut effectuer un suivi clinique ou dans le cadre d'essais thérapeutiques sur des patients à quelques semaines d'intervalle.

Le test dure environ 45 minutes et débute par un entretien semi-structuré avec le patient permettant de noter les 3 épreuves de langage sur 5 points chacune. Puis, on va évaluer sa mémoire, sa reconnaissance des mots et les autres épreuves énoncées précédemment pour un total de 70 points. Si le patient a une note comprise entre 0 et 10, on dit que le sujet est sain et s'il a plus de 28 alors la démence est évoluée. Le score augmente parallèlement au déclin cognitif. Le test ne peut être réalisé chez des patients avec un MMSE inférieur à 10. Il est donc important de faire passer le MMSE avant (Delaby et Gatignol, 2010).

### **3.2.3 Test de rappel libre indicé à 16 items (RL/RI-16)**

Selon de nombreuses études, la plupart des tests ne permettent pas d'évaluer les opérations d'encodage et les conditions de récupération des informations qui affectent de façon élevée les fonctions mnésiques. C'est dans cet objectif que Buschke et Grober (2008) ont mis en place une procédure d'évaluation permettant de contrôler les conditions d'encodage et de récupération.

Le test de rappel libre indicé à 16 items (RL/RI-16) repose à la fois sur le principe de la profondeur de l'encodage puisqu'il impose un encodage sémantique des items, et à la fois sur le terme de spécificité de l'encodage puisqu'il utilise les mêmes indices en terme de catégorie que ceux utilisés lors de la phase d'encodage. D'autres personnes ont repris l'interprétation de cet exercice au fil des années et ont réalisé une nouvelle adaptation appelée test de rappel libre/rappel indicé à 16 items (Amieva et coll., 2007).

Ainsi, le RL/RI-16 est composé de 16 mots à mémoriser qui appartiennent à 16 catégories sémantiques différentes et qui sont présentés au patient 4 par 4. Le patient est averti qu'il devra se souvenir de ces mots dès le début de l'épreuve. Pour chaque fiche, l'examineur demande au patient de chercher, d'identifier et de lire à haute voix l'item qui correspond à l'indice catégoriel qui a été donné. Puis il retire la fiche et fournit un indice catégoriel afin de soumettre le patient au rappel indicé immédiat pour chaque mot.

Cette première étape permet d'évaluer la phase d'encodage sémantique. Dès lors que les 16 mots sont encodés, le sujet est soumis à une tâche interférente et doit soustraire un à un le nombre 374 pendant 20 secondes. Il est demandé ensuite au sujet de donner le maximum de mots dont il se souvient. Si le patient oublie des mots, l'examineur peut l'aider en lui proposant l'indice sémantique correspondant. Il y aura en tout, trois suites de rappels libres et indicés qui seront toujours séparées par la tâche interférente de 20 secondes. Pour finir, un temps de 20 minutes sera pausé puis le patient devra se souvenir de nouveau d'un maximum de mots qu'il aura appris précédemment et cela fera appel à la phase de rappel libre et indicé, dite phase de consolidation.

A chaque mot rappelé avec ou sans indice, il est noté 1 point en les comptant séparément. Il est important de noter également la quantité d'intrusions et de répétitions. La cotation pourra être sur 48 si l'on se fie principalement aux trois rappels de mots (cotation sur 3 x 16 mots) ou alors sur 64 si l'on inclut également la phase de consolidation. Il est possible de prendre en compte le nombre d'intrusions, c'est à dire le nombre de mots que le patient a cité et qui ne faisaient pas partie de la liste. Le fait de noter séparément les étapes permet de déterminer si c'est l'étape d'encodage qui est altérée ou si c'est l'étape de récupération de l'information.

De nombreuses études ont montré l'intérêt de ce test dans le diagnostic précoce de la MA ainsi que dans le diagnostic différentiel entre la maladie d'Alzheimer et les autres syndromes de démence. Selon une étude réalisée entre 2003 et 2006 sur 64 sujets déments et 90 sujets non déments âgés de plus de 50 ans, il a été déterminé un seuil pathologique au rappel global total de 56/64 avec un risque d'erreur de 5%. Pour le score de rappel libre global, la sensibilité est de 93,75% et la spécificité de 86,66% si le score est inférieur à 32/64. Concernant les intrusions, il en existe chez les sujets non déments mais elles sont moins nombreuses que chez les sujets atteints de MA (Dupont et coll., 2008).

Bien que ce test présente une sensibilité importante pour le rappel libre, il présente des limites puisque le rappel total souffre d'un manque de sensibilité bien que sa spécificité soit haute. De plus, il existe de nombreux facteurs tels que les troubles anxiodépressifs, la fatigue, le stress qui peuvent perturber les résultats de ce test.

### **3.2.4 Disability Assessment for Dementia (DAD)**

La Disability Assessment for Dementia (DAD) ou encore l'évaluation de l'invalidité de la démence est un instrument qui permet d'évaluer les activités de base de la vie quotidienne selon l'idée d'incapacité modélisée par l'Organisation Mondiale de Santé (OMS). Il permet ainsi de faire une mesure quantitative des capacités fonctionnelles des sujets déments qui vivent encore à leur domicile ou avec leur famille. Toutes les activités sont subdivisées en prenant en compte la capacité d'initiation, d'organisation et de réalisation des tâches en complète autonomie. Par conséquent, cela permet d'explorer les effets des troubles de la mémoire avec un éventuel syndrome dysexécutif et d'en dissocier certains symptômes psycho-comportementaux comme l'apathie que l'on retrouve fréquemment dans la MA.

Il existe plusieurs versions de ce test mais la plus couramment utilisée est celle à 40 items qui évalue cinq activités basiques et cinq activités instrumentales et psycho-sociales de la vie quotidienne (Haicault de la Regontais, 2009). Ainsi, sont évaluées différentes pratiques telles que l'hygiène, la préparation des repas, la réalisation des comptes et des courriers, la prise de médicaments, l'utilisation du téléphone, l'habillement, la continence, les déplacements à l'extérieur, les loisirs et l'entretien domestique. Pour chaque « thème », il y a entre 2 et 3 questions. Ce test est donc rapide et son utilisation relativement simple. Pour chaque question, le patient a le choix entre oui, non ou non applicable. Une fois que le patient a répondu à toutes les questions, il faut faire la somme des « oui », la somme des « non » et la somme des « Non Applicable ». Plus il y a de oui, plus le patient est autonome et à l'inverse, plus il y a de non et plus le patient est dépendant (Gelinas et coll. 1999).

### **3.2.5 Autres tests**

Il existe de nombreux autres tests et échelles tels que la GDS (Global Deterioration Scale), le DSM IV, l'échelle de détérioration globale qui évalue les capacités cognitives, le CIBIC-Plus (Clinician's Interview Based Impression of Change Plus) qui est un test réalisé dans le but d'obtenir un certain nombre d'informations sur le patient, la DRS (Dementia Rating Scale) qui est une échelle utilisée lorsque l'on suspecte une démence dégénérative, l'échelle de Blessed qui permet d'observer le degré de sévérité de la démence et son évolution, la Batterie Cognitive Courte (B2C) qui donne une idée sur la sévérité de la plainte mnésique, la BEMM 155 (batterie d'efficacité mnésique) qui évalue la mémoire verbale et la mémoire visuelle.

## **3.3 Evaluation fonctionnelle**

Le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne doit être apprécié à partir des échelles qui évaluent les activités de la vie quotidienne. Il est possible d'utiliser l'échelle Instrumental Activities of Daily Living (IADL) pour les activités instrumentales de la vie quotidienne. Il y a également l'échelle simplifiée comportant les 4 items les plus sensibles tels que l'utilisation du téléphone, l'utilisation des transports, la prise de médicaments ou encore la gestion des finances. Si la personne n'est pas ou plus capable de réaliser l'un de ces items, cela implique un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne du patient. Pour les activités basiques de la vie quotidienne, il y a l'échelle Activities of Daily Living (ADL) et le Disability Assessment for Dementia (DAD).

### **3.4 Evaluation thymique et comportementale**

L'entretien doit rechercher une dépression (critères DSM-IV-TR, cf annexe 1), qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel, mais surtout s'accompagner ou cacher un syndrome démentiel. Un syndrome dépressif seul ne suffit pas à expliquer un déclin cognitif. Le comportement du patient doit être évalué durant l'entretien en recherchant des troubles affectifs, comportementaux ou d'expression psychiatrique (troubles du sommeil, apathie, dépression, anxiété, hyperémotivité, irritabilité, agressivité, hallucinations, idées délirantes) qui peuvent être observés dans la symptomatologie d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence. Il est possible d'évaluer la thymie et le comportement du patient à l'aide d'échelles, telles que le NeuroPsychiatric Inventory (NPI) et l'échelle de dysfonctionnement frontal (EDF) (HAS, 2008).

## **4 Les examens paracliniques**

### **4.1 Examens biologiques**

Afin d'exclure une étiologie métabolique, et d'identifier des pathologies cliniques pouvant compliquer les syndromes démentiels, des tests sanguins sont recommandés pour l'évaluation initiale des patients présentant des troubles cognitifs. Il est recommandé de faire des examens biologiques, afin de rechercher une autre cause aux troubles cognitifs et de dépister une comorbidité (Leuba et coll., 2011).

Pour cela, il est possible de faire un dosage de la thyroestimuline hypophysaire (TSH), un hémogramme, un ionogramme sanguin, une glycémie, une calcémie, une albuminémie et un bilan rénal avec la clairance sanguine et la créatinine. Un dosage de la vitamine B12, un dosage des folates, un bilan hépatique (transaminases,  $\gamma$ -GT), une sérologie syphilitique, VIH ou de la maladie de Lyme sont prescrits en fonction du contexte clinique (HAS, 2008).

Un dosage protéique du liquide céphalorachidien (LCR) peut aussi être effectué afin de doser les protéines tau et le peptide A $\beta$ . Lorsqu'elle est dosée dans ce liquide, la protéine tau n'apparaît pas sous sa forme complète mais sous des formes protéolysées, c'est à dire en différents fragments des six isoformes de tau. La technique biochimique de Western blot ou encore ELISA permet de doser la majeure partie de ces fragments de protéines tau et le peptide A $\beta$ . On dosera majoritairement le peptide A $\beta$ 42 puisque c'est sous cette forme que l'on peut observer des variations de concentrations significatives entre les patients Alzheimer et les sujets témoins. Néanmoins, le dosage du peptide A $\beta$ 40 est également réalisable. On retrouve également ces éléments dans le LCR des sujets contrôles, ce qui montre que la mort neuronale, la phosphorylation de tau et la voie amyloïdienne sont des événements qui existent à bas bruit et de manière physiologique. Ce ne sont que les concentrations qui vont varier entre ces différentes populations. On observe une diminution de la concentration du peptide A $\beta$ 42 et une augmentation des concentrations des protéines T-tau et P-tau dans le LCR avec une sensibilité et une spécificité pour ces marqueurs de diagnostic

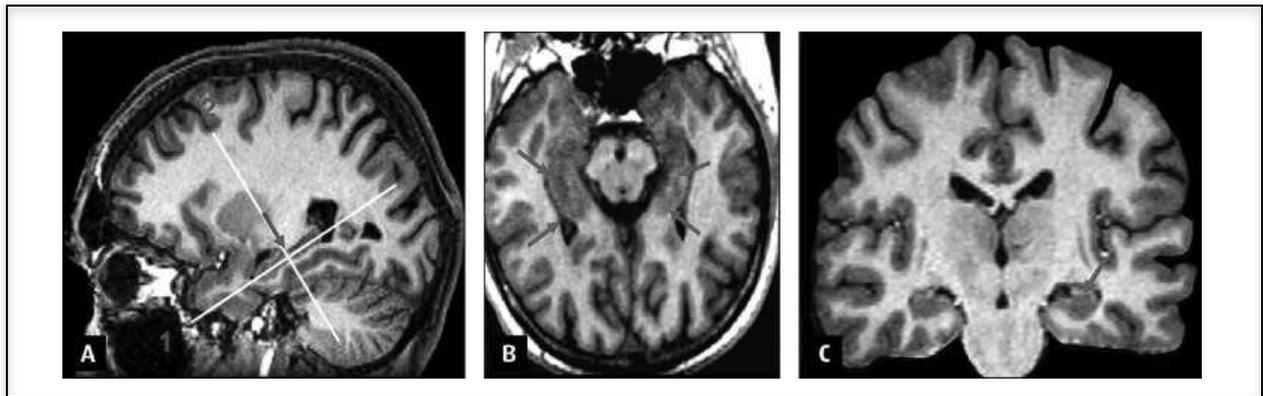
comprises respectivement entre 80% et 90% et entre 90 et 95%. Les valeurs seuils se situent entre 450 et 700 ng/L pour Aβ42 et entre 300 et 480ng/L pour T-tau et 50 et 60ng/L pour P-tau (Vellas et coll., 2013)

## **4.2 Examen de Neuro-Imagerie**

L'imagerie a une double utilité puisqu'elle permet d'une part, d'écarter les causes curables de démence (hydrocéphalie à pression normale, hématome sous durale chronique, tumeur frontale) grâce à un examen scanographique et d'autre part, d'apporter des arguments en faveur d'une maladie d'Alzheimer avec une supériorité de l'IRM, notamment dans les formes débutantes de la maladie (Dietemann, 2012). Néanmoins, il faut également prendre en compte l'étude du métabolisme cérébral en tomographie par émissions de positons (TEP). L'utilisation des marqueurs biologiques combinée aux critères cliniques permet de détecter les patients à des stades de plus en plus précoces (Saint-Aubert et coll., 2012)

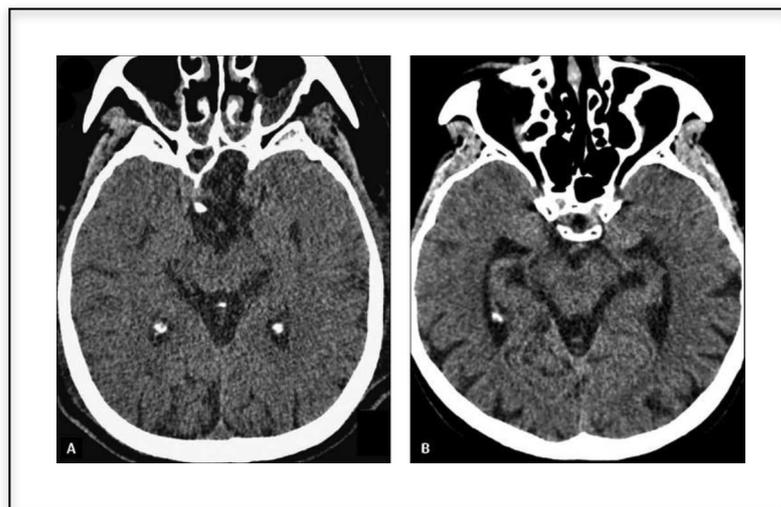
### **4.2.1 Scanner cérébral ou tomodensitométrie (TDM)**

Les coupes scanographiques qui sont réalisées selon le grand axe du lobe temporal (Figure 8) permettent une appréciation précise et rapide de la dilatation de l'extrémité antérieure de la corne temporale. La dilatation de cette corne n'est autre que le reflet de l'atrophie hippocampique globale, bilatérale et symétrique. Par ailleurs, on associe habituellement, une diminution de l'amygdale à l'atrophie de l'hippocampe. L'atrophie hippocampique est également associée à une diminution au niveau cortical, qui touche la face interne du lobe temporal au niveau du gyrus hippocampique (cortex entorhinal). Chez des patients à risque, il est possible de déceler une atrophie hippocampique avant même que les symptômes cognitifs n'apparaissent. La TDM (Figure 9) reste l'examen de première intention. Elle est utile pour chercher les causes de démence chirurgicale, des lésions vasculaires ou une atrophie. Elle permet d'éliminer la plupart des causes de démence telles que les hématomes sous-duraux, certaines tumeurs ou encore une hydrocéphalie à pression normale. En règle générale, elle est pratiquée sans injection et elle est suffisante pour éliminer la plupart des causes de démence chirurgicale. Cet examen est le plus souvent réalisé en coupes axiales dans le plan orbito-méatal qui passe par l'angle externe de l'orbite et le conduit auditif externe. Les meilleurs résultats pour une exploration d'une MA sont obtenus dans le plan axial parallèle au grand axe des hippocampes (Lehéricy et coll., 2007).



**Figure 8** - (Lehéricy et coll., 2007) - Plans de coupes du lobe temporal

- A) Coupe parasagittale passant par l'hippocampe (flèche). B) Coupe axiale passant par le grand axe de l'hippocampe (plan de coupe 1 sur l'image A). Les régions hippocampiques sont indiquées par les flèches.  
 C) Coupe coronale oblique perpendiculaire au grand axe de l'hippocampe passant par le corps de l'hippocampe (plan de coupe 2 sur l'image A). L'hippocampe est indiqué par la flèche



**Figure 9** - (Lehéricy et coll., 2007) - Maladie d'Alzheimer

Coupes axiales TDM dans le plan parallèle au grand axe de l'hippocampe chez un sujet sain (A) et un patient atteint de maladie d'Alzheimer (B). Il existe une atrophie des reliefs hippocampiques (tête de flèche) et amygdaliens (étoile) et un élargissement de la corne temporale du ventricule latéral (flèche).

#### 4.2.2 IRM encéphalique

Les progrès de la neuro-imagerie ont permis d'importantes avancées de nos connaissances concernant les modifications anatomiques et fonctionnelles dans la maladie d'Alzheimer aux différents stades (Saint-Aubert et coll., 2012). La HAS préconise l'imagerie par résonance magnétique (IRM) plutôt que le TDM quand cela est possible. L'IRM est une technique non invasive qui utilise des champs

magnétiques et des ondes dans le domaine des fréquences radio. Elle permet, sur le plan anatomique, de réaliser des coupes dans tous les plans de l'espace et offre un excellent contraste entre substance blanche et substance grise. C'est un meilleur outil d'analyse de l'atrophie temporale que le TDM. L'IRM va donc permettre de rechercher des signes positifs de démence dégénérative, une meilleure détection des anomalies vasculaires et l'utilisation de plusieurs types de séquences comme la spectroscopie ou l'imagerie de diffusion. La spectroscopie du proton par RMN permet de réaliser une mesure non invasive d'un certain nombre de métabolites tels que le myo-inositol qui se trouve augmenté dans la maladie d'Alzheimer ou encore le N-Acetylaspartate qui lui, se trouve diminué. L'imagerie de diffusion quant à elle, s'intéresse aux mouvements des molécules d'eau libres selon les trois dimensions de l'espace. Ainsi, elle visualise les réseaux de fibres de substance blanche et le déplacement des molécules d'eau qui se fait plus facilement dans l'axe des fibres de substance blanche que dans un plan perpendiculaire. Chez les patients atteints de MA, on observe une augmentation du coefficient apparent de diffusion et une réduction de l'anisotropie dans le lobe temporal et l'hippocampe (Bonccœur-Martel et coll., 2007). Actuellement, l'IRM est plus souvent demandée lorsque le diagnostic reste incertain ou avant l'inclusion dans un essai thérapeutique.

L'IRM est basée sur l'exploration standard de coupes sagittales en T1, de coupes axiales en densité protonique, en T2, en FLAIR, ou encore en T1 3D perpendiculaires à la corne temporale. La séquence T1 donne un contraste anatomique. En effet, la substance blanche apparaît blanche, la substance grise, grise et le LCR noir. Dans une image pondérée en T1, la graisse apparaît hyperintense (couleur claire) et l'eau hypointense. Sur les séquences pondérées en T2, l'eau apparaît hyperintense (couleur claire) et la graisse un peu plus sombre que l'eau. Les séquences en T2 sont considérées comme plus sensibles pour détecter au sein d'un tissu des variations de contraste liées à une pathologie évolutive à ses débuts. La séquence FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) supprime le signal qui provient du LCR et fait apparaître de façon hyperintense les lésions de substance blanche.

Les coupes axiales et coronales permettent de visualiser une dilatation de la partie antérieure des cornes temporales. Il est important de savoir que dans l'atrophie cérébrale diffuse, qui n'est pas exceptionnelle chez le sujet âgé, les cornes temporales ne sont pas ou peu dilatées. La dilatation de la corne temporale montre une atrophie hippocampique globale, bilatérale et symétrique. Dans les formes familiales de la maladie d'Alzheimer, il est possible de déceler une atrophie de l'hippocampe et du cortex parahippocampique même chez des patients asymptomatiques..

L'IRM à très haut champ permet de visualiser un possible amincissement localisé dans les formes débutantes (Dietemann, 2012). En 2009, Querbes et ses collaborateurs ont mis en place un outil automatisé d'aide au diagnostic de la MA qui utilise les IRM structurales de sujets Alzheimer, MCI, et de volontaires sains. Ainsi, ce logiciel évalue l'épaisseur corticale et fournit un index d'épaisseur corticale permettant de différencier les patients atteints de MA des témoins, mais également de prédire l'évolution vers une MA démentielle chez des sujets « MCI » avec une spécificité de 69% et une sensibilité de 75% (Saint-Aubert et coll., 2012).

La résonance magnétique nucléaire permet également d'évaluer la sévérité de la démence grâce à l'importance ou non de l'atrophie du corps calleux. Ce dernier est défini comme étant la plus grande

structure de substance blanche reliant les deux hémisphères cérébraux et permettant de réaliser la plupart des communications (Vargas et coll., 2009).

L'atrophie cérébrale débute au niveau du rhinencéphale (cortex entorhinal) et de la partie interne des lobes temporaux (hippocampe). La classification de Scheltens permet de côter l'atrophie hippocampique en cinq stades, 0 étant normal : les stades 1 et 2 correspondent au mild cognitive impairment (MCI) qui peut rester isolé ou évoluer vers une maladie d'Alzheimer, les stades 3 et 4 sont évocateurs de démence de type Alzheimer. L'atrophie s'étend ensuite progressivement vers les régions temporales postérieures et pariéto-occipitales. L'élargissement de la partie postérieure du sillon cingulaire, avec gradient d'atrophie antéropostérieure, est un signe d'IRM en faveur de ce diagnostic. Certaines formes de MA se manifestent par une atrophie occipitale ressemblant à la maladie de Benson ou atrophie corticale postérieure (Héran et coll., 2013).

Dans les formes plus évoluées, on observe une atrophie du cortex au niveau de la face supérieure du lobe temporal avec un élargissement de la vallée sylvienne ainsi que les lobes pariétaux et frontaux. Le cortex étant, cette fine couche de matière qui se replie sur elle même pour former des circonvolutions si apparentes du cerveau. L'atrophie corticale, sur une période de 10 ans, peut faire perdre jusqu'à 10% du poids du cerveau d'un patient souffrant d'Alzheimer, alors que pour un individu sain, cette perte n'est que de 2% environ. Par ailleurs, les études en IRM fonctionnelle révèlent que la connectivité est altérée chez les patients MA par rapport aux témoins lors de la réalisation de tâches d'activation ou de repos. Ce qui permet de mettre en évidence d'importants changements survenant au cours de la maladie.

#### **4.2.3 Tomographie par émission de positons**

La tomographie à émission de positons (TEP) au  $^{18}\text{F}$ -2-fluoro-2-déoxy-D-glucose (FDG) permet une mesure de la consommation régionale de glucose. La consommation du glucose est un reflet du métabolisme neuronal. La TEP est utilisée dans les formes cliniquement atypiques (Coleman, 2007). Dans la maladie d'Alzheimer, on détecte précocement une réduction du métabolisme au niveau des aires associatives néocorticales (cortex cingulaire postérieur, cortex temporopariétal et frontal multimodal) alors que les régions visuelles et sensorimotrices, les ganglions de la base du cervelet sont relativement préservés. Les anomalies sont décelables chez les patients à haut risque génétique et encore asymptomatiques (Lehéricy et coll., 2007).

Kljajevic et ses collaborateurs ont cherché à déterminer, en 2014, le lien entre l'hypométabolisme et une atrophie dans le développement de la MA. A partir de la TEP, ils ont montré le lien entre la pathologie amyloïde au niveau cortical et les différents stades de la MA, au delà des troubles cognitifs. Par ailleurs, ils ont observé une diminution du métabolisme au sein de la matière grise. Ils en ont conclu que l'hypométabolisme est un marqueur plus sensible de l'atrophie dans la phase préclinique de la MA en appuyant sur le fait que la charge amyloïde peut affecter l'activité synaptique et par conséquent conduire à une perte synaptique et une perte neuronale ultérieure.

Dans une autre étude, Chetelat et ses collaborateurs avaient déjà montré, en 2008, que l'hypométabolisme était plus important que l'atrophie dans des régions telles que le cingulum mais aussi les cortex temporo-pariétaux et para-hippocampiques, alors que ces deux mesures semblaient similaires dans l'hippocampe. Cela suggère alors l'implication d'un réseau fonctionnel et complexe et non d'une structure cérébrale isolée dans le développement des troubles cognitifs observés dans la MA.

#### **4.2.4 La spectroscopie protonique**

La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire est un examen neuroradiologique de plus en plus pratiqué dans l'exploration des pathologies neurologiques en complément des séquences classiques d'IRM (Galanaud et coll., 2007).

La maladie d'Alzheimer repose sur des changements histopathologiques impliquant des mécanismes complexes au niveau cérébral. Les changements histopathologiques peuvent être la cause ou le résultat de modifications des voies métaboliques du SNC impliquant des métabolites tels que le N-acétylaspartate (NAA), la myoinositol (MI), la choline, la créatine et le lactate comme le montre *in vivo* la spectroscopie de RMN. L'avantage de cet examen est qu'il n'est pas invasif et qu'il permet de collecter des données et des informations à différents stades de la MA. Ces éléments positifs sont toutefois limités par la faible résolution des spectres qui perturbe fortement la détection et la quantification des métabolites *in vivo* par rapport à des expériences *in vitro* (Botosoa et coll., 2012).

### **4.3 Analyse du LCR**

L'élaboration récente de nouveaux traceurs radioactifs spécifiques de la protéine amyloïde (dont le PIB, un dérivé de la thioflavine) permet maintenant d'obtenir des informations quantitatives sur la présence des dépôts amyloïdes dans le cerveau. Le PIB est un traceur marqué au Carbone 11 et élaboré par l'université de Pittsburgh. Ce traceur marque les plaques chez la souris transgénique et plus récemment chez l'Homme (Klunk et coll., 2004).

Actuellement, trois types de marqueurs ont été développés et sont disponibles en recherche afin d'identifier les lésions neuro-pathologiques et les modifications structurelles et fonctionnelles de la MA. On retrouve les marqueurs d'imagerie morphologique (IRM, volumétrie de l'hippocampe), fonctionnelle (TEP-PIB) et les marqueurs biologiques soit du LCR (dosages du peptide A $\beta$ 42, de la protéine Tau et de sa forme phosphorylée P-Tau<sub>181</sub>) soit du plasma (dosages des peptides A $\beta$ 42, A $\beta$ 40 et de ses formes tronquées A $\beta$ <sub>n</sub>-42, A $\beta$ <sub>n</sub>-40). Seuls les biomarqueurs du LCR donnent accès *in vivo* aux deux lésions physiopathologiques du processus Alzheimer. Le profil typique des biomarqueurs en faveur d'un processus Alzheimer associe une diminution du peptide A $\beta$ 42 et une augmentation du taux de T-Tau et de P-Tau (Gabelle et coll., 2013). Les

dosages de Tau et de P-Tau 181 sont tous les deux évalués avec une sensibilité de 88% et une spécificité de 80%.

Une méta-analyse incluant 13 études sur l'Aβ42 avec 600 patients atteints de MA versus 450 sujets témoins, 36 études avec la protéine Tau comparant 2500 MA versus 1400 contrôles, et 11 études sur la P-Tau avec 800 MA vs 370 contrôles, conclut à une spécificité globale des biomarqueurs comprise en 85% et 94% et une sensibilité entre 83 et 100% (Blennow et Hampel, 2003).

De Souza, Dubois et leurs collaborateurs ont réalisé une étude afin de déterminer si les biomarqueurs du LCR et l'imagerie amyloïde permettaient de poser un diagnostic de MA lorsqu'il y avait un syndrome amnésique de type hippocampique (SATH). Pour cela, ils ont sélectionné dix sujets témoins et 22 patients atteints de MA selon les critères suivants : un SATH isolé ou associé à d'autres déficits cognitifs, une installation progressive et initiale du déficit mnésique et l'absence de syndrome extrapyramidal. Ils ont confronté le diagnostic neuropsychologique avec le diagnostic physiopathologique posé par l'analyse des biomarqueurs du LCR et/ou l'imagerie amyloïde en tomographie d'émission de positons (TEP-PIB). Tous les sujets ont été soumis à une IRM, une TEP-FDG et une TEP-PIB permettant une mesure de l'index global (IG) de fixation du ligand et une ponction lombaire a été réalisée chez 17 patients sur 22. Les résultats ont montré que tous les patients Alzheimer avaient un hypométabolisme temporel interne (HTI). De plus, sur les 22 patients, 18 avaient une TEP-PIB positive ( $IG > 1,4$ ) et quatre une TEP-PIB négative. Dans le groupe PIB positif, une ponction lombaire a été réalisée chez 13 patients et elle a montré pour tous un profil typique de MA alors que dans le groupe PIB négatif, elle a montré un profil de MA pour 2 patients sur 4. Tous les sujets témoins avaient un examen TEP-PIB négatif. Ainsi, cela conforte l'intérêt de l'identification du SATH dans la démarche sémiologique de la MA (de Souza et coll., 2012).

#### **4.4 Electroencéphalogramme**

La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) n'est recommandée qu'en fonction du contexte clinique : crise comitiale, suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique, suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob, etc. ou en cas de confusion ou d'aggravation rapide d'une démence connue dans l'hypothèse d'un état de mal non convulsif (HAS, 2008).

#### **4.5 Etude génétique**

Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est pas recommandé comme un test de dépistage de la MA ou comme un test de diagnostic complémentaire.

Après consentement écrit, la recherche d'une mutation sur l'un des trois gènes actuellement en cause (APP, PSEN1, PSEN2) peut être réalisée chez les patients avec des antécédents familiaux de démence

évocateurs d'une transmission autosomique dominante. Si une mutation a été identifiée chez un patient, un diagnostic présymptomatique peut être réalisé chez toutes les personnes qui ont un lien de parenté avec le patient. Pour cela, il faut un consentement écrit. Ce diagnostic présymptomatique ne peut être entrepris que dans le cadre d'une procédure d'information et de prise en charge se déroulant au sein d'une consultation multidisciplinaire de génétique (HAS, 2008).

#### **4.6 Biopsie cérébrale**

La biopsie cérébrale peut permettre de réaliser un diagnostic spécifique dans certaines démences de cause rare. Ce prélèvement ne doit être entrepris qu'exceptionnellement et dans des centres spécialisés.

#### **4.7 Examen post mortem**

Le diagnostic post mortem de la maladie d'Alzheimer est à la fois un examen quantitatif et qualitatif. Pendant longtemps, le diagnostic a porté sur le nombre de plaques séniles (amyloïdes) puis les neurones en dégénérescence neurofibrillaire ont été pris en compte. C'est ainsi, que les premiers critères quantitatifs de Khachaturian (Khachaturian, 1985) étaient établis sur le nombre de plaques séniles. Si un patient de moins de 50 ans avait moins de 2 plaques séniles par millimètre carré, on excluait le diagnostic de MA. De la même façon, on exclut le diagnostic chez un patient entre 50 et 64 ans, s'il a moins de 8 plaques / mm<sup>2</sup>, entre 64 et 74 ans, s'il a moins de 10 plaques / mm<sup>2</sup> et au dessus de 75 ans avec moins de 15 plaques / mm<sup>2</sup>. Cependant, les plaques séniles ne sont pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer puisqu'on les retrouve aussi dans les démences avec corps de Lewy. C'est pourquoi, les neurones en dégénérescence neurofibrillaire ont été pris en compte bien qu'ils ne soient pas spécifiques, eux non plus, de la maladie d'Alzheimer. C'est la concordance des deux qui caractérise la MA. Les plaques séniles vont se répandre dans l'ensemble du cortex cérébral alors que les DNF se répartissent de manière hiérarchisée en commençant par l'hippocampe, puis le cortex temporal, puis les régions associatives puis l'ensemble du cortex (Pasquier, 2006).

#### **4.8 Les perspectives**

Au delà des trois biomarqueurs énumérés précédemment, d'autres marqueurs protéiques commencent à être utilisés en pratique de routine dans certains centres comme l'Aβ38, l'Aβ40 ou les formes solubles de l'APP (sAPPα, sAPPβ). Les dosages du peptide Aβ38 et du sAPPβ semblent pertinents dans l'arsenal « diagnostic » de la maladie d'Alzheimer lorsque l'on hésite avec une démence fronto-temporale. Ainsi, dans une étude comparant 52 patients atteints de MA contre 34 patients atteints de DFT, le marqueur amyloïde le

plus pertinent semble être le ratio A $\beta$ 38/A $\beta$ 40 (AUC = 0,87). Concernant la discrimination entre une MA et une démence à corps de Lewy (DCL), le peptide A $\beta$ 40 et le ratio A $\beta$ 42/A $\beta$ 38 (avec une sensibilité et une spécificité respectivement de 78% et 67%) semblent également intéressants. En effet, dans la maladie d'Alzheimer, on observe une augmentation des concentrations de Tau total, de Tau-181 $\beta$ , du rapport A $\beta$ 40/A $\beta$ 42, un taux normal de A $\beta$ 1-38 et un taux normal ou diminué de A $\beta$ 1-42 alors que dans le cas d'une DCL, les taux de A $\beta$ 40/42, de Tau total, de Tau-181 $\beta$  sont normaux et ceux de A $\beta$ 1-42, A $\beta$ 1-40 et A $\beta$ 1-38 sont diminués. (Gabelle et coll., 2013).

## **IV LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX**

Actuellement, il n'existe pas de traitement permettant d'arrêter ou de diminuer la détérioration des cellules nerveuses au cours de la maladie d'Alzheimer. Cependant, quatre médicaments ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Parmi ces médicaments, on retrouve trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChe) et un antagoniste des récepteurs NMDA. Selon les dernières recommandations de 2011 de la HAS, il n'y a pas d'argument pour prescrire une bithérapie associant les deux classes thérapeutiques (Maire et coll., 2013). Par ailleurs, leur efficacité est faible et discutable et elle a été essentiellement démontrée sur la cognition et les activités de la vie quotidienne. Ainsi, ces traitements ne semblent avoir qu'un impact modéré sur le déclin, l'entrée en institution et sur la qualité de vie.

La HAS n'oublie pas de mentionner qu'ils ne sont pas dénués d'effets indésirables et qu'il n'est pas rare d'observer des troubles digestifs, cardiovasculaires et neuropsychiatriques pouvant entraîner l'arrêt du traitement. De nombreuses interactions ont été observées avec les psychotropes pourtant fréquemment prescrits avec ces médicaments.

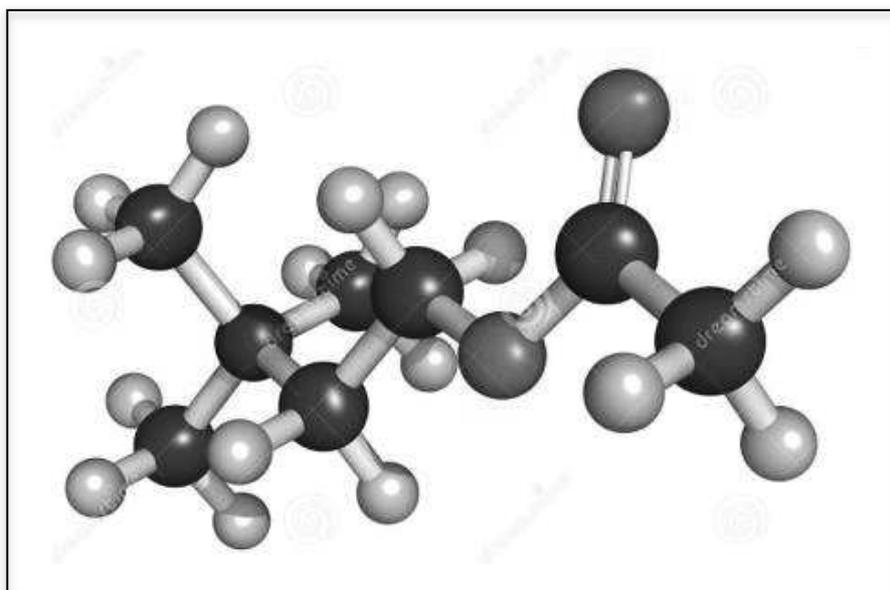
Selon les récentes données de la littérature, la commission de la transparence de la HAS a estimé que le service médical rendu pour ces médicaments était faible dans la prise en charge du patient atteint de maladie d'Alzheimer. C'est pourquoi, on leur a attribué un ASMR (amélioration du service médical rendu) de niveau V. Il n'a pas encore été démontré de lien entre la prise de ces médicaments et un ralentissement au stade supérieur de la maladie tout comme il n'a pas été établi qu'ils retardent le placement en institution spécialisée.

Des essais cliniques sur l'immunothérapie anti-amyloïde sont en cours et seront traités dans la dernière partie de ce chapitre.

### **1 Les médicaments qui ont une AMM dans le traitement de la MA**

Aujourd'hui, il y a quatre molécules qui présentent une AMM dans le traitement de la maladie d'Alzheimer selon les différents stades. Pour un MMSE compris entre 10 et 26, sont recommandés les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : le donépézil (E 2020, chlorhydrate de 2,3 – dihydro – 5,6 – diméthoxy – 2 [1 – (phénylméthyl) – 4 - pipéridinidiny] - méthyl – 1H – indène -1 – one, Aricept® 1998), la rivastigmine (SDZ – ENA 713, (+) (S) – N – éthyl – 3 - [(1 – diméthyl – amino) éthyl] - N – méthylphénylcarbamate hydrogène tartrate, Exelon®, 1998) et la galantamine (4aS,6R,8aS)-5,6,9,10,11,12-hexahydro-3-methoxy-11-methyl-4aH-[1]benzofuro[3a,3,2-ef] [2] benzazepin-6-ol, Réminyl®, 2000). Pour les formes modérées à sévères, on utilisera un modulateur glutamatergique : la mémantine (1-amino-3,5-diméthyladamantane) (Reiser G. et coll., 1988). Leur activité est symptomatique (Thomas et Hazif-Thomas, 2005).

## 1.1 Les inhibiteurs de l'acétylcholine estérase



**Figure 10 : Forme moléculaire de l'Acétylcholine**

**D'après *fr.dreamstime.com***

Les systèmes de neurotransmission s'altèrent progressivement au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer. Le système cholinergique semble être particulièrement associé aux troubles des fonctions mnésiques, on parle d'hypothèse cholinergique. Cette hypothèse propose un rôle central du déficit de l'acétylcholine dans les symptômes cognitifs, fonctionnels et comportementaux que l'on retrouve dans la MA. Il semblerait que les noyaux cholinergiques soient altérés ainsi que les indices biochimiques de la fonction cholinergique et que cette altération soit révélée avec la sévérité de la démence (Checler et Buée, 2009).

Au niveau des terminaisons nerveuses cholinergiques, l'acétyltransférase transforme l'acétyl-coenzyme-A et la proline en acétylcholine qui est libérée dans la synapse où elle va se fixer sur les récepteurs cholinergiques post-synaptiques (de type muscarinique et nicotinique) afin de déclencher la transmission de l'influx nerveux. Puis, elle va être dégradée par l'acétylcholinestérase. Dans la maladie d'Alzheimer, on a une diminution des neurones cholinergiques qui peut atteindre 90% dans les stades sévères de la maladie et concerne surtout le néocortex, l'hippocampe, le noyau basal de Meynert, le striatum et le thalamus. En plus de ce déficit, on observe des modifications des transporteurs et des récepteurs de l'acétylcholine. Lors du fonctionnement normal d'une synapse cholinergique, l'acétylcholinestérase dégrade l'acétylcholine dans la fente synaptique. Des anticholinestérasiques ont été développés afin de réduire cette dégradation physiologique et ainsi, renforcer la transmission synaptique cholinergique (Barré et coll., 2007).

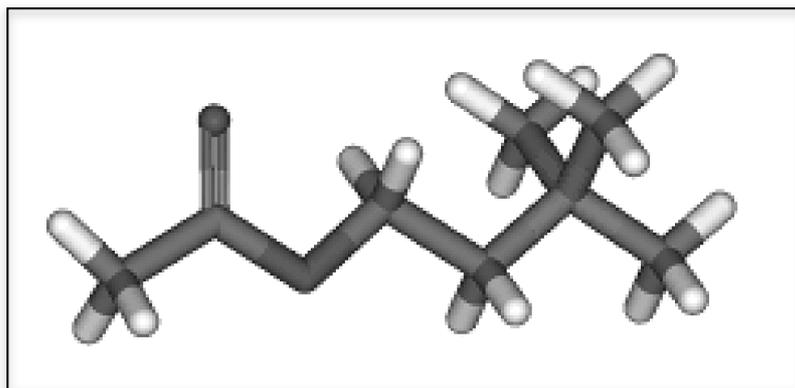
La Tacrine (Cognex<sup>®</sup>) était la première molécule anticholinestérasique utilisée dans le traitement de la MA mais elle fut retirée du marché en raison de sa toxicité hépatique. Actuellement, nous disposons de trois

inhibiteurs d'acétylcholinestérase, utilisés dans cette indication : l'Aricept<sup>®</sup> (donépézil), l'Exelon<sup>®</sup> (rivastigmine) et le Réminyl<sup>®</sup> (galantamine). D'autres inhibiteurs sont utilisés par ailleurs : la néostigmine, la pyridostigmine, le malathion... Ils présentent une action inhibitrice sur l'acétylcholinestérase et permettent de restaurer en partie la concentration physiologique d'acétylcholine dans les synapses touchées par la maladie. La Rivastigmine semblerait avoir une action complémentaire puisqu'elle inhibe une autre enzyme de dégradation localisée dans les cellules gliales du SNC : la butyrylcholinestérase. La Galantamine présenterait également un effet modulateur sur le récepteur nicotinique. Ils sont indiqués dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, avec des scores au MMSE situés entre 10 et 26. Ils semblent retarder de six mois les déficits cognitifs mais il apparaît clairement qu'ils ne stoppent pas la cascade pathologique sous-tendant la dysfonction synaptique responsable de ces déficits (Checler et Buée, 2009).

Ces médicaments ont des règles de délivrance particulières puisque leur prescription initiale est restreinte à certains spécialistes tels qu'un médecin neurologue, un psychiatre ou un gériatre. Pour les renouvellements, le patient doit présenter son ordonnance d'origine à son médecin traitant. Ces exigences sont liées à toutes les contraintes de mise en place du traitement et au suivi des effets indésirables. En effet, ces médicaments peuvent provoquer, au cours du traitement, des effets indésirables à types nausées, vomissements, diarrhées, épigastralgies, anorexie, céphalées, asthénie, agitation, cauchemars, étourdissements, vertiges, insomnies ou de crampes musculaires qui peuvent nécessiter de les arrêter. Par ailleurs, bien qu'ils soient rares, d'autres effets peuvent être observés tels qu'une atteinte hépatique, une incontinence urinaire, une bradycardie, une bronchoconstriction voire même une dépression respiratoire. (Vidal, 2014). Il n'est pas nécessaire de faire un suivi des fonctions hépatiques et rénales sauf si le patient présente déjà une pathologie du foie ou des reins à l'instauration du traitement. Ainsi, pour limiter ces effets secondaires, il est recommandé de réaliser des paliers lors de la mise en place du traitement (Touchon et Portet, 2004).

Ils sont disponibles sous différentes formes : forme orale (comprimés, comprimés à libération prolongée LP, comprimés orodispersibles, gélules, solution buvable) ou, dans le cas de la rivastigmine sous forme de patch.

### 1.1.1 Le Donépézil (Aricept®)



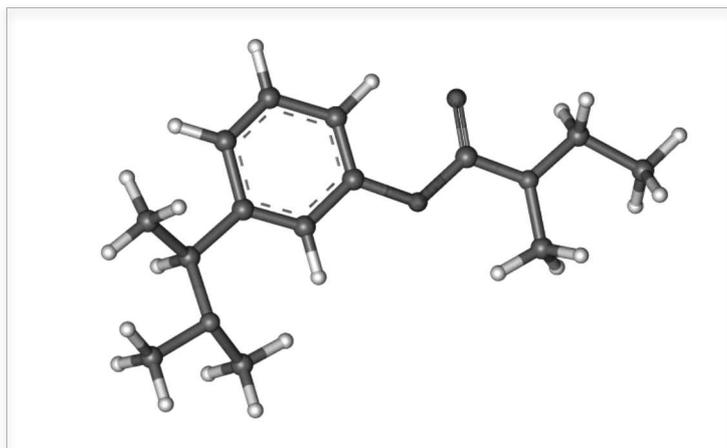
**Figure 11 : Forme moléculaire du Donépézil (Aricept®)**

D'après [www.fr.academic.ru](http://www.fr.academic.ru)

Le Donépézil est un inhibiteur réversible de l'acétyl-cholinestérase que l'on utilise dans les stades légers à modérés de la MA. Il existe deux dosages : 5 et 10 mg à administrer en une seule prise par jour. La dose initiale est de 5mg par jour pendant 4 à 6 semaines que l'on peut augmenter ensuite à 10mg (dose maximale). Selon les données recueillies par le dictionnaire Vidal 2015, le donépézil conduit à une augmentation dose-dépendante et statistiquement significative du pourcentage de patients considérés comme répondeurs au traitement. Ainsi, une analyse menée pendant 6 mois sur environ 350 patients et selon trois critères d'efficacité : ADAS-Cog (échelle de mesure de la performance cognitive), CIBIC (échelle de mesure de la fonction globale) et la sous-échelle des activités de vie quotidienne, CBR (échelle de mesure des activités du patient liées à la vie en société, aux activités quotidiennes...) a permis de montrer l'intérêt de donner du Donépézil 10mg en une prise par jour par rapport au 5mg. La CIBIC-plus détermine l'impression de changement de l'état du patient par le soignant et elle est notée de 1 (amélioration importante) à 7 (dégradation importante). L'ADAS-Cog est composée de 11 items qui évaluent plusieurs domaines cognitifs, notamment ceux qui sont détériorés dans la maladie d'Alzheimer (mémoire, langage, praxie, etc.). Selon une méta-analyse présentée dans un rapport d'évaluation de la HAS en 2011, la prise de 10mg par jour de Donepezil pendant 12 semaines, permet de diminuer le score de l'ADAS-Cog (0 – 70 points) de 1,97 et le MMSE (0 – 30 points) de 1,17. Sur une durée de 24 mois, le score moyen de l'ADAS-Cog a diminué de 2,9 points et le MMSE a gagné 1,21 points (HAS, 2011). Ainsi, ces résultats montrent que le Donépézil a un effet modeste et transitoire (quelques mois).

Les concentrations plasmatiques maximales du Donépézil sont atteintes en 3 à 4 heures après une administration par la voie orale. Il a une demi-vie d'élimination assez longue, d'environ 70h qui justifie la prise unique par jour et son état d'équilibre est atteint par l'administration répétée de ces prises uniques quotidiennes. L'alimentation n'a aucun impact sur son absorption. Concernant sa distribution, il est lié à 95% aux protéines plasmatiques.

### 1.1.2 Rivastigmine (Exelon®)



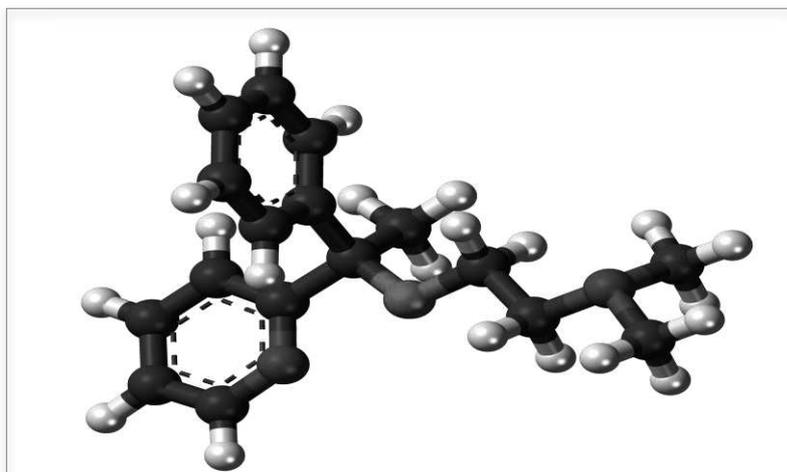
**Figure 12 : Forme moléculaire de la Rivastigmine (Exelon®)**

*D'après [www.wikiwand.fr](http://www.wikiwand.fr)*

La rivastigmine est un inhibiteur pseudo-irréversible de l'acétyl-cholinestérase et son efficacité est dose dépendante. De par son action pseudo-irréversible, la rivastigmine, après un traitement au long cours, entraîne une diminution de l'activité des acétylcholinestérases contrairement au donépézil et à la galantamine qui ne présentent pas d'action irréversible. L'inhibition de l'enzyme passe par une alkylation (liaison covalente) avec dégradation de l'inhibiteur, processus irréversible à l'instar d'autres inhibiteurs irréversibles. Cependant, l'enzyme peut redevenir fonctionnelle avec une désalkylation lente et réversible. Au delà de son effet sur la cholinestérase, la rivastigmine présente un effet inhibiteur de la butyrylcholinestérase. Sur le plan clinique, le rapport de la HAS de 2011 montre que la prise de de 12mg par jour de Rivastigmine permet de diminuer de 2,46 points le score de l'échelle ADAS-Cog et d'augmenter le MMSE de 1,02 points au bout de vingt-six semaines de traitement. (HAS, 2011). A une posologie de 6 à 12 mg par jour, 10% des patients répondent positivement et voient leur score à l'ADAS-Cog diminuer de 4 points (Thériaque, 2015).

Le traitement est instauré à la posologie initiale de 1,5mg deux fois par jour. Si la tolérance est bonne au bout de deux semaines de traitement, la dose peut être augmentée à 3mg deux fois par jour. La dose maximale quotidienne recommandée étant de 6mg deux fois par jour. Pour arriver à ce dosage, il sera nécessaire de réaliser des paliers de 1,5mg toutes les deux semaines. Le traitement d'entretien (3 ou 6 mg deux fois par jour) peut être maintenu aussi longtemps qu'il y aura un bénéfice thérapeutique pour le patient. Si après trois mois de traitement à la dose d'entretien, aucun effet n'est observé, le traitement devra être arrêté. Il existe aussi le dispositif transdermique qui se présente sous deux dosages : 4,6mg/24h et 9,5mg/24h. Les effets indésirables pour cette forme semblent être moins importants que pour la forme orale même si ce dernier peut provoquer parfois des réactions allergiques cutanées locales. Cela implique de changer quotidiennement la position du patch comme cela est préconisé généralement sur l'ordonnance du médecin.

### 1.1.3 La Galantamine (Reminyl®)



**Figure 13 : Forme moléculaire de la Galantamine d'après**

*[http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/pharmakologia/classes\\_stud/en/pharm/prov\\_pharm/ptn/Pharmacology/3%20year/04%20Anatomical%20and%20physiological%20peculiarities%20of%20autonomic%20nervous%20system.htm](http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/pharmakologia/classes_stud/en/pharm/prov_pharm/ptn/Pharmacology/3%20year/04%20Anatomical%20and%20physiological%20peculiarities%20of%20autonomic%20nervous%20system.htm)*

La Galantamine, issue du perce-neige *galanthus nivalis*, alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. Son effet comme anticholinestérasique est renforcé par sa propriété de ligand allostérique des récepteurs nicotiques pré- et post- synaptiques. Elle augmente l'efficacité de la stimulation de l'acétylcholine sur ses récepteurs. et semble avoir un effet sur la butyrylcholinestérase. L'inhibition de cette enzyme, permet de réduire la toxicité, et présente donc un effet neuroprotecteur.

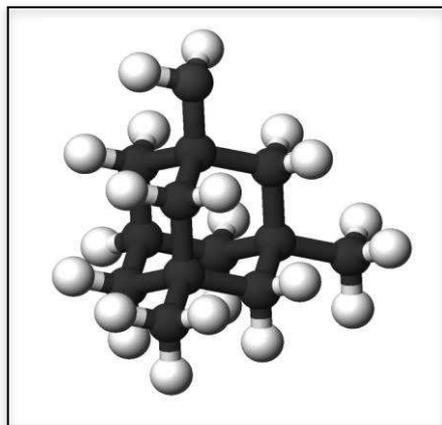
Des études portées sur des patients atteints de MA légère à modérée ont montré que la Galantamine avait une action bénéfique sur les fonctions cognitives, sur la réalisation des tâches quotidiennes et sur le comportement des patients. De plus, une étude réalisée en 2002 sur la prise de Galantamine chez des patients atteints de MA modérée à avancée, avec un score compris entre 10 et 12 au MMSE, a montré qu'elle présentait des effets modérés sur les fonctions cognitives par rapport au placebo avec un maintien des capacités fonctionnelles et un retard des symptômes (Wilkinson et coll., 2002). Elle est indiquée dans le traitement symptomatique des formes légères ou modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. Toutefois, ses effets sont modestes puisqu'après treize semaines de traitement, on observe en moyenne une diminution de 2,39 points sur l'échelle ADAS-Cog et 2,96 points au bout de vingt-six semaines (HAS, 2011). De plus, dans les essais cliniques, versus placebo, d'une durée de 5 à 6 mois, les doses de 16 et de 24mg par jour ont été considérées comme présentant le meilleur rapport bénéfice/risque (Thériaque, 2011). A la dose de 24 mg par jour, il y a 60% de patients qui répondent au traitement.

La posologie initiale recommandée est de 8 mg/jour (4 mg matin et soir) pendant 4 semaines puis elle est augmentée à 16mg par jour (8mg matin et soir) en traitement d'entretien. Il est nécessaire d'évaluer le

bénéfice apporté et la tolérance tout au long du traitement. S'il n'y a plus de preuve de l'effet thérapeutique ou si le patient ne tolère plus le traitement, il sera envisageable de l'arrêter. Dans certains cas, il est possible d'augmenter cette posologie d'entretien à 24 mg/jour.

## 1.2 Les antagonistes des Récepteurs NMDA

### 1.2.1 Ebixa® Mémantine



**Figure 14 : Forme moléculaire Mémantine (Ebixa®)  
D'après [www.memantinehcl.com](http://www.memantinehcl.com)**

Parmi les médicaments utilisés dans le traitement de la maladie d'Alzheimer, la Mémantine est le seul à ne pas être un inhibiteur de la cholinestérase.

C'est en 1970 que son action sur le SNC a été mise en évidence. C'est un antagoniste non compétitif qui agit sur les récepteurs N-méthyl-D-Aspartate (NMDA) du glutamate, substance neuro-excitatrice, à des taux élevés. Elle bloque le canal du récepteur de manière voltage-dépendante comme le fait le Magnésium. Mais, sa liaison est maintenue pour une dépolarisation légèrement plus forte. Ainsi, elle augmenterait le rapport signal/bruit où le signal correspond à une stimulation cérébrale physiologique potentiellement responsable du développement d'un potentiel à long terme (PLT) et du processus de mémorisation et où le bruit correspond à un excès de glutamate synaptique excitotoxique d'origine pathologique. En effet, un des mécanismes à l'origine de la MA serait une suractivité des neurones glutamatergiques avec pour conséquence au niveau postsynaptique, une entrée et une accumulation intracellulaire de  $Ca^{2+}$  à l'origine de la mort neuronale. Plusieurs études ont montré que la Mémantine inhibait la suractivité glutamatergique par une action modulatrice des récepteurs NMDA (Gallarda et Lôo, 2004).

La Mémantine a reçu son autorisation de mise sur le marché le 15 mars 2002 dans le traitement de la maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère avec un MMSE compris entre 3 et 20. Parmi les traitements utilisés dans la maladie d'Alzheimer, Ebixa® est le seul à avoir une indication dans les formes sévères. Il existe aujourd'hui sous deux formes galéniques : le comprimé sécable à 10 et 20mg et la forme buvable à

10mg pour 20 gouttes. La posologie quotidienne recommandée est de 20mg par jour en une seule prise que l'on obtient en réalisant des paliers de 5mg par semaine. Par ailleurs, il est important de prendre en compte la fonction rénale et les éventuels antécédents d'épilepsies pour adapter la posologie.

Une étude réalisée en 2003 a permis de montrer l'efficacité de la Mémantine à 20mg par jour par rapport à un placebo pendant une durée de 28 semaines. 252 patients d'âge moyen de 76 ans ont été inclus dans cette étude avec un score moyen au MMSE de 7,8. Le critère de jugement principal de cette étude reposait sur la CIBIC-plus et l'ADCS-ADL19. L'ADCS-ADL19 mesure l'autonomie de base pour les différentes activités de la vie quotidienne au travers de 19 items. Après étude des résultats, une amélioration clinique globale à la CIBIC-plus et une meilleure autonomie pour les actes de la vie courante ont été observées et une amélioration modeste des fonctions cognitives. En effet, pendant cette période, le score de MMSE a baissé de 0,6 points dans le groupe traité contre 0,9 dans le groupe placebo. (Reisberg, 2003).

Une autre étude randomisée réalisée sur 821 patients (453 patients dans le groupe mémantine et 368 dans le groupe contrôle) ayant un MMSE compris entre 10 et 19 a montré une différence significative sur l'ADAS-Cog au bout de 6 mois de traitement. En effet, avec le placebo, le score à l'ADAS-Cog augmente de 1 point au bout de 24 semaines alors qu'il diminue de 0,5 avec la mémantine. On a donc une différence de 1,5 points entre les deux. Concernant la SIB, elle a aussi été mesurée mais sur 1065 patients ayant un MMSE compris entre 3 et 14 (506 patients dans le groupe mémantine et 499 patients dans le groupe contrôle). Au bout de 6 mois, le score du groupe contrôle a diminué de 5,5 alors qu'il n'a baissé que de 2,2 points pour les patients ayant été traités par la mémantine, soit une différence de 3,3 points (Mecocci et coll., 2009).

## **2 Les médicaments pour lesquels le développement a été abandonné**

### **2.1 La propentofylline**

La propentofylline est une molécule dérivée de la xanthine. C'est un modulateur neuroprotecteur des cellules gliales qui inhibe la recapture de l'adénosine permettant d'augmenter ses taux extracellulaires. Ainsi, elle diminue la libération du glutamate et d'aspartate. Elle présente également des effets vasodilatateurs et antithrombotiques permettant un meilleur débit de perfusion. Elle a montré un effet neuroprotecteur dans l'ischémie cérébrale expérimentale. En outre, elle diminue la libération de glutamate ce qui la rendrait intéressante pour réduire certains processus pathologiques. Son intérêt a été démontré dans des études précliniques pour répondre à certains des processus pathologiques de la maladie d'Alzheimer et également son lien avec l'activation des cellules gliales à l'origine de la production des cytokines, des radicaux libres et du glutamate qui intervient dans la MA. Par ailleurs, elle a montré un effet neuroprotecteur dans l'ischémie cérébrale expérimentale et un effet positif dans les tests d'apprentissage et de mémorisation chez les animaux.

Son développement clinique était très avancé et plusieurs études ont été réalisées sur des patients Alzheimer afin de montrer son efficacité par rapport à un placebo. Parmi ces études, une a été randomisée, réalisée en double aveugle et contrôlée par un placebo sur 901 patients atteints de MA à un stade léger à modéré pendant 26 à 56 semaines. Elle a montré que la prise avant les repas de 300 mg de propentofylline présentait une efficacité sur les troubles cognitifs, sur les performances globales et sur les activités quotidiennes des patients sans que l'on observe d'effets indésirables importants. De plus, certaines études ont montré que les effets de la propentofylline n'étaient pas seulement symptomatiques mais qu'ils ralentissaient également la progression de la maladie. Malheureusement, ses effets n'étaient pas suffisamment importants pour que la molécule soit commercialisée (Rother et coll., 1998 ; Thomas et Hazif-Thomas, 2005) .

## **2.2 La métrifonate**

La métrifonate appartient à la famille des organophosphorés. Elle était utilisée anciennement pour traiter la schistosomiase et avait fait l'objet d'une publication dans la pharmacopée Française. C'est un inhibiteur irréversible et de longue durée d'action des cholinestérases. Des études cliniques ont été menées pour montrer ses effets positifs sur la transmission cholinergique au niveau du SNC chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Cependant, ses effets ne semblent pas supérieurs à ceux des autres anticholinestérases commercialisées dans la MA et des effets indésirables tels que des crampes au niveau des jambes et des faiblesses musculaires ont été décrits. Ces résultats ont conduit le laboratoire Bayer à arrêter les essais de cette molécule ( López-Arrieta et Schneider, 2006).

## **2.3 La xanoméline**

La xanoméline agit aussi sur les récepteurs cholinergiques par un effet agoniste direct sur les récepteurs M1 et M4 muscariniques présents majoritairement dans le cortex et au niveau des régions hippocampiques en particulier chez les patients atteints de MA. Des études ont été réalisées pour montrer l'effet de cette molécule à différentes concentrations. L'effet sur les troubles cognitifs a été déterminé cependant les effets secondaires de type augmentation des perturbations du comportement ont conduit à stopper le développement de cette molécule (Bodick et al. 1997).

# **3 Les traitements des troubles non cognitifs associés à la démence**

Dans 90 % des cas, la maladie d'Alzheimer s'accompagne de troubles psycho-comportementaux. Ces troubles représentent ainsi une nouvelle cible thérapeutique et nécessitent une évaluation précise. Dans la majorité des cas, ils entraînent le placement en institution des patients, liés à l'épuisement des aidants.

L'apparition de ces troubles se fait principalement avant l'établissement du diagnostic. C'est pourquoi, il est nécessaire d'y faire attention après 65 ans, d'autant plus en l'absence d'antécédents psychiatriques. Ils doivent inciter à une évaluation des fonctions cognitives (Vandel et coll., 2009). Parmi ces troubles, on peut citer la dépression, l'anxiété, l'apathie, le désintérêt et le repli sur soi. Ils sont présents à tous les stades de la maladie. Lorsque ces troubles du comportement persistent malgré la prise d'anticholinestérasiques, des médicaments stabilisateurs de l'humeur tels que les antidépresseurs peuvent être prescrits. Plus souvent au stade sévère de la MA, les antipsychotiques ont montré leur efficacité puisqu'ils réduisent significativement l'agitation, l'agressivité, les hallucinations et les idées délirantes. Quant aux antiépileptiques thymorégulateurs, ils sont efficaces sur l'agitation, l'irritabilité et l'agressivité (Proult et coll., 2009). Néanmoins, l'utilisation de ces différents médicaments psychotropes est souvent délicate en raison de leur interaction avec les transmissions impliquées dans l'éveil et la cognition (sérotonine, GABA, ACh, GLU...) (Pinheiro, 2008).

### **3.1 Les médicaments psychotropes, neuroleptiques, antipsychotiques atypiques**

Une analyse réalisée en 2002 a montré que la prise de halopéridol en cas d'agressivité avait un impact positif. Néanmoins, celui-ci entraînerait une somnolence et des effets indésirables extrapyramidaux. Actuellement, il n'est pas recommandé de prescrire de neuroleptiques classiques dans les démences puisqu'ils sont susceptibles d'entraîner des événements indésirables graves tels qu'un syndrome extrapyramidal, des chutes, un accident vasculaire et un décès. De plus, certains ont des effets anticholinergiques délétères (HAS, 2008). De récentes études ont montré l'efficacité modérée des antipsychotiques atypiques fréquemment prescrits dans la prise en charge des patients atteints de MA. Les deux molécules particulièrement prescrites dans le traitement de ces troubles sont la Risperidone et l'Olanzapine. Elles apportent de bons résultats sur les scores globaux des échelles comportementales après trois à six semaines de traitement. De plus, même à de faibles doses, leurs effets semblent aussi efficaces qu'aux doses plus fortes.

Une méta-analyse de la base de Cochrane réalisée en 2006 a montré que la Risperidone et l'Olanzapine agissaient principalement sur l'agressivité, les hallucinations et le délire. Des effets indésirables ont été relevés et ils concernent surtout des événements cérébrovasculaires, des syndromes extra-pyramidaux dose-dépendants et de la somnolence. Néanmoins, cette étude n'a pas montré si ces molécules avaient un impact sur la cognition (Ballard et Waite, 2006). C'est en 2007 qu'un autre groupe de médecins, neurologues et chercheurs a tenté d'évaluer l'impact cognitif de ces molécules sur 224 patients. Ils n'ont pas observé de déclin cognitif chez les patients qui étaient sous antipsychotiques depuis plus de six mois en comparaison à ceux qui ne l'étaient pas (Livingston et coll., 2007).

Ainsi, il est possible de donner aux patients atteints de MA qui présentent des troubles psychotiques sévères un traitement par antipsychotique de dernière génération (Clozapine, Olanzapine, Risperidone) mais le rapport bénéfice/risque doit être évalué pour chaque patient avant la prescription. De plus, la prescription doit être limitée à quelques jours. L'agitation du patient peut en effet avoir d'autres causes que la démence comme des douleurs dentaires ou abdominales que le patient ne peut pas décrire en particulier au stade très sévère de la MA.

## **3.2 Les autres médicaments psychotropes**

### **3.2.1 Les anxiolytiques**

En cas d'angoisses, des benzodiazépines (BZD) à demi-vie courte peuvent être indiquées à posologie minimale efficace, telle que le l'oxapam. Cependant l'utilisation des BDZ est remise en cause dans la maladie d'Alzheimer, car elles induisent des troubles de la vigilance et de la mémoire. C'est pourquoi, lors de l'utilisation des BZD, il sera nécessaire de réévaluer leur prescription régulièrement.

### **3.2.2 Les antidépresseurs**

En cas de dépression, les antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) et le Moclobémine, un inhibiteur sélectif de la mono-amine oxydase de type A (IMAO-A) peuvent être prescrits.

Les ISRS ont montré qu'ils étaient efficaces sur la tristesse, l'agitation, l'anxiété et l'irritabilité et l'agressivité. Dans les états dépressifs, il existe un déficit en sérotonine au niveau des neurones sérotoninergiques. Ainsi, les IRSS vont agir au niveau du transporteur présynaptique de la sérotonine et empêcher sa recapture. La stimulation accrue des récepteurs présynaptiques 5HT1A par la sérotonine non captée, entraîne leur désensibilisation, et l'inhibition de l'activité neuronale des neurones sérotoninergiques est alors levée. La transmission sérotoninergique est alors augmentée. Le récepteur 5HT1D peut à son tour être désensibilisé et permet d'obtenir l'action anti-dépressive (Duhamel 2008).

Selon les dernières recommandations, ces médicaments doivent être prescrits à doses deux fois plus faibles que pour celles d'un adulte jeune en raison de leurs effets secondaires : hyponatrémie observée dans 25% des cas, effets extrapyramidaux, confusion mentale, perturbations neuromusculaires, majoration du risque de chute, diminution de la densité osseuse, risque hémorragique en cas d'association avec les AVK ou les antiagrégants plaquettaires, interactions médicamenteuses avec les bêta-bloquants.

Les caractéristiques pharmacocinétiques des ISRS doivent inciter le prescripteur à ne pas utiliser la fluoxétine et à préférer le citalopram et la fluvoxamine. Par ailleurs, les risques d'interactions médicamenteuses font préférer le citalopram et la sertraline. En ce qui concerne le Moclobémine, c'est un des seuls antidépresseurs à avoir été évalué sur un échantillon de très grande taille (700 patients) et à avoir montré une efficacité antidépressive, une bonne tolérance et une maniabilité thérapeutique. Il est intéressant

en cas de troubles des fonctions exécutives, particulièrement en cas de ralentissement psychomoteur avec démotivation, anhédonie, apathie et aboulie. Cela est dû à l'impact dopaminergique de la molécule (Bélicard-Pernot et coll., 2009).

Parmi les autres antidépresseurs, la Miansérine a été particulièrement étudiée chez le patient âgé. Elle augmente la concentration de noradrénaline au niveau des fentes synaptiques du SNC en inhibant sa recapture ou en augmentant sa libération. Cependant, le mécanisme d'action exact de la Miansérine reste inconnu car l'effet biologique est rapidement obtenu alors que l'effet sur l'humeur n'apparaît qu'au bout de deux à trois semaines. Ce décalage laisse supposer qu'il existe d'autres mécanismes mis en oeuvre. Il a été observé des risques d'hypotension et des propriétés sédatives qui incitent le prescripteur à la plus grande prudence lors de sa prescription. De plus, certaines études ont mis en évidence un effet anxiolytique propre à cette molécule et un effet régulateur sur le sommeil. La Mirtazapine, quant à elle peut être intéressante chez le sujet âgé dénutri puisqu'elle est à l'origine d'une importante prise de poids. Cela est lié à son activité d'antagoniste  $\alpha$ -2-présynaptique d'action centrale qui entraîne une sédation et une activité cholinergique très faible stimulant l'appétit.

En revanche, les recommandations actuelles tendent à limiter autant que possible la prescription des antidépresseurs tricycliques, compte tenu de leurs effets adrénolytiques et anticholinergiques importants, notamment la confusion mentale. Il faut éviter les antidépresseurs qui agissent sur le système cholinergique en raison d'un effet néfaste possible sur les fonctions cognitives (Vandel et coll., 2009). Toutefois, malgré les études réalisées, il est difficile de montrer l'intérêt des antidépresseurs dans le traitement de la dépression et des symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) chez les patients atteints de MA en raison des biais importants dont souffrent ces études. Peu d'essais sont randomisés, les effectifs sont souvent trop faibles, la moyenne d'âge des patients est comprise entre 60 et 70 ans ce qui ne correspond pas à la population gériatrique, les critères d'évaluation sont souvent hétérogènes et inadaptés et la durée de suivi est souvent insuffisante (Bélicard-Pernot et coll., 2009).

## **4 Les perspectives**

Dans le domaine de la prévention, les bénéfices des inhibiteurs calciques, des traitements antiradicalaires, anti-inflammatoires et immunitaires sont encore à l'étude.

Les substances agissant sur la voie bêta-amyloïde (par exemple inhibiteurs des bêta- et gamma-sécrétases), les facteurs de croissance neuronale, les thérapies géniques et les transplantations neuronales sont d'autres voies d'avenir prometteuses. Des données épidémiologiques ont montré une corrélation entre la présence de facteurs de risque vasculaire (hypertension artérielle, diabète, hypercholestérolémie, arythmie complète par fibrillation auriculaire) et l'apparition ultérieure d'un déclin cognitif, voire d'un syndrome démentiel qu'il soit vasculaire ou dégénératif.

Une nouvelle famille de médicaments, de type inhibiteur d'acétylcholinestérase est actuellement à l'étude. Ces médicaments se comporteraient comme des promédicaments et seraient inactifs en périphérie

mais activables en tant que « principe actif » dans le système nerveux central permettant ainsi de réduire voire annihiler les effets périphériques indésirables que l'on retrouve actuellement avec les anticholinestérasiques.

Plusieurs types d'immunothérapie sont actuellement à l'étude pour le traitement de la MA. La vaccination directe par un peptide bêta amyloïde 42 synthétique a été évaluée dans des modèles de souris transgéniques et a récemment fourni la première expérience clinique de l'immunothérapie A $\beta$ . Cette approche stimule les cellules T, les cellules B et les réponses immunitaires microgliales. Une deuxième méthode d'immunisation active réside en l'administration de fragments A $\beta$  synthétiques conjugués à une protéine porteuse, en évitant les problèmes avérés dans les essais antérieurs qui sont associés à la réponse des lymphocytes T directement contre le peptide A $\beta$  mais apparition d'encéphalopathies sévères. Le troisième type, dit immunothérapie passive, implique l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide A $\beta$ . Concernant le mécanisme d'action de ces immunothérapies, plusieurs hypothèses existent. Parmi elles, il y aurait la formation de complexes antigènes-anticorps au niveau périphérique qui empêcheraient le dépôt de nouvelles plaques. En favorisant l'élimination du peptide au niveau périphérique, l'équilibre cerveau-sang est modifié, ce qui favorise la clairance cérébrale du peptide A $\beta$  soluble. Une autre hypothèse implique un inhibiteur de l'agrégation qui est un complexe antigène-anticorps qui empêcherait l'accumulation de substance amyloïde dans les plaques. Les études précliniques ont montré que l'immunisation contre le peptide A $\beta$  peut fournir une protection et une inversion de la pathologie de la MA chez des modèles animaux. Plusieurs groupes de recherches ont publié des preuves précliniques qui admettent la validité de la stratégie de l'immunisation active. En effet, ils ont observé qu'il y avait une amélioration des performances cognitives après vaccination avec le peptide A $\beta$ 42 en plus d'une réduction de la neuropathologie A $\beta$  chez la souris (Janus et coll., 2000). Par ailleurs, un rapport de vaccination concernant le fragment A $\beta$  couplé à des polylysines a fourni des preuves permettant de dire que l'approche par immunoconjugué est également un moyen efficace de monter une réponse immunitaire qui entraîne une diminution de la pathologie.

Plus récemment, d'autres groupes de recherche ont étudié une stratégie d'immunisation passive du peptide A $\beta$  et les premiers résultats indiquent qu'une réponse humorale seule, en l'absence d'une réponse cellulaire au peptide A $\beta$  serait suffisante pour réduire la charge amyloïde dans le cerveau et inverser les déficits de la mémoire. Cependant, il est important de rappeler que les études d'immunothérapie à base de la substance amyloïde dans les essais cliniques indiquent que l'intervention semble plus efficace dans les premiers stades de l'accumulation amyloïde (Bacskaï et coll., 2001). Il est donc important de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer le plus précocement possible si l'on veut obtenir une réponse à l'immunothérapie. C'est pourquoi, actuellement, les essais cliniques portent sur des personnes à risque de développer une MA ou des personnes qui sont à des stades précoces (Sender 2012).

Une nouvelle molécule apparue ces dernières années, le Solanezumab, serait en mesure de ralentir les effets d'Alzheimer sur les personnes souffrant d'un stade précoce de la maladie. Cette molécule produite par la compagnie Eli Lilly, permettrait de diminuer les plaques amyloïdes et par conséquent réduirait la dégénérescence progressive des fonctions cognitives. Le Solanezumab est un anticorps monoclonal

humanisé qui cible un épitope du peptide amyloïde à mi-séquence. Cet anticorps se lie étroitement à des peptides monomères amyloïdes mais pas aux formes fibrillaires. Le but étant d'augmenter la clairance du peptide A $\beta$  au niveau cérébral. Eli Lilly a mené deux essais de phase 3, randomisés, en double aveugle et contrôlés par placebo (Expedition 1 et Expedition 2). Les deux essais ont impliqués des patients de 55 ans et plus, atteints d'une forme légère à modérée de la maladie d'Alzheimer mais sans état dépressif et a été suivi pendant 18 mois. Au total, 2052 patients de seize pays différents, ont été inclus dans ces essais par l'Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS). L'analyse séparée des essais n'a pas montré de résultat significatif. Cependant, la compagnie Eli Lilly s'est rendue compte, en cumulant les données des deux essais, que le bilan n'était pas si négatif puisque l'on observait une réduction significative du déclin cognitif chez 34% des patients atteints de la forme légère de la maladie qui avaient pris le Solanezumab. De plus, les chercheurs ont observé que chez 17% de ces patients, la perte de capacité à accomplir les tâches de la vie quotidienne était aussi diminuée. Suite à ces résultats, la compagnie Eli Lilly a décidé de poursuivre les essais cliniques chez les patients atteints d'une forme légère de la maladie. Ces essais cliniques montrent que nous avons la première preuve que le fait d'agir le plus tôt possible pourrait ralentir la propagation de la maladie. Cependant, certains médecins tels que le professeur Peter Roberts restent septiques et insistent sur le fait qu'il est important que ces résultats soient confirmés (Doody et coll., 2014).

Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine pourraient également avoir un impact positif sur la survenue de la MA. Ces antidépresseurs les plus prescrits dans le monde ont fait l'objet d'une étude observationnelle qui a montré que les sujets âgés sans MA traités par ces médicaments pendant plus de 5 ans présentaient moins de dépôts amyloïdes que les sujets non traités. Des chercheurs américains ont étudié l'impact du citalopram, un inhibiteur très sélectif de la recapture de la sérotonine, sur les taux de peptides A $\beta$  et le développement des plaques amyloïdes chez des souris transgéniques et ont observé qu'une seule injection de citalopram induisait après 24h une diminution des peptides A $\beta$  dans le liquide interstitiel cérébral (diminution de 12,4% à 5mg/kg et de 24,5% à 10mg/kg). Il n'y a cependant pas d'impact sur la quantité de plaques au niveau de l'hippocampe. Une autre étude réalisée en double aveugle durant 37h chez l'Homme a montré que l'administration d'une dose de 60mg/kg de citalopram chez 23 volontaires adultes sains entraînait une diminution significative de 38% de la production des peptides A $\beta$  mais aucun effet n'était détecté sur l'élimination de ces peptides. D'autres essais ont été lancés afin de confirmer ces premiers résultats (Sheline et coll., 2014).

## **V LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT**

L'accueil des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer dans les établissements de santé s'inscrit dans un contexte législatif bien particulier. En effet, de nombreuses réformes ont été mises en place pour ces patients telles que la réforme de tarification, la rénovation de l'acquisition sociale et médico-sociale ainsi que l'allocation personnalisée à l'autonomie (APA). Par la suite, des pôles d'activité et de soins adaptés (PASA) et les unités d'hébergement renforcé (UHR) sont apparues mais elles ne doivent pas se substituer aux structures d'accueil déjà existantes. Elles doivent permettre d'apporter un plus à ce qui existe déjà ou améliorer la prise en charge des résidents atteints de MA.

### **1 C.M.R.R (centre mémoire de ressources et de recherche)**

Les centres mémoire de ressources et de recherche accueillent, à la demande du médecin traitant ou à la suite de consultations « mémoire », des patients dont les troubles nécessitent un diagnostic approfondi et individuel. Ces centres font partie des structures spécialisées dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants. Ils sont organisés autour de professionnels pluridisciplinaires tels que des médecins gériatres, des neurologues, des psychiatres, des psychologues, des infirmières, des orthophonistes, des ergothérapeutes, des kinésithérapeutes ainsi que des assistantes sociales. L'objectif principal de ces centres est la recherche. Toutefois, ce n'est pas pour autant qu'ils délaissent les proches et leur famille.

Dans tous les CMRR, l'organisation de la recherche est souvent gérée par un médecin hospitalo-universitaire assisté d'un ou de plusieurs assistants de recherche clinique. L'activité de la recherche est évaluée par le nombre de patients inclus ainsi que par les subventions obtenues et les publications réalisées. Par ailleurs, les consultations « mémoire » sont coordonnées avec les CMRR. Les consultations « mémoire » permettent de sélectionner et de suivre les patients volontaires pour participer aux essais thérapeutiques.

### **2 U.C.C (Unités Cognitivo Comportementales)**

Les Unités Cognitivo Comportementales (UCC) ont été mises en place dans le cadre de la mesure 17 du plan Alzheimer 2008/2012. Ce sont de petites structures accueillant entre 10 et 12 personnes qui viennent de leur domicile, d'une EHPAD ou d'une unité de court séjour hospitalière, dans un environnement adapté et sécurisé permettant aux patients de déambuler sans risque de fugues et de chutes (Puech et coll., 2014). Les conditions d'admission sont les suivantes : les patients doivent être âgés, atteints de MA ou de maladie apparentée, doivent présenter des troubles du comportement perturbant le maintien dans leur lieu de vie actuel et ils doivent être capables de marcher seuls.

Elles doivent élaborer un projet spécifique pour la prise en charge individuelle des patients en incluant le projet médical, le projet de soins, le lieu de vie et les considérations éthiques (Vellas et coll., 2013). Elles ont pour objectif principal de diminuer ou de stabiliser les troubles du comportement de ces patients afin de préserver leur autonomie et de permettre un retour rapide dans leur lieu de vie initial. Elles doivent être capables d'agir dès les premiers troubles du comportement et de prévenir la survenue d'autres crises comportementales. Le suivi de l'évolution de ces troubles permet d'évaluer leur efficacité (Ballard et Waite, 2006). Par ailleurs, ces unités accompagnent et soutiennent l'entourage tout en les impliquant dans le projet thérapeutique (Vellas et coll., 2013).

La prise en charge du patient s'oriente autour de thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses, dans un environnement adapté, en limitant le plus possible la prescription de psychotropes. Ces thérapies sont encadrées le plus souvent par des neuro-gériatres, des psychiatres, des soignants en gériatrie, des ergothérapeutes, des psychologues et des psychomotriciens. En règle générale, les patients qui entrent dans ces unités n'y restent pas longtemps puisque la durée moyenne de séjour est de 5 semaines. Le MMSE observé pour la majorité des patients tourne autour de 16,2 avec un GIR compris en 1 et 3. Le degré de perte d'autonomie de la personne âgée est défini par un questionnaire (grille AGGIR pour Autonomie, Gériatrie Groupe Iso-Ressources), qui détermine son GIR. On détermine l'appartenance du patient à l'un des six groupes prédéfinis, de GIR 1 à GIR 6, grâce à un questionnaire qui permet d'évaluer les activités de la vie courante que le patient est capable de réaliser ou non. Le GIR 1 regroupe les patients qui ont perdu toute autonomie tandis que le GIR 6 fait référence aux patients qui disposent encore d'une totale autonomie (Institut de Formation en Psychomotricité de Toulouse et Association Toulousaine des étudiants en Psychomotricité, 2012).

Une étude réalisée par Koskas et ses collaborateurs, en 2011, a évalué la prise en charge des patients dans ces unités cognitivo-comportementales en comparant les scores obtenus lors des tests neuropsychiatriques à l'entrée et à la sortie de l'UCC. Cette étude a été réalisée sur 38 femmes et 14 hommes avec une moyenne d'âge de 82 ans. Parmi ces patients, 48 vivaient encore à leur domicile et 15 n'avaient aucun aidant référent. Dans plus de 80% des cas, ils ont observé une amélioration des symptômes psycho-comportementaux durant l'hospitalisation et 30% des patients ont pu rentrer à leur domicile. Les résidents souffraient principalement d'agitation, d'agressivité et des troubles du sommeil (Koskas et coll., 2011). Cependant, cette étude présente des limites puisqu'il n'y a pas eu de groupe témoin et le nombre de patients inclus était petit.

### **3 Hôpital de jour psychogériatrique**

L'hôpital de jour psychogériatrique accueille environ 10 patients de moyenne d'âge proche des 83 ans, atteints de démences légères ou modérées et vivant à domicile. Ces patients sont pris en charge par ces structures afin d'accompagner leur diagnostic et gérer leurs crises à domicile. Ils sont généralement « amenés » par des médecins après une consultation mémoire de proximité avec observation de symptômes

psycho-comportementaux de la démence ainsi qu'une perte de l'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Les troubles principalement rencontrés sont l'anxiété, la dépression, l'agitation, l'agressivité, les hallucinations, la perte d'appétit, la désinhibition, l'apathie, les comportements moteurs aberrants et les idées délirantes. Ils sont accueillis pour une durée limitée d'environ 6 mois à une fréquence moyenne de 1 à 2 jours par semaine. L'équipe qui assure la prise en charge est composée par un gériatre, un infirmier, une aide soignante, un psychologue, un ergothérapeute, un psychomotricien associé parfois à un Art-thérapeute et un musicothérapeute. La prise en charge se fait en groupe, après entretiens individuels pour connaître les attentes des patients et évaluer leurs capacités restantes. Diverses activités sont proposées telles que des ateliers de stimulation cognitive et psychosociale, des ateliers de musique, des ateliers mémoire, de l'ergothérapie, de l'art-thérapie et des visites à domicile. Dans 90% des cas, la prise en charge par une équipe pluridisciplinaire permet de résoudre les troubles observés et permet aux patients de toujours rentrer chez eux le soir. Il est donc important que la personne soit autonome.

#### **4 Accueil de jour**

Les accueils de jour reconnus par le circulaire du 16 avril 2002 permettent d'accueillir des personnes âgées vivant à domicile et atteintes de MA ou d'une autre maladie apparentée. En 2011 est sortie une autre circulaire précisant les modalités d'organisation de l'accueil de jour et de l'hébergement temporaire (Roger et coll., 2012).

Ils peuvent être gérés en autonomie ou alors être imbriqués dans une EHPAD et gérés par celui-ci. Ce sont des structures médicosociales de proximité qui permettent d'accueillir à la journée une ou plusieurs fois par semaine des patients atteints de MA et qui habitent encore chez eux ou dans leur famille. Ces accueils de jour thérapeutique (ACDJT) diffèrent des accueils de jour occupationnel où les patients reçoivent des traitements. En effet, ici, il est question de thérapies non médicamenteuses représentées sous forme d'ateliers réalisés par une équipe multidisciplinaire. L'objectif de ces structures réside en la stimulation des patients d'un point de vue de la cognition et de l'autonomie afin de maintenir leur état de santé tout en respectant leurs goûts. Ces structures accompagnent également les aidants afin de les soulager dans leur quotidien et de retarder l'institutionnalisation des patients.

L'ACDJT est autonome c'est à dire qui n'est pas rattaché à un EHPAD. De plus, c'est une petite structure de proximité qui semble être une bonne alternative à l'institutionnalisation précoce. Dans ces structures, on attache une importance à la prise en charge quotidienne du patient atteint de la MA ou souffrant de toute autre pathologie neurodégénérative que se soit à un stade léger ou sévère. C'est pourquoi, on constitue des petits groupes de patients autonomes que l'on retrouve 5 fois par semaine. On connaît les antécédents médicaux du patient et on dispose de son dossier administratif. L'équipe multidisciplinaire fait appel à des psychologues, des ergothérapeutes, des psychomotriciens, des infirmiers, des aides soignantes et des médecins. Les médecins généralistes et spécialistes sont intégrés dans ces démarches. Des notes d'informations leurs sont envoyées.

Pour chaque patient, il est réalisé un projet d'accompagnement avec une prise en charge adaptée qui tourne autour de différentes activités telles que des ateliers mémoire, des ateliers de réminiscence, de prévention des chutes, de gym douce adaptée, de cuisine, de tâches ménagères etc... Cela doit leur permettre de maintenir leur autonomie et de revaloriser leur estime de soi tout en soulageant les personnes qui vivent avec eux au quotidien. L'admission se fait en plusieurs étapes. Tout d'abord, il est nécessaire que les professionnels envoient une fiche de liaison médicale au responsable de l'ACDJT, en accord avec les patients et leurs aidants puis un rendez vous de 30 minutes est fixé afin de présenter les différentes activités et leur mode de fonctionnement. Un autre rendez vous est fixé avec la psychologue durant le premier mois. C'est durant ce mois que l'on proposera au patient de venir une fois par semaine afin de définir les disciplines les plus adaptées pour lui auxquelles il pourra participer ensuite.

Ces structures sont très importantes car elles permettent de suivre régulièrement les patients tout en les maintenant chez eux. Par ailleurs, elles constituent un lien entre l'institutionnalisation et le domicile et elles permettent de soulager les aidants. Cependant, elles ne sont pas toujours bien perçues par les patients qui refusent pour certains de venir ou alors qui troublent par leur comportement, les groupes déjà constitués. Ainsi, il est très important que le patient ait envie de venir et qu'il y trouve un certain équilibre (Hugonot-Diener et Martin, 2012).

## **5 Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD)**

Avant appelés « maison de retraite », les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) ont pris un sens à partir de 1990. Au fil des années, le Code de l'Action Sociale a tenté d'atteindre des objectifs concernant la prise en charge des personnes âgées dépendantes. Ainsi, les EHPAD accueillent des personnes dépendantes ou en perte d'autonomie de plus de 60 ans. Ils proposent des hébergements en chambres individuelles ou collectives, un service de restauration, une blanchisserie, des activités de loisirs, des aides aux tâches quotidiennes assurées par du personnel présent sur l'ensemble du nyctémère, une surveillance médicale avec des soins assurés en continu par des infirmiers, des aides-soignantes ou encore des psychologues.

Le plan Alzheimer 2008-2012 prévoit de mettre en place des PASA « pôles d'activités et de soins adaptés » et des UHR « unités d'hébergement renforcées » dans les EHPAD et dans les unités de soins de longue durée (USLD) selon le niveau d'atteinte des personnes concernées. Les PASA et les UHR s'intègrent dans un projet d'établissement avec d'autres types de réponses adaptées afin de mieux prendre en charge les personnes souffrants de la MA ou de maladies apparentées.

## **5.1 Pôles d'activités et de soins adaptés**

Les pôles d'activités et de soins adaptés (PASA) sont des lieux de vie où sont proposées, durant la journée, des activités sociales et thérapeutiques, aux résidents de l'EHPAD ayant des troubles du comportement modérés. Les membres des EHPAD peuvent bénéficier de ces activités plusieurs jours par semaine. Ils accueillent notamment les patients souffrant de MA ou de maladie apparentée compliquées de troubles psycho-comportementaux modérés. Pour pouvoir entrer dans ces pôles, il est important que la personne soit consentante et que les membres de sa famille le soient également. En effet, le patient participera d'autant plus aux activités s'il les a choisies de son plein gré. Les activités auront des horaires bien définis avec une forte organisation et pourront être réalisées individuellement ou collectivement. L'objectif est de maintenir ou de réhabiliter les capacités fonctionnelles restantes à partir de la cuisine, de l'ergothérapie ou encore à partir d'activités physiques. Par ailleurs, on cherchera également à maintenir ou réhabiliter les fonctions cognitives restantes (stimulation mémoire, jardinage), à mobiliser les fonctions sensorielles et à maintenir un lien social entre les résidents (repas, art-thérapie). Ces différentes activités doivent être réalisées au moins une fois par semaine et même les weekends. Les équipes soignantes tiennent compte des troubles du comportement notamment lorsqu'ils surviennent pendant la toilette ou lors des repas. Il est important de suivre l'évolution de la maladie et l'apparition possible de nouveaux symptômes. Les personnes qui travaillent dans les PASA sont des professionnels qualifiés et se composent d'un psychomotricien et/ou d'un ergothérapeute, d'assistants de soins en gérontologie et d'un psychologue pour les patients, leur famille et l'équipe qui les encadre. Ces pôles d'activités sont pensés pour accueillir entre 12 et 14 patients et sont accessibles depuis les lieux d'hébergement de l'EHPAD. L'aménagement de ces pôles est très réfléchi puisqu'il doit permettre au patient de se sentir dans un espace convivial plutôt que dans un espace institutionnel. Il doit également être adapté pour que le patient puisse déambuler de façon libre et sécurisée (Direction générale de l'action sociale, 2008).

## **5.2 Les Unités d'Hébergement Renforcées (UHR)**

Les Unités d'Hébergement Renforcées (UHR) sont des structures qui hébergent les patients atteints de MA ou de maladies apparentées. Ils accueillent entre 12 et 14 personnes qui sont soit à leur domicile, soit dans une unité de soins longue durée (USLD) ou encore dans des EHPAD. Ils offrent des soins et des activités adaptées à leurs résidents. Ces unités proposent à peu près les mêmes activités que les PASA mais elles touchent les patients atteints de troubles psycho-comportementaux sévères. Si ces troubles diminuent ou disparaissent, ces patients peuvent sortir de ces structures. La prise en charge des patients est personnalisée et régulièrement réévaluée en fonction des besoins du patient sous la responsabilité du médecin coordonnateur. Ces unités se composent de différents professionnels. On y retrouve des médecins, des infirmiers, des ergothérapeutes, des assistants de soin en gérontologie, des personnels soignants de nuit et encore des

psychologues. L'organisation des soins va être axée sur la prise en charge des troubles du comportement. De la même manière que pour les PASA, les UHR disposent d'aménagements permettant aux patients de déambuler en toute sécurité sans porter atteinte à sa liberté d'aller et venir.

## **6 Unité de Soins Longue Durée (USLD)**

L'unité de soins longue durée est une structure destinée à héberger les personnes âgées en perte d'autonomie et dont le comportement nécessite une surveillance et des soins médicaux permanents. Ce sont des structures plus fortement médicalisées que les EHPAD. Elles dépendent de centres hospitaliers. Les patients peuvent être en chambre individuelle ou double. Des personnels soignants les aident dans leurs gestes quotidiens tels que la prise de repas et la toilette. Les critères d'admission sont stricts, la personne doit présenter une perte d'autonomie très importante (incapacité de se laver, de s'habiller et de s'alimenter seul) et des soins médico-techniques importants (SMTI). Des contrôles réguliers sont réalisés par l'ARS (Agent Responsable de Santé) pour s'assurer du bon respect de ces critères.

## **7 Les Unités Alzheimer en EHPAD**

Lorsque le patient arrive à un stade avancé de sa maladie, ses troubles cognitifs et comportementaux prennent une place très importante dans sa vie quotidienne et l'affectent particulièrement. Les répercussions sont très conséquentes et c'est pourquoi il est nécessaire qu'il soit accompagné au sein de l'EHPAD. Une unité de soin appelée Aloïs a ainsi vu le jour en juin 2009 dans la région Provenances-Alpes-Côte d'Azur à Castellane. Elle accueille les patients atteints de maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère (MMSE compris entre 10 et 15). L'objectif de cette unité étant de maintenir le patient autonome et rendre sa vie agréable d'un point de vue physique et psychique. Pour cela, elle adopte trois méthodes permettant de mettre en avant la bienveillance des personnes âgées dépendantes : 1) l'Humanitude développée par Gineste et Marescotti, 2) la Validation de Naomi Feil (2005) et 3) la méthode Montessori (2004).

Cette unité Aloïs est imbriquée au sein d'une EHPAD qui héberge 70 personnes et qui dispose de deux animatrices qui ont pour mission de proposer des activités quotidiennes à l'ensemble des résidents. Il y a également une assistante de soins en gérontologie qui passe 5 fois par semaine dans le cadre d'un PASA et qui s'occupe d'un certain nombre de résidents. L'unité Aloïs se veut attrayante puisqu'elle a pour objectif de lutter contre l'aggravation de la perte des capacités motrices et cognitives et elle tente d'empêcher le repli sur soi du patient en vue de maintenir son autonomie le plus longtemps possible. Ainsi, les résidents de l'unité Aloïs bénéficient d'une stimulation constante et adaptée. Cette action s'appuie sur les résultats des études qui montrent que les interventions psychosociales sont efficaces si l'on prend en compte les sous groupes de démence selon leur gravité.

Dans le concept d'Humanitude développé par Gineste et Marescotti (2010), il est important de veiller à la bien traitance du patient et de maintenir son autonomie en associant aux soins la parole, le toucher, le regard ainsi que la verbalisation. Cette philosophie tente de rapprocher le patient du soignant. La Validation de Naomi Feil apparue dans les années 1960, se base sur l'importance de maintenir une communication avec les patients très âgés afin qu'ils ne se sentent pas à l'écart (Feil, 2005). Puis la Méthode Montessori, qui est davantage adaptée aux personnes souffrant de troubles cognitifs, consiste à stimuler la mémoire des savoir-faire du quotidien (prendre sa douche, s'habiller, se nourrir, aller aux toilettes...) afin de réactiver des automatismes qui font appel à la mémoire ancienne (Montessori, 2004). L'objectif principal est d'aider le patient désorienté à retrouver une autonomie dans les actes simples de la vie courante et à lui redonner une estime de soi. Ainsi, si le sujet avait l'habitude de mettre la table chez lui, de jouer aux dominos ou encore de faire son linge, on lui redonne la possibilité de le faire tout en étant en EHPAD puisque ces activités sont restées encodées dans sa mémoire procédurale. Dans ce type d'unité, on retrouve des pièces bien définies avec un salon, une cuisine thérapeutique avec une table afin de reproduire au maximum l'habitable du patient. Les groupes sont constitués à partir de 7 résidents et cela ne change pas mais ils peuvent circuler comme ils le souhaitent à l'intérieur de l'EHPAD, leur permettant ainsi d'échanger avec les autres résidents. Pour entrer dans ce service, il faut que le patient soit diagnostiqué comme ayant une maladie d'Alzheimer ou une maladie apparentée, à un stade modérément sévère, avec un MMSE compris entre 9 et 15. De plus, la personne doit être autonome dans ses gestes et dans ses activités de la vie quotidienne et doit être capable de s'intégrer en groupe. Si au fil du temps, la personne ne peut plus participer aux activités quotidiennes ou si elle présente des troubles comportementaux importants, elle peut être évincée du groupe. Il en est de même si la personne n'arrive pas à s'intégrer dans le groupe. Dans ce cas, sa sortie sera préparée et accompagnée par les équipes soignantes qui la prendront ensuite en charge, évitant ainsi que la personne se sente rejetée. Elle sera toujours suivie par l'assistante du PASA mais de manière plus individuelle. Une autre personne viendra alors prendre sa place dans le groupe dans lequel elle était afin de ne pas déstabiliser la dynamique du groupe (Ducato et coll., 2013).

**B. DEUXIEME PARTIE :**  
**Les thérapies par l'Art et les**  
**autres thérapies non**  
**médicamenteuses dans la**  
**prise en charge du patient**  
**Alzheimer**

# **I INTRODUCTION**

La prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est actuellement une problématique de santé publique conséquente ainsi qu'une préoccupation politique. A ce jour, il est important de reconnaître qu'il n'existe aucun traitement capable de guérir cette maladie. Les médicaments qui ont une AMM dans cette indication agissent uniquement sur le ralentissement de l'évolution de la maladie. De plus, s'ajoutent aux pertes de mémoire, des troubles psycho-comportementaux qui nécessitent une prise en charge rigoureuse. La prescription de neuroleptiques dans le traitement de ces troubles est limitée et inappropriée en raison des risques de iatrogénie. Il apparaît alors important de prendre en compte les thérapies non médicamenteuses, dont les thérapies par l'Art de plus en plus utilisées dans les services d'accueil de ces patients.

Depuis ces dernières années, la prise en charge a beaucoup évolué. On cherche maintenant à associer les traitements pharmacologiques avec les thérapies non médicamenteuses telles que la psychothérapie, l'Art-thérapie afin d'agir par synergie sur les déficits des patients et de potentialiser leurs capacités encore intactes.

L'objectif est de permettre le maintien de l'autonomie le plus longtemps possible mais également d'améliorer la qualité de vie en diminuant les souffrances psychologiques des patients et de leur famille. Il est important de réajuster ces projets de soin en fonction de l'évolution de la maladie et en fonction des patients. En effet, selon le stade de la maladie, les patients ne seront pas pris en charge de la même façon. C'est ainsi, que différents programmes leur seront proposés et nous les développerons dans les chapitres qui suivent.

## **II LES INTERVENTIONS ORTHOPHONIQUES**

Les troubles du langage apparaissent fréquemment chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Leur origine est dégénérative et elle est liée à des lésions neuropathologiques qui atteignent à différents degrés les régions corticales codant les différents aspects du traitement linguistique avec, une susceptibilité particulière de la jonction temporo-pariétale gauche mais aussi, du cortex frontal postérieur gauche et temporal antérieur. Elle est à l'origine de syndromes aphasiques primaires et secondaires (Teichmann et Ferrieux, 2013). Ces lésions se traduisent par des troubles du langage de type phonologique, morphologique et syntaxique mais aussi par des troubles de la communication sémantique et pragmatique. Il existe trois syndromes d'aphasie progressive primaire qui peuvent être causés par la maladie d'Alzheimer : l'aphasie progressive logopénique, l'aphasie progressive non fluente et l'aphasie progressive primaire sémantique. L'aphasie progressive logopénique est majoritairement caractérisée par un manque de mot, par la répétition et par une difficulté de compréhension liée à la réduction de la mémoire de travail verbal. L'aphasie progressive non fluente correspond à une altération au niveau de l'encodage phonologique. Le patient va inverser les syllabes et ne comprendra pas certaines phrases. En ce qui concerne l'aphasie progressive primaire sémantique, le patient utilisera des mots inappropriés et rencontrera des troubles de la compréhension. Ces aphasies sont très fréquentes dans la maladie d'Alzheimer ou dans les maladies apparentées. La prise en charge orthophonique est par conséquent très importante chez ces patients.

Actuellement, il existe très peu d'articles et d'ouvrages qui évoquent l'intérêt d'une prise en charge orthophonique chez les patients atteints de MA. Si l'on prend en considération le dernier rapport de l'ANAES (Agence Nationale de l'Accréditation et de l'Evaluation en Santé), aucune étude n'est parvenue à prouver de manière scientifique l'efficacité de la stimulation cognitive, comportementale et psychocognitive. Néanmoins, les résultats obtenus semblent favorables pour dire qu'il y a réellement une amélioration au niveau des interactions sociales, de la communication et une réduction des troubles du comportement (Tuzi, 2011).

Ainsi, depuis ces dernières années, les prescripteurs ont de plus en plus tendance à inciter les patients à aller voir des orthophonistes. Dans le meilleur des cas, les séances d'orthophonie devraient commencer avant même l'apparition des premiers signes de la maladie. Cependant, il n'existe pas de réelle prévention dans cette maladie bien que les statistiques portent à dire qu'un cerveau actif est moins sujet au déclin cognitif et qu'il est davantage capable de se défendre lorsque la maladie apparaît.

### **III LES INTERVENTIONS PAR L'ART**

#### **1 La notion d'Art-thérapie au fil du temps**

L'Art trouve son origine dans l'étymologie latine « ars » qui évoque le talent, le savoir faire mais également l'habileté. Le terme grec quant à lui, « technè » signifie la connaissance des procédés. L'étymologie du mot « thérapie » vient du grec alors que l'histoire de la thérapie remonte à 1669. Il signifie l'entretien, le traitement et le soin du corps. Ainsi, l'art thérapie est une pratique de soin fondée sur l'utilisation de la thérapeutique à partir de techniques artistiques (Tual et Le Tual, 2010). Le terme « art-thérapie » est alors représenté par l'image d'une personne active qui, sous le regard attentif d'un art-thérapeute, fait appel à une technique créatrice pour exprimer son imaginaire. Ce terme qui permet d'unir l'art à la médecine existe depuis toujours.

Dès le VIème siècle avant Jésus-Christ, les Grecs venaient dans le sanctuaire d'Asclépios pour y chercher guérison et soulagement. Ils imploraient les dieux dans leurs temples, assistaient à des pièces de théâtre et se laissaient imprégner par l'art et la beauté du paysage. Aristote (384-322 av J.C) percevait déjà l'art comme un facteur entraînant des bienfaits.

En 1793, Philippe Pinel un médecin-chef dans l'asile de Bicêtre et le surveillant Jean Baptiste Pussin considèrent les aliénés avec humanité et décident de leur ôter leur chaîne afin de les écouter, de les comprendre pour leur redonner du courage. Ils créent alors des ateliers dont le but premier est de donner du travail aux malades et ainsi leur apprendre les tâches ménagères, les travaux de lingerie et le jardinage. C'est ainsi que la psychiatrie française trouve pour créateur Philippe Pinel. Plus tard, vers le XIXème siècle, les ateliers artistiques tels que la musique, la danse, la peinture, le théâtre intègrent de plus en plus l'univers des patients mais il n'y a pas encore de but thérapeutique.

Au 20<sup>ème</sup> siècle, une Exposition de l'Art psychopathologique de l'expression a vu le jour à l'hôpital Saint-Anne de Paris. On peut y observer de nombreuses œuvres réalisées par 350 patients provenant de différents pays. En 1938, un artiste peintre anglais, Adrian Hill est hospitalisé pour soigner une tuberculose. Il occupe ses journées à peindre les objets de son environnement et s'aperçoit que ses activités artistiques ont des effets bénéfiques sur son état de santé. En 1945, il sort guéri de l'hôpital et décide d'écrire un ouvrage qu'il publiera ensuite sous l'intitulé : « *L'art contre la maladie. Une histoire d'Art Thérapie* ». Le terme d'art-thérapie voit ainsi le jour pour la première fois. Mais c'est dans les années 80 et 90 que l'on observe une montée en puissance des arts. De nombreux ateliers d'expression vont ainsi prendre naissance dans les institutions. En 1986, s'ouvre un enseignement à l'Université François-Rabelais de Tours permettant d'accéder à un diplôme universitaire d'art-thérapie. L'art-thérapie devient ensuite un objet de recherche qui donne naissance à de nombreuses publications. En 1997, la Grande Bretagne définit l'art-thérapie comme une discipline paramédicale.

La définition actuelle de l'art thérapie réside dans l'exploitation du potentiel artistique à visée humanitaire et thérapeutique (Gnos, 2007). Elle s'adresse à de nombreuses populations puisqu'elle est pratiquée dans les institutions de personnes âgées et notamment dans les centres Alzheimer, dans les centres de toxicomanies et d'alcoolisme, pour les enfants et les adolescents en échec scolaire ou présentant des troubles du comportement. Cet art touche les personnes qui souffrent de troubles de l'expression, de la communication et de la relation humaine. Sa demande est de plus en plus grandissante (Hof, 2011).

Un rapport a sélectionné et pris en considération 162 études portant sur l'intérêt des thérapies à visée comportementale et de stimulation cognitive. Ce rapport a permis de montrer que ces thérapies sur le comportement avaient une efficacité durable sur les troubles neuropsychiatriques dont souffraient les patients déments (Livingston et coll., 2005).

## **2 Les intérêts de cette discipline**

Au stade léger ou modéré de la maladie, le patient commence à prendre conscience de ses troubles et, il le vit de façon très douloureuse avec un repli social important. Cette appréhension négative se manifeste par de l'anxiété, de l'irritabilité voire de l'agressivité, de la dépression pouvant apparaître quatre ans avant le diagnostic et des troubles du sommeil (Lesniewska et coll., 2003). L'annonce du diagnostic doit être faite de manière claire et loyale. Un premier traitement médicamenteux est proposé au patient avec la possibilité pour lui de participer à des ateliers individuels ou collectifs parmi lesquels figurent les séances d'Art-thérapie. Si le patient le souhaite, il peut également être soutenu de manière psychologique. Les thérapies non médicamenteuses qui sont proposées aux patients ont pour but de maintenir son autonomie, de préserver son adaptation, de stimuler ses fonctions non touchées et de soulager sa souffrance. Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, on fait appel aux techniques de stimulation cognitive afin de préserver les capacités restantes, à la stimulation du langage avec un orthophoniste en séances individuelles ou collectives afin d'éviter le repli social lié à la perte des mots. Des séances d'orientation spatio-temporelles sont également mises en place dans les hôpitaux de jour ou en unité de soin Alzheimer ainsi que des activités socio thérapeutiques intéressantes pour maintenir les capacités du patient à faire ses courses, à prendre le bus ou encore à aller chez le médecin. D'autres activités sont également proposées telles que des exercices de gymnastique et de gestuelle.

Au stade modéré à sévère de la maladie, l'objectif principal de ces ateliers est de diminuer les comportements perturbateurs. En effet, les patients présentent régulièrement une extrême souffrance qu'ils expriment par des attitudes inadaptées et épuisantes pour les aidants. C'est ainsi que certaines techniques d'Art-thérapie telles que la musicothérapie, le théâtre et d'autres encore sont recommandées dans le but de diminuer les situations entraînant de l'agitation, de l'anxiété et de l'énervement. Il est possible d'avoir recours à des activités distrayantes (plier son linge, faire du coloriage, jouer aux cartes) afin que le patient oublie les situations qui le rendent agressif et anxieux. D'autres techniques qui s'apparentent à l'Art-thérapie

sont utilisées pour stimuler le patient et lui permettre de lutter contre la passivité. Parmi celles ci, on retrouve la lux-thérapie ou encore l'utilisation de pièces de stimulation multi-sensorielle comme c'est le cas dans la méthode Snoezelen appliquée dans les institutions (Orain, 2008). Il y a également la stimulation motrice à partir des activités de gymnastique douce, l'écoute de la musique et l'adoption d'un animal de compagnie (Thomas et Hazif-Thomas, 2005).

Dès lors, l'objectif principal de l'art-thérapie n'apparaît pas comme un apprentissage d'une technique artistique mais comme le moyen d'exprimer ses pensées, ses désirs et ses sentiments du moment. Les séances d'art-thérapie peuvent être effectuées en groupe de patients ou individuellement. Elles regroupent tout un ensemble de techniques comme les arts plastiques, la musique, le théâtre, la danse ou encore la photographie. L'art-thérapie est un service de santé mentale qui utilise l'expression créative visuelle pour améliorer et renforcer la santé physique, mentale et émotionnelle des individus (Heckwolf et coll., 2014). Elle ne doit pas être considérée à tort comme de l'art contrairement à ce que son nom indique. En effet, un artiste travaille souvent en solitaire et ses efforts ont pour but de réaliser des œuvres qui sont en adéquation avec ce qu'il voit, ce qu'il ressent du monde qui l'entoure. Ses œuvres sont destinées à être vues par un public. L'art-thérapie, quant à elle, se destine au registre des soins. Le patient ne va pas créer des œuvres et des peintures personnellement mais sous l'orientation de son art-thérapeute. Il n'est pas question de créer lorsque l'on évoque l'Art-thérapie. Toutes les personnes peuvent pratiquer l'Art-thérapie même si elles ne disposent pas d'un talent artistique. Le patient ne va pas chercher à réaliser une belle œuvre mais seulement à s'exprimer au travers de celle-ci. Par la création artistique, il va susciter sa créativité et stimuler des processus de réorganisation psychologique, affectif et neurologique. La liberté de création ainsi que son interprétation vont éveiller chez le patient tout un ensemble de sentiments tels que la douleur, l'émerveillement, la joie, inconsiderés jusque là. A la suite de ces activités créatives, de nombreux changements peuvent être observés chez le patient, notamment sur les troubles de l'humeur et du comportement (Hof, 2011).

Les interventions non médicamenteuses, comme l'art thérapie, chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer font partie des domaines de recherche en développement. La plupart des travaux actuels se heurtent à un manque de précision dans le diagnostic de la maladie, une difficulté à standardiser les différentes interventions, des échantillons trop petits et un manque de clarté sur les objectifs. Cependant, même si les essais prospectifs randomisés font appel à de petits échantillons, ils constituent des pistes prometteuses pour la prise en charge des troubles associés à la MA.

### **3 Les Indications à l'Art-thérapie**

L'Art-thérapie s'adresse aux patients de tous les âges qui souffrent de troubles de l'expression, de la communication ou qui présentent des difficultés relationnelles avec leurs proches, en ciblant leurs capacités restantes. Les séances d'art-thérapie ne s'appréhendent pas de la même manière qu'il s'agisse d'une séance

individuelle ou d'un atelier collectif dans le cadre d'une consultation privée ou à l'intérieur d'un établissement public. Lors d'une séance individuelle, la relation est beaucoup plus intime et le côté artistique du patient apparaît beaucoup plus naturellement qu'en groupe. Le patient peut dessiner, peindre, colorier un dessin sans que celui-ci ne soit comparé à celui de quelqu'un d'autre. Dans ces moments de « face à face », le patient symbolise régulièrement un mot, un souvenir, un paysage (Evers et Paul-Cavallier, 2012).

Ces ateliers d'Art-thérapie peuvent être réalisés dans des hôpitaux, des services médicaux, des établissements pour personnes âgées dépendantes. D'une manière générale, ils intéressent les patients souffrant de troubles mentaux, de dépression, en perte d'autonomie, les enfants qui ont des troubles de l'apprentissage, les patients atteints de MA. L'art-thérapeute n'a pas pour objectif d'agir sur la maladie mais de traiter ses conséquences. Il permet au patient de mieux se sentir en utilisant ses sens actifs (Vilain, 2011). La durée des activités est variable d'un patient à l'autre. Elles peuvent être suivies de façon passagère en cas de situations de crise ou pendant plusieurs mois voire plusieurs années (Granier, 2011).

Chez la personne âgée atteinte de maladie dégénérative, l'expression artistique via le dessin, la peinture, le photomontage, permet de donner une forme, une couleur à ce qu'elle ressent. C'est une nouvelle forme de communication entre les patients et leur entourage. L'art-thérapie permet de mobiliser les capacités encore fonctionnelles du patient et de les imbriquer avec celles qui font défaut.

#### **4 Le métier d'art-thérapeute**

C'est en 1984, à l'Université de Tours, que le premier diplôme d'Art-thérapie français voit le jour. Cet enseignement se base sur les travaux de l'Association Française de Recherches et Applications des Techniques Artistiques en Pédagogie et Médecine créée en 1976. Les cours qui y sont réalisés offrent des méthodes et des concepts originaux et spécifiques distinguant l'art thérapie de la psychothérapie, de la psychomotricité et de l'ergothérapie (Congrès international d'art-thérapie et École d'Art-thérapie de Tours, 2010).

L'Art-thérapeute est un professionnel qui exerce l'Art-thérapie, c'est à dire une technique de soins, en partie non verbale permettant au patient de participer à différentes activités afin qu'il se sente mieux et qu'il crée une certaine symbiose entre son corps, son esprit et les personnes qui l'entourent (Hof, 2011). Dans 64% des cas, l'intervention apportée est de nature thérapeutique mais dans le reste des cas il s'agit d'un accompagnement dans la réhabilitation du patient. Les Arts-thérapeutes peuvent recevoir un patient à la fois ou constituer des groupes. Ils exercent aussi bien leur fonction dans le domaine privé que public.

Actuellement, il n'existe pas de statut officiel pour exercer l'art-thérapie ; cependant, des diplômes ont été mis en place depuis 1980. Ils peuvent être obtenus dans des écoles privées mais il existe aussi des Masters et des diplômes que l'on peut suivre à l'université. Pour s'inscrire dans les écoles d'Art-thérapie, il est nécessaire que l'étudiant ait acquis un certain niveau de compétences et d'expérience théorique et

clinique au préalable. Souvent, ce sont des éducateurs, des artistes, des enseignants, des professionnels de la santé ou encore des psychologues. Ils doivent avoir des connaissances aussi bien dans le domaine médical que dans celui de l'art. Ils peuvent exercer leurs compétences dans différentes structures telles que des EHPAD, des centres privés et des hôpitaux. L'Art-thérapeute doit connaître le niveau de difficulté, de spécificité et d'influence des outils qu'il utilise (dessin, peinture, argile, sculpture, instruments de musique etc.) et il doit savoir les manier afin de permettre au patient d'exprimer son monde intérieur. Il est soumis au respect des règles de déontologie énumérées dans le code de déontologie de la discipline qu'il exerce.

L'Art-thérapeute doit disposer de différentes qualités telles que l'écoute, l'observation, l'empathie, le respect, l'authenticité, la motivation et il doit être capable d'accompagner le patient en toute humilité et faire en sorte que le déroulement des ateliers se passe bien. A chaque séance d'art-thérapie, il prend des notes afin de pouvoir évaluer, selon son expérience et ses compétences, l'évolution du patient d'un point de vue du comportement, de l'humeur et du degré d'implication. Une grille d'observation peut être utilisée pour faciliter cette évaluation. Il organise le déroulement des séances et le matériel mis en œuvre (Gnos, 2007).

## **5 Les médiateurs de l'Art-thérapie**

La créativité fait partie intégrante de la vie. Lorsqu'il y a un problème à résoudre, l'Homme fait tout de suite appel à sa créativité. L'Art-thérapie est une des approches « créatives » les plus connues. Elle se base sur le langage créatif corporel qui peut être un très bon support pour retranscrire le langage verbal qui est souvent altéré chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Il arrive qu'ils ne parviennent pas à mettre de mots sur ce qu'ils ressentent et la difficulté à s'exprimer peut s'avérer éprouvante et induire un malaise voire un état anxio-dépressif. C'est ici que l'Art-thérapeute peut intervenir en proposant des ateliers personnalisés tels que le théâtre, l'écriture, le dessin ou encore le coloriage.

### **5.1 L'Art thérapie au travers du Théâtre**

#### **5.1.1 Origine**

Le terme théâtre vient du grec « theatron » et signifie contempler, considérer et être spectateur. Le théâtre est un lieu où l'on entend et où l'on voit. Le terme « drama » vient aussi du grec et signifie « action sur scène ». Depuis l'antiquité et jusqu'au XIX<sup>ème</sup> siècle, le théâtre était l'art qui réunissait le plus de personnes. Il rassemblait les populations dans les amphithéâtres où tous les regards étaient portés sur la scène du spectacle. A partir de 1840, la signification s'étend aussi bien à l'ensemble de l'édifice qu'à l'art dramatique. On voit alors apparaître des pièces de théâtre dites en prose ou en vers avec une orientation

comique ou tragique. Beaucoup plus tardivement, on voit apparaître la « comédie dramatique » qui sera utilisée pour traiter des situations et des événements à l'origine d'émotions (Guyet et Dauvillier, 2007).

Selon Courtney, en 1984, professeur de théâtre en Angleterre, « la dramathérapie permet à tout homme de cultiver et de concentrer l'imagination créatrice de l'être humain ». Le modèle de dramathérapie de Johnson, en 1986, connu sous le nom de développement des transformations donne aux participants la possibilité de jouer avec les préoccupations de la vie. Il permet aux patients d'affronter des situations difficiles que sont la mort, l'anxiété, les préoccupations existentielles de liberté et de responsabilité, l'isolement et l'insignifiance au travers des scènes imaginaires d'une vie après la mort paisible. Aujourd'hui, on parle « d'art-thérapie par les arts de la scène » ou « dramathérapie » qui est le terme utilisé par les anglo-saxons et dans les pays nordiques.

D'une certaine façon, le théâtre représente le lieu qui réunit tous les arts : musique, danse, peinture des décors, projections filmées et mise en scène. Le théâtre permet à l'Homme de rencontrer le monde en lui-même, le réel et l'imaginaire au travers d'un spectacle.

### **5.1.2 Définition**

La dramathérapie est l'utilisation volontaire de l'art dramatique et du théâtre dans un but thérapeutique, de prévention ou de développement personnel. La dramathérapie se prête parfaitement à une approche centrée sur la personne et plus particulièrement les sujets dépendants. Cette technique permet de prendre du recul sur les situations vécues. Elle encourage les patients à être créatifs, à fixer des objectifs, à prolonger leur expérience intérieure et à essayer de nouveaux rôles. En effet, chez les patients atteints de MA, on retrouve régulièrement une perte de l'identité. Au moyen d'histoires, de métaphores, de jeux et d'improvisations, les questions et les réponses peuvent aider le patient à se sentir mieux et à s'accepter.

Le théâtre est un art corporel qui ne saurait exister sans l'être humain et surtout sans son corps. Lors d'une production artistique, le comédien doit être capable de maîtriser son corps, l'expression de son visage, de sa voix, de ses gestes et de ses mouvements. Le théâtre apparaît alors comme un art kinesthésique et verbal capable de mettre en scène le corps humain, dans son expression corporelle, gestuelle et verbale.

Par ailleurs, pour atteindre un idéal esthétique, le comédien doit être capable de faire appel à sa mémoire et à ses facultés intellectuelles. Lorsqu'on lit une pièce de théâtre où tout le texte est destiné à la mise en scène, nous faisons appel à notre représentation mentale. En effet, nous sommes capables d'imaginer le décor, les costumes voir aussi les déplacements des comédiens dans le décor. Cette pratique nécessite alors un effort de mémorisation important. Le comédien doit également être capable de se concentrer lorsqu'il joue un personnage. Puis, pour finir, il doit aussi avoir des capacités d'écoute. En effet, il doit écouter les autres comédiens pour savoir quand il doit faire son intervention dans le texte.

### **5.1.3 Intérêts du théâtre**

La pratique du théâtre exige des capacités intellectuelles spécifiques. C'est pourquoi nous pourrions nous interroger sur l'intérêt d'utiliser cette pratique chez les personnes âgées et plus particulièrement chez celles atteintes de démence. Mais, cette pratique répond à un protocole thérapeutique individualisé et par conséquent adapté à ce type de personnes. La pratique du théâtre apparaît alors très bénéfique puisqu'elle permet à ces patients de s'exprimer, d'échanger et de converser avec les autres patients.

En effet, durant ces séances, les patients atteints de MA peuvent s'affirmer en exprimant leurs goûts et se projeter dans une recherche esthétique. Le théâtre est un art de la parole qui permet de mobiliser l'expression orale et de l'intégrer dans une recherche esthétique. Selon Pierre Meyer, art thérapeute dans une maison de retraite de Tours, le fait de participer à des ateliers de théâtre permet aux patients de faire évoluer leur élocution et d'affirmer leur confiance en soi. Cette forme d'art thérapie permet de redonner goût à toutes formes de communication et d'échange avec les autres (Meyer et coll., 2005). Cependant, elle présente des limites puisqu'elle suppose que la personne ait une atteinte modérée puisqu'elle doit faire appel à sa mémoire et pouvoir trouver ses mots. Ainsi, au cours d'une maladie neurodégénérative, le théâtre peut intervenir comme une relation d'aide et de soins notamment à un stade où l'atteinte cognitive reste encore modérée.

### **5.1.4 Déroulement des séances**

L'organisation des séances peut être différente d'un centre à un autre. Si l'on prend le cas des Ateliers Seguin à Bordeaux, on observe que le groupe peut être constitué uniquement de patients atteints de maladie d'Alzheimer mais qu'il peut aussi se composer de patients valides et/ou handicapés à divers stades. Le groupe est constitué de 10 à 20 personnes et l'atelier dure une heure. Les cours peuvent être animés par un ou deux intervenants. Il est important que le patient participe au moins à une séance par semaine pour ne pas oublier ce qu'il a appris (Llobregat et coll., 2008).

## **5.2 Les ateliers d'écriture**

### **5.2.1 Définition**

L'écriture est la description visuelle du langage par un système de signes graphiques. C'est une projection de l'homme sur un support qui peut être multiple tel que le papyrus, la feuille, le carton etc. Ce type de représentation permet de communiquer au travers des époques et laisse libre cours à la pensée et à l'imagination. L'écriture permet aussi de fixer la pensée et de conserver la mémoire des faits et des

événements qui se sont produits. Elle a donné naissance à la littérature mais également à l'expression artistique.

Les premières structures pictographiques ont été élaborées par les Egyptiens, les Mésopotamiens et les Chinois. Il en existe trois principales :

- les structures idéographiques dans lesquelles chaque signe représente un objet (pictogramme) ou une idée (idéogramme) ;
- les structures syllabiques où chaque signe signifie un son, il existe entre 80 et 120 signes ;
- les structures alphabétiques dans lesquelles chaque signe représente un morceau de son, plusieurs signes doivent alors être regroupés pour former un son complet, il en existe une trentaine.

L'écriture ne sert pas uniquement à décrire ou à inventer quelque chose mais aussi à vivre de façon narcissique en se projetant dans le futur de manière plus ou moins désirée. Il est alors possible de représenter visuellement le fond de sa pensée, ce que l'on souhaiterait, ce que l'on pense ou encore ce que l'on imagine.

L'expression écrite est un élément du langage mais elle est beaucoup plus sensible et complexe que le langage oral. En effet, dès le plus jeune âge, on apprend à parler puis dans un second temps à écrire. L'utilisation de l'écriture semble beaucoup moins indispensable que l'utilisation de la parole. Certaines personnes, encore aujourd'hui, ne savent pas écrire mais ne ressentent pas forcément ce manque puisqu'ils communiquent très bien par la parole.

Dans la maladie d'Alzheimer, c'est l'expression écrite qui est atteinte la première. L'agraphie est un phénomène précoce de cette maladie et la sévérité de l'atteinte peut être liée à des troubles cognitifs, des troubles du langage ou encore des difficultés visuo-constructives. Lorsque les premiers symptômes de la maladie apparaissent, les aidants font fréquemment part d'une réticence du patient vis à vis de l'écriture et par conséquent à la réalisation de la liste de courses ou encore pour faire un chèque. Le graphisme de l'écriture s'en trouve modifié et des fautes d'orthographe sont davantage observées. Chez les patients atteints de MA, sont observées surtout des difficultés au niveau de la description écrite, de l'orthographe, de la syntaxe des phrases ou encore les aspects graphiques et spatiaux. L'écriture est beaucoup moins représentée dans le quotidien des personnes âgées et encore moins chez les patients atteints de MA. L'envoi de carte d'anniversaire ou de cartes de vœux se fait beaucoup plus rare selon l'évolution de la maladie. L'écriture permet au patient de s'exprimer, de clarifier et de structurer sa pensée. Le fait de se concentrer sur son texte peut permettre de diminuer les tensions psychiques qui encadrent son quotidien et l'aider à reprendre confiance en soit (Demare, 2011).

### **5.2.2 Origines**

Les premiers groupes d'écriture se sont formés aux Etats Unis à partir des années 1751 dans certaines universités et dans les structures hospitalières. En France, ces groupes sont apparus plus tardivement (à partir du XIXème siècle). Selon certains psychiatres, les écrits peuvent aider les soignants au

diagnostic mais ils n'ont aucun effet thérapeutique. Quant aux psychanalystes, ils évoquent une forme de psychanalyse appliquée. Selon certains auteurs, le terme de psychothérapie à médiation artistique serait plus approprié que celui d'Art-thérapie. En effet, ils définissent les ateliers d'écriture comme une pratique artistique à des fins thérapeutiques (Chidiac et Dubois, 2010).

L'organisation des ateliers d'écriture nécessite un entretien d'évaluation préalable entre le soignant et le patient afin de vérifier que ce dernier ne possède pas de critère d'exclusion pour suivre cette discipline. En effet, si le patient ne s'est pas écrit ou s'il est incapable de le faire à cause d'apraxie, ces ateliers ne lui seront pas adaptés. Dans la majorité des cas, le thérapeute est un orthophoniste, un psychologue ou encore une infirmière. Ces ateliers s'inscrivent régulièrement dans le cadre des « ateliers mémoire ». L'accent est mis sur les aspects relationnel et culturel des patients pour leur permettre de favoriser l'apparition soudaine de leurs souvenirs et de leurs ressentis. Les thématiques du vide sont évitées et les consignes sont structurées et simplifiées. Le thérapeute cherche à améliorer les conditions de vie du patient atteint de MA et de ses aidants. Par ailleurs, lorsque ces séances se déroulent en groupe, elles permettent de faire naître des liens entre les patients et de stimuler leur concentration lorsqu'ils écoutent les écrits des autres. Leur curiosité est également mise en éveil. Le fait de vouloir créer des liens avec les autres membres du groupe va permettre au patient de conserver ses liens qu'il a avec son entourage. De plus il existe aussi des séances de lecture ou d'histoires qui sont réalisées par un intervenant. (Chidiac et Dubois, 2010).

### **5.2.3 Organisation des séances**

L'atelier d'écriture existe depuis 1998 en France. Il peut être réalisé en groupe ou en binôme chez des patients institutionnalisés ou en ambulatoire. En règle générale, les séances durent entre une heure et demi et deux heures et s'organisent en trois temps. Les dix premières minutes sont consacrées à l'accueil des patients par le thérapeute et à l'explication du thème de la séance. Puis, les participants vont avoir entre trente et quarante-cinq minutes pour rédiger ce qu'ils souhaitent en lien avec le thème imposé ou choisi entre les participants et le thérapeute. Pendant ce temps là, le thérapeute va analyser l'attitude de ses patients. En effet, certains auront besoin d'un temps de réflexion avant de commencer à écrire, d'autres auront besoin d'encouragements et de stimulation. Le thérapeute peut lui aussi être amené à rédiger un texte durant le même temps sans négliger pour autant l'observation de ses participants. Cette attitude pourra favoriser la participation de ses patients et leur créativité puisqu'ils tenteront d'imiter leur thérapeute. Puis dans un dernier temps et durant une trentaine de minutes, chaque participant devra lire à haute voix ce qu'il a rédigé. Ainsi, cela leur permettra de s'ouvrir et de créer un lien avec les autres mais aussi d'accepter que leur écrit soit moins bon que celui d'un autre. A contrario, si le récit est bon, les autres participants l'exprimeront permettant à l'auteur de retrouver une estime de soi. Néanmoins, il n'est pas rare d'observer des réticences vis à vis des participants qui ont parfois des difficultés à croire que leur travail est bon et à douter des autres.

#### **5.2.4 Objectifs des ateliers d'écriture**

La reconstitution des souvenirs passés joue un rôle très important chez les personnes âgées. En effet, chez certaines personnes, l'écriture permet de revenir sur certains événements de sa vie et d'accepter les joies et les peines qui se sont produites sans que le patient ne souhaite modifier quoi que se soit. Certains patients vont être capables au travers de leurs écrits de redonner vie à leurs amis ou à certains membres de leur famille. Cela va leur apporter un certain réconfort et alléger leur sensation de solitude. Ils peuvent également se réinventer une vie. En effet, en art-thérapie, la réalité des faits est peu importante, le seul objectif est de donner au patient le sentiment d'exister. Au fur et à mesure des séances, le patient va se sentir plus à l'aise dans ses écrits. Il est toutefois important de rappeler que ce type d'atelier nécessite le maintien de certaines praxies et donc ne peuvent être proposés qu'à des patients modérément atteints (Sudres et coll., 2004).

### **5.3 Ateliers d'expression artistique (peinture et dessin)**

*« La peinture est une amie qui n'impose aucune exigence excessive ni ne pousse vers des poursuites exténuantes : elle nous assure une allure confiante même quand nos pas s'affaiblissent. Elle interpose, grâce à la toile, un écran entre nous et l'œil jaloux du Temps ou l'avance attristante des décrépitudes. (...) peindre est une activité complète. Il n'y a rien de tel. Essayez si vous ne l'avez pas fait, avant de mourir. »* Winston Churchill (Hof, 2011)

#### **5.3.1 Origine**

La peinture thérapeutique a été proposée par C.G Jung en 1964 puis elle a été développée par ses disciples et cette discipline s'est rapidement répandue à l'ensemble des thérapeutes.

#### **5.3.2 Déroulement de la séance**

Comme un certain nombre d'activité d'animation, l'atelier de peinture ou de dessin pour les patients atteints de maladie d'Alzheimer demande un minimum de préparation. Cependant, il n'y a pas un lieu précis ou un matériau précis pour la réalisation des séances. Elles peuvent se faire dans la chambre du patient ou dans un salon non prévu à cet effet. Certains Art-thérapeutes préfèrent que les séances soient réalisées dans une pièce différente de celle des activités quotidiennes (jeux, repas). Les patients sont adressés par leur médecin traitant ou à la suite d'une consultation avec un psychologue. Pour que les patients se sentent à l'aise

dès leur arrivée, il est conseillé que le matériel nécessaire à la réalisation de l'atelier soit disposé sur les tables avant leur arrivée. Les supports utilisés peuvent être la toile, le papier ou encore le carton. La peinture à l'eau, les crayons-feutres, les encres, les craies de couleurs, les photos peuvent être utilisés (Sudres et coll., 2004). Afin d'ouvrir l'accès à un lien social et permettre de pallier les états dépressifs, il est recommandé que le patient participe de façon hebdomadaire à ce type d'atelier. La durée étant dépendante des thérapeutes. Il est important de prendre en compte le temps de concentration des patients qui avoisine l'heure ou l'heure et demie et laisser un temps d'écoute et d'échange aux participants. Un thème de dessin ou de peinture peut être abordé dès le début de la séance mais cela est dépendant du thérapeute. Certains Art-thérapeutes préféreront laisser une libre créativité à leurs patients. Pour que la disponibilité du thérapeute et la qualité d'écoute soit la meilleure possible, il est conseillé que le nombre de participants soit limité à cinq personnes au maximum (Laurin, 2004).

### **5.3.3 Les enjeux**

L'objectif principal de ces ateliers d'expression artistique est que le patient désorienté s'exprime de façon picturale et qu'il éprouve du plaisir à raconter son œuvre. Jean-Luc Sudres et ses collaborateurs, en 2004, racontent, dans le livre sur *La personne âgée en Art-thérapie*, l'histoire d'une vieille dame atteinte de maladie d'Alzheimer qui se réveillait chaque nuit et qui barbouillait les murs de ses excréments. Cependant ce barbouillage paraissait réfléchi. C'est pourquoi, on avait mis à sa disposition des récipients de peinture marron et des feuilles de papier avaient été collées sur le mur. Durant les nuits qui suivirent, la patiente ne réalisa pas de barbouillage à partir de ses excréments comme elle l'avait fait auparavant mais avec la peinture. Par la suite, la peinture marron a été remplacée par des couleurs vives et les dessins de cette patiente ont été entreposés dans le salon commun de la maison de retraite. Le regard de l'équipe pluridisciplinaire a changé et la patiente est devenue plus souriante, plus calme et confiante. Elle continua à se lever toutes les nuits afin de peindre et de recréer son univers. L'acte de peindre est un voyage au fond de soi, un rêve qui resurgit ou encore un sentiment qui s'exprime. La peinture ne représente pas seulement le monde palpable mais aussi, chez les patients désorientés, représente des sentiments présents ou anciens. Au fur et à mesure des séances de peinture, il est observé des progrès considérables dans l'expression de la personne âgée désorientée. Spontanément, elle parle et échange en dehors de l'atelier. Ces ateliers permettent alors de réintroduire le langage et de communiquer (Hof, 2011). De plus, ils peuvent être prescrits à n'importe quel stade d'évolution de la maladie à la différence du théâtre et de l'écriture. La personne qui ne peut plus s'exprimer verbalement peut encore le faire par le crayon ou la peinture.

## **IV LES THERAPIES UTILISANT L'ART ET LES AUTRES THERAPIES QUI STIMULENT LES SENS**

Certaines thérapies s'apparentent à l'Art-thérapie car elles utilisent la stimulation des sens comme dans l'Art. C'est le cas de la musicothérapie qui selon certains aspects, fait appel à la créativité, à l'expression et qui peut être classée alors dans l'Art-thérapie mais ce n'est pas toujours le cas. Dans les paragraphes suivants, nous présenterons ces disciplines qui interviennent sur les troubles psycho-comportementaux des patients.

### **1 La musicothérapie**

#### **1.1 Histoire de la musicothérapie**

##### **1.1.1 Utilisation de la musique à visée médicale depuis l'antiquité**

L'utilisation de la musique à visée thérapeutique est très ancienne. Les premiers guérisseurs utilisaient toujours une plante médicinale avec une incantation ou une danse. Des hiéroglyphes égyptiens datant de 600 ans avant JC montrent que les incantations étaient destinées à soigner la dépression, l'anxiété, le sommeil et la douleur. Elles étaient capables de guérir l'homme et d'élever son âme. De même, si l'on se rapporte à l'Ancien Testament, il est écrit que David a guéri le roi Saül de sa dépression et de ses crises d'angoisse en jouant de la lyre comme le mentionne Guétin dans un article de 2014. Au 5<sup>ème</sup> siècle avant Jésus Christ, les Grecs remarquent déjà un lien entre la musique et la médecine. En effet, les pythagoriciens préconisaient une véritable pharmacopée musicale. Ainsi, même si la musique ne soigne pas au sens direct, elle permet d'éviter l'apparition d'une maladie. La musique entraîne des réactions émotionnelles qui se distinguent en fonction de la personnalité, du passé, des désirs et des centres d'intérêt de la personne qui écoute (Ogay et coll., 1996). Les origines de la musicothérapie sont souvent assimilées à Hippocrate, le plus célèbre médecin, qui pensait que la santé se rattachait à l'équilibre des humeurs et que la musique pouvait les influencer. Pythagore associait la musique à une science du même niveau que les mathématiques et que la physique. Selon lui, le mouvement des planètes entraînait une espèce de « musique des sphères » à l'origine d'une symbiose entre l'humanité et les corps célestes. Les médecins et les savants pensaient alors que la musique agissait fortement sur le corps et l'âme des personnes et pouvait modifier leur comportement (Salem, 2012).

### **1.1.2 Utilisation de la musique au XIXème et XXème siècle**

En 1801, Philippe Pinel, à l'origine de la psychiatrie en France inclut dans sa thèse la musique parmi les ateliers proposés aux patients. C'est dans les années 1830-1860 que la musicothérapie va se développer en psychiatrie. Selon Freud, la musicothérapie fait intervenir des énergies qui prennent naissance dans le psychisme humain allant de l'inconscient au conscient (Ogay et coll., 1996). Dans les années 1950, la première association de musicothérapie voit le jour en Amérique. Mais il faudra attendre la seconde moitié du XXème siècle pour que la musicothérapie commence à s'inscrire dans les programmes de recherche et dans des études en France. En 1969, Jacques Jost soutenu par de nombreuses personnalités du monde médical et artistique, fonde le premier centre Français de Musicothérapie. Ainsi, des formations de musicothérapeutes voient le jour et des diplômes sont créés. Puis, dans les années 1979, le dentiste Maurice Gabai utilise les bienfaits de la musique sur l'anxiété dans son cabinet dentaire, entraînant également des applications dans la préparation à l'accouchement. La musicothérapie fait à présent partie des nombreuses institutions de soins mais également d'associations de socialisation. C'est au XXIème siècle que la profession de musicothérapeute s'impose comme une discipline paramédicale spécifique et originale. Selon le Dr Verdeau-Paillès, même les plus fervents de la psychothérapie s'accordent actuellement à dire qu'elle fait partie de l'Art-thérapie (Forestier, 2011).

### **1.1.3 Utilisation actuelle de la musique**

Aujourd'hui, il existe un développement de la musicothérapie dans les différents pays, mais également une organisation européenne et une fédération mondiale. C'est l'une des quatre spécialités majeures de l'Art-thérapie. Les pratiques et les activités diffèrent les unes des autres et les bases théoriques sont fondées sur les courants psychothérapeutiques de chaque pays. Il n'y a pas un modèle unique mais plusieurs modèles (Lecourt, 2005). Plusieurs instituts axent leurs recherches sur les rapports entre la musique et le cerveau. C'est ainsi que s'est installé l'institut BRAMS (International Laboratory for Brain, Music, and Sound Research) au Canada, il y a une dizaine d'années. Ses recherches sont principalement axées sur les liens entre la musique et les neurosciences. Il existe également le Centre de Recherche sur le Cerveau, le Langage et la Musique (CRBLM) qui effectue ses recherches sur les fonctions cérébrales et plus particulièrement sur le langage et la musique chez l'Homme. En 2001, Zatorre et Blood publient un document sur lequel ils expliquent que le simple fait, de faire écouter les morceaux de leurs musiques préférées aux patients atteints de MA, provoque chez eux des réponses émotionnelles marquées. En France, il y a moins de laboratoires de recherche sur les effets de la musique qu'au Canada mais le CNRS et l'INSERM commencent à s'y intéresser (Salem, 2012).

## **1.2 Définition de la musicothérapie**

Selon la définition de 1994 de l'association canadienne de musicothérapie, « la musicothérapie est l'utilisation de la musique et des éléments musicaux par un musicothérapeute diplômé pour promouvoir, maintenir, restaurer la santé mentale, physique, émotionnelle et spirituelle ». Il existe deux types d'enseignements universitaires pour le diplôme de musicothérapeute. Le premier fait abstraction du côté esthétique et exige que les musicothérapeutes pratiquent plusieurs instruments de musique, qu'ils aient des connaissances solides et diffuses en psychologie et qu'ils possèdent une éthique et une déontologie. Il est suivi à Paris et à Montpellier. Le deuxième, quant à lui, forme des Art-thérapeutes à dominante musicale et des musicothérapeutes. Il est d'avantage axé sur l'esthétique et l'Art et on y étudie les rapports entre l'Art et la médecine. L'Art est caractérisé par une orientation esthétique définie par la science du beau. Ici, en musicothérapie, le beau signifie ce qui plaît. D'autres disciplines sont également enseignées dans ces universités et permettent l'acquisition de connaissances scientifiques, médicales, psychologiques, sociales et paramédicales. On peut suivre ces enseignements dans les universités de Tours, Lille, Grenoble ou Poitiers qui sont sous la responsabilité du centre de recherche de l'AFRATAPEM (Association française de recherches et applications des techniques artistiques en pédagogie et médecine). Pendant longtemps a existé une confusion entre le métier de musicothérapeute et celui de psychothérapeute. Mais aujourd'hui, ils sont distingués. En effet, la musicothérapie fait partie des professions sanitaires à la différence de la psychothérapie et elle est incluse dans les spécialités d'Art-thérapie. On parle même d'Art-thérapie à dominante musicale (Forestier, 2011).

Il n'existe pas une seule façon de pratiquer la musicothérapie mais plusieurs. C'est ce qui caractérise l'étendue de ce champ d'application. En effet, il est possible de différencier les méthodes en fonction de plusieurs facteurs tels que les types d'activités proposées (peut concerner l'audition ou la production), les outils utilisés (instruments, sélections de musiques), le type de patients visés (jeune, âgé, niveau culturel, origine culturelle, pathologie) et le cadre dans lequel l'activité est réalisée (individuel, collectif, familial).

## **1.3 Effets de la musique sur l'organisme**

La musique comporte des sons et des bruits qui nous sont transmis par l'art d'une culture et des vibrations. Elle stimule les sens par l'intermédiaire des muqueuses, et plus précisément par la membrane qui forme le tympan et l'oreille. Lorsqu'elle utilise les sons, c'est la mémoire échoïque qui permet de garder une information sensorielle pendant 300 millisecondes. Elle sollicite les souvenirs et les moments de la vie avec ses notes, ses mots, ses rythmes, ses harmonies et ses mélodies et permet de solliciter les différentes mémoires. Elle nous aide à traverser les épreuves et permet de s'évader du quotidien. Elle peut rendre joyeux comme elle peut nous attrister par ses paroles ou ses harmonies. Elle est capable de nous « donner la chair de poule » et de nous faire ressentir des émotions enfouies. Ainsi, le simple fait d'écouter de la musique peut

ranimer des sentiments anciens qui ont été oubliés et d'en éveiller de nouveaux. Par exemple, lorsque le patient est capable de se souvenir des paroles d'une chanson qu'il écoutait dans sa jeunesse, cela réveille en lui des souvenirs très lointains et il fait appel pour cela à sa mémoire épisodique et plus précisément à sa mémoire biographique. De plus, lorsque le patient chante, il travaille sa voix par l'intermédiaire des muscles de la respiration, de ses organes phonateurs et de sa posture. Ecouter ou jouer d'un instrument nous mobilise totalement puisque nous faisons appel non seulement à l'ouïe mais aussi à la respiration et aux sensations corporelles. La musique s'associe très souvent à la danse et elles permettent toutes les deux de traiter les problèmes psychomoteurs et de mettre à jour les traumatismes passés et le manque de confiance en soi (Evers and Paul-Cavallier 2012). L'écoute musicale permet de procurer au patient un moment de détente et de bien-être et d'interagir avec le musicothérapeute (Robic, 2009). De plus, il a été démontré que la musique agissait directement sur le patient par l'intermédiaire de stimulations multisensorielles.

En effet, elle va avoir un impact sensoriel en provoquant une contre-stimulation des fibres afférentes se référant ainsi à la théorie du « *Gate control* ». En agissant sur l'hypertonie musculaire et la psychomotricité, elle va aussi avoir un impact sur le comportement des patients. Les scientifiques n'ont pas encore déterminé exactement le circuit qui est activé dans le cerveau lorsque l'on écoute de la musique. Cependant, ils ont établi un ordre général d'activation de zones, bien que tout se produise de façon quasi simultanée. Dans cette conception, le circuit de la musique se distinguerait de celui du langage. Ce dernier étant contenu dans presque tout l'hémisphère gauche alors que la musique active les deux hémisphères. Lorsqu'une personne écoute de la musique, le stimulus qui est déclenché parvient au cerveau grâce à l'intervention des nerfs auditifs. C'est donc le cortex auditif qui analyse en premier la hauteur du son et le volume. Ensuite, ce sont les zones frontales qui vont analyser la structure du morceau : la mélodie, l'harmonie ou encore la tonalité du morceau. Pendant ce temps, le cervelet gère le rythme de la musique. Enfin, s'active le système limbique qui produit de la dopamine, neurotransmetteur principalement responsable de la sensation de plaisir et d'excitation. Le fait que de la dopamine soit libérée lorsque l'on écoute de la musique prouve que la musique procure du plaisir et qu'elle a un impact émotionnel. De plus, la musique provoque une augmentation de la production de mélatonine C, hormone associée à la régulation de l'humeur qui diminue le niveau de cortisol, hormone à l'origine du stress (Salem, 2012).

## **1.4 Les techniques en musicothérapie**

Comme nous l'avons mentionné précédemment, la musicothérapie fait partie des professions paramédicales officielles. Elle répond à tous les niveaux aux règles professionnelles de la thérapeutique. Elle fait partie des thérapies non verbales. Elle permet, grâce à la musique, d'établir une communication avec le patient. Cependant, elle n'est pas très répandue en séances privées. En effet, il existe un problème du coût des EHPAD ou des unités Alzheimer surtout si le patient ne bénéficie pas d'une complémentaire santé. Dans la majorité des cas, ces séances ne sont pas remboursées par la sécurité sociale d'où l'intérêt d'une complémentaire d'autant plus si le nombre de séances est important. A l'inverse, les séances en groupe sont

très convoitées dans les établissements médico-sociaux car elles sont moins onéreuses. Elles permettent de créer une dynamique dans l'institution et chacun peut en bénéficier (Salem, 2012).

#### **1.4.1 Champ d'application**

La musicothérapie s'applique à toutes les personnes quels que soient leur âge, origine ou leur formation musicale. De nombreuses études ont observé les effets positifs de la musique tels qu'une relaxation, une amélioration de l'humeur et de la qualité de vie, une diminution du stress et de l'anxiété. Les différentes activités de musicothérapie diffèrent énormément les unes des autres. Le choix de la musique, la durée de la séance et l'intensité peuvent varier en fonction des musicothérapeutes. Dans le cadre des démences, c'est la musicothérapie réceptive de type « relaxation » que l'on utilise le plus.

#### **1.4.2 Organisation des séances**

La réalisation des séances de musicothérapie suit certaines règles. Elles doivent toujours avoir lieu dans la même pièce pour permettre au patient de se sentir en confiance et elles doivent être réalisées à heure et à jour fixes. Les objets que l'on va utiliser durant ces séances devront toujours être positionnés au même endroit pour ne pas perturber les patients. L'espace de la salle peut être scindé selon les modalités d'interventions du musicothérapeute. Certains vont préférer séparer le lieu de discussion du lieu où l'on va jouer d'un instrument. Le musicothérapeute doit veiller à ce qu'aucune gêne visuelle ne vienne perturber ses patients durant la séance. Il existe deux types de musicothérapie : la musicothérapie dite « réceptive » et la musicothérapie dite « active ». Dans les deux cas, le musicothérapeute va adapter sa méthode en fonction du profil du patient qu'il va déterminer lors d'un premier entretien. Ainsi, il va prendre en compte les différents états (apathie, agitation, troubles de la communication, anxiété, troubles du sommeil et niveau de dépression) que le patient peut présenter. Quelque soit la technique utilisée, le musicothérapeute va prévoir des temps d'expression, de verbalisation, d'écoute de la personne et de stimulation axée sur les rappels autobiographiques (Guetin et coll., 2014).

#### **1.4.3 Le premier entretien**

Lors d'un premier entretien avec un patient, le musicothérapeute effectue un bilan psychomusical pour évaluer ses capacités musicales et cognitives mais également pour connaître certaines informations. Il s'informe également du nom, de l'âge et de la profession du patient ainsi que des styles musicaux et des instruments qu'il aimerait utiliser. Le musicothérapeute va également chercher à savoir ce que le sujet attend de la musique.

Puis dans un second temps, il va réaliser un exercice de réceptivité afin de déterminer le rapport du patient à la musique. Pour cela, il lui fait écouter des extraits musicaux puis il lui pose des questions sur son ressenti et ce que cela a évoqué pour lui. Ces questions lui permettent de déterminer ses traits de personnalité. Il existe une organisation concernant le passage des musiques. Le Docteur Verdeau-Vaillès conseille de commencer par une musique qui rassure le sujet afin d'éviter qu'il soit stresser dès le début du test. Ensuite, il est conseillé de mettre de la musique pesante traduisant l'appréhension puis une œuvre sentimentale. Il suggère de terminer l'exercice par une œuvre grandiose et équilibrée permettant de maintenir un climat calme (Quach, 2013). Le musicothérapeute peut également demander au sujet de choisir l'instrument avec lequel il veut jouer. Il va alors lui montrer comment s'en servir en réalisant une courte composition qu'il lui demandera de reproduire. Cela lui permet d'observer les capacités cognitives du patient à reproduire ce qu'il vient d'entendre et de voir. Il va également regarder son degré d'implication et d'enthousiaste, sa gestuelle, son comportement, son implication motrice et son attitude lorsqu'il est face à une difficulté musicale. Cette première séance est importante pour déterminer l'état de base de la personne qu'il va devoir encadrer (Forestier, 2011). Cet exercice permet aussi de définir si le patient est capable de participer à des séances en groupe ou s'il est nécessaire qu'il soit seul.

## **1.5 Les deux types de musicothérapie**

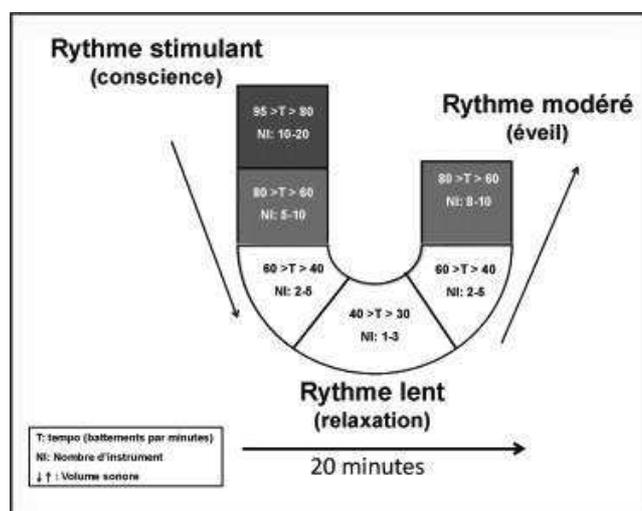
On distingue deux types de musicothérapie, celle dite « réceptive » qui permet au patient de réagir à l'écoute d'une musique qu'elle soit jouée au piano ou à la guitare ou qu'elle soit diffusée via un CD de musique et celle « active » qui fait participer le patient par la production de sons à partir de la voix, des percussions et d'autres instruments de musique. Dans la plupart des cas, on fait intervenir ces deux types d'activités afin de procurer un moment d'écoute et un moment de participation du patient. Le patient devient alors créateur et s'exprime au travers de la musique et des sons. Les outils utilisés vont être divers selon qu'il s'agit d'une séance vocale ou instrumentale. C'est ainsi que des instruments faciles d'utilisation tels que la guitare, les percussions trouveront leur place dans ces séances. De la même façon, parmi les instruments d'orchestre, seul le piano sera utilisé (Lecourt, 2011).

### **1.5.1 La musicothérapie réceptive**

La musicothérapie dite « réceptive » peut se faire individuellement ou collectivement. Elle propose au patient la diffusion de musiques préalablement choisies à partir d'un CD, d'une cassette ou d'un instrumentiste. Le choix des musiques est variable et il n'y a pas de bonnes et de mauvaises musiques. Cela dépend des goûts et du milieu socio-culturel du sujet. Le temps d'écoute se poursuit par un temps de discussions entre les sujets où il leur est demandé de commenter ce qu'ils viennent d'entendre. Ses séances

ont pour objectif de relaxer, d'apaiser et d'atteindre les zones émotionnelles du patient (Demoures et Strubel, 2006). Selon Guétin et ses collaborateurs, en 2010, il existe deux types de musicothérapie réceptive :

La première dite musicothérapie réceptive « de type relaxation » s'apparente à l'hypnose, la sophrologie et la relaxation en général. On l'utilise principalement dans les thérapies qui visent à traiter les troubles de l'anxiété, de la dépression et cognitifs. Le patient est assis ou allongé et on lui diffuse de la musique à l'aide d'un casque. Le choix des musiques est déterminé préalablement selon les styles musicaux du patient (jazz, variété, rock, classique, musiques du monde). L'application de ces styles au montage en U varie selon le tempo de la musique (tempo par minute) et utilise une succession d'œuvres musicales décomposées en plusieurs phases avec une diminution et une augmentation progressive du tempo et du volume afin d'amener le patient vers un état de détente. Durant la première phase, le musicothérapeute va mettre des musiques avec un tempo rapide et stimulant où seront joués 10 à 20 instruments de musique. Puis il y aura la phase de décroissance qui correspondra à une phase de relaxation où on fera écouter des musiques plus douces avec une fréquence de battements par minute comprise entre 30 et 40 et où seront utilisés 1 à 3 instruments. Puis, la dernière phase constituera la phase d'éveil où des musiques avec un rythme modéré seront écoutées (réaugmentation du tempo compris entre 60 et 80 battements par minute et où 8 à 10 instruments seront joués). La séance dure environ 20 à 25 minutes. A la fin de l'écoute musicale, un temps est consacré au patient pour qu'il verbalise ses émotions et qu'il puisse évacuer ses tensions.



**Figure 15 : Schéma du montage en U de la technique de relaxation (Guétin et coll., 2010)**

La deuxième dite « de type analytique » est utilisée pour favoriser l'expression et le développement de la pensée. Elle est utilisée chez les patients Alzheimer dans l'objectif de stimuler et d'utiliser leurs fonctions cognitives restantes. Elle est inspirée par la psychanalyse de Freud et elle est utilisée en France depuis 1970. Cette technique consiste à faire écouter au patient différents extraits musicaux choisis pour contraster sur un paramètre musical, psychologique ou encore physique (par exemple, une musique rythmique suivie d'une musique mélodique et une musique vocale suivie d'une musique orchestrale...). A la

fin de chaque extrait, il est demandé au sujet d'exprimer verbalement son ressenti. Le sujet peut ainsi exprimer son malaise ou son conflit intérieur qu'il n'arrivait pas à verbaliser auparavant (Lecourt, 2010).

### **1.5.2 La musicothérapie « active »**

Dans la musicothérapie active, c'est l'instrument de musique qui devient le porte-parole du patient. Le musicothérapeute utilise plusieurs types d'instruments lors de ses séances : les objets à sons fixes et déterminés, les objets à sons indéterminés (maraca, lame sonore), les objets à sonorité faible et ceux à sonorité forte, les objets à sonorité aigue et ceux à sonorité grave puis il y a les instruments à percussions (tambours), à cordes pincées (guitare) et à vent avec embouchure (trompette) ou avec bec (flûte à bec). Les objets sont posés sur une table ronde en général et les patients s'installent selon leur convenance. Le musicothérapeute commence sa séance en présentant les différents instruments et les possibilités de sons qu'ils sont capables de produire. Ensuite, il peut proposer un thème à ses patients tel que la fête foraine ou toute autre ambiance et leur demander de produire des sons en rapport avec le thème. Il peut aussi laisser le groupe réaliser lui-même une production sonore. A la différence des autres ateliers, il n'y a pas de limite de temps.

Lorsque la séance se fait en groupe, le musicothérapeute peut se faire assister par une personne de l'équipe de vie, un co-thérapeute. Cette personne ne va pas animer la séance mais va aider le musicothérapeute s'il rencontre des difficultés durant la séance (Forestier, 2011).

## **2 Intervention multi-sensorielle de type Snoezelen**

De nombreuses recherches ont permis d'établir le fait que les patients atteints de maladie d'Alzheimer vivant à domicile étaient beaucoup moins agressifs, apathiques et violents que ceux vivant en institution pour le même niveau de démence et la même altération cognitive. En effet, chez les patients vivant en EHPAD et en USLD, on observe quatre types de troubles du comportement qui peuvent être liés au bruit de l'environnement, à l'entourage qui n'est pas assez formé aux troubles de la personne, à des stimulations trop importantes ou à l'inverse insuffisantes et au facteur relationnel qui peut exister entre le patient et le soignant et entre les résidents. Il ne faut pas oublier les pertes de repère et de liberté qui peuvent être importantes lors du placement en EHPAD. On peut alors se poser la question de l'isolement (Andreeva et coll., 2011). De plus, ces patients souffrent souvent de privation sensorielle qui peut mener à des troubles du comportement. Ainsi, l'utilisation de la méthode Snoezelen peut s'avérer intéressante puisqu'elle va exposer la personne à un environnement sécuritaire et confortable et à différentes expériences sensorielles qu'elle ne trouve plus dans son quotidien.

## 2.1 Origine

La méthode Snoezelen est un terme hollandais né de la contraction de deux mots : *snuffelen* qui signifie renifler, flairer et qui évoque la découverte, la curiosité et la stimulation et *doezelen* qui évoque la somnolence, la détente, le fait d'adoucir et de calmer le patient (Orain, 2008). En 1966, le Snoezelen signifiait une cafétéria sensorielle en Hollande et elle était indiquée pour les patients handicapés. Ce concept est né il y a une vingtaine d'années grâce à l'idée de deux éducateurs spécialisés (Hulsegge et Verheul) qui travaillaient dans un institut pour adultes inadaptés « De Hartenberg », situé à Haraendaal dans le nord de la Hollande. Selon eux, la stimulation des cinq sens par différents moyens dans un environnement spécifique et adapté pouvait contribuer à l'amélioration du bien-être des résidents. De plus, cela pouvait aussi avoir un impact positif sur leur comportement. Plus tard, ils se sont rendus compte qu'on pouvait étendre cette méthode aux patients présentant une démence (Lehnhart et Penin, 2001).

En 1986, cette méthode s'étend dans les centres français afin d'immerger le patient et son soignant dans un bain de stimulations sensorielles simultanées, dans une ambiance de détente, de plaisir, en toute sécurité, dans un lieu prévu à cet effet.

## 2.2 Présentation et définition de la Méthode SNOEZELLEN

Le Snoezelen est une façon de penser qui s'organise autour de trois critères ; celui de prioriser les expériences sensorielles, d'attacher une importance au respect de la personne et de permettre au patient de se détendre et d'apprécier la séance. Un certain nombre d'études montre que les patients qui bénéficient d'un environnement sensoriel adapté présentent moins de symptômes comportementaux et psychologiques que ceux qui n'en bénéficient pas. Les séances Snoezelen sont conçues sur des principes de base multi-sensoriels permettant d'amener à un état de relaxation, d'éveil des sens et des émotions et de recherche de plaisir dans la but d'apaiser l'état psychique des résidents et de leur procurer du bien-être (Maassen et Baltide, 2011).

L'approche Snoezelen n'est en rien une méthode. Elle invite à l'ouverture, à l'invention et à l'adaptation. Elle est souvent considérée comme une philosophie fondée sur la relation entre le patient et son soignant ou le patient et son accompagnement, comme un outil, une activité et un lieu puisque les séances ont toujours lieu dans un espace réservé à cet effet. Le snoezelen s'organise de différentes manières selon les intervenants dans le but de suivre le rythme et les choix du patient afin qu'il devienne l'acteur de la séance (Muller et Gillet, 2015). Le Snoezelen doit permettre d'accompagner le patient par des effets de stimulation sensorielle qui vont avoir un impact sur les troubles psychocomportementaux tels que l'agitation, l'anxiété, la violence, l'agressivité verbale et/ou physique et le stress. Il constitue alors une démarche d'accompagnement où le soignant utilise son corps et sa sensorialité comme médiateur de la communication. Il apporte à la personne des stimulations sensorielles douces avec une sensation d'apaisement et de sécurité permettant au soignant d'entrer en contact avec le patient et ainsi de développer des interactions sociales de

qualité. Elle peut avoir un effet de prévention thérapeutique mais aussi avoir une place dans la gestion des émotions lors des séances d'animation.

### **2.3 Organisation de la séance**

Cette méthode vise à générer une atmosphère de détente et de confiance pour le patient. La salle Snoezelen doit être, de préférence, une pièce spécialement conçue à cet effet. Elle est séparée du lieu de vie des patients et elle dispose de matelas à eau qui réagissent ou non à la musique, de diffuseurs d'odeurs, de « jeux » de lumière ou non (panneaux tactiles lumineux, boules molles lumineuses, plafond lumineux) et de sons permettant aux patients de se relaxer. Il est important que le patient se sente apaisé et confortablement installé. L'activité peut aussi se dérouler dans une chambre, dans une salle de bain attenante à une chambre ou encore dans une salle de balnéothérapie. De plus, les séances peuvent être collectives ou individuelles.

Il est important de laisser au patient la possibilité de choisir l'activité qui lui convient et de vivre les situations à son rythme. Ainsi, les ateliers doivent être distingués des animations puisqu'ils sont censés apporter une véritable fonction thérapeutique. Ils stimulent alors les capacités attentionnelles, mnésiques, langagières, visuo-constructives, ainsi que les capacités de jugement et de raisonnement des patients. Lors des activités, l'attention est portée sur chaque patient afin de valoriser chacune de ses interventions. Cela va permettre au soignant de mieux connaître ses patients et ainsi, il pourra s'adapter au mieux à leurs besoins et leur proposer des activités adaptées et valorisantes. Chaque participant sera alors acteur en exprimant au mieux ses capacités et préservera sa place au sein du groupe. Ces moments permettront à chacun de surpasser ses craintes et les situations d'échecs qu'il rencontre au quotidien.

Le respect de ces principes permet un accompagnement de qualité de ces patients où le respect d'autrui, la satisfaction, la recherche du plaisir, l'apaisement, la sérénité et la sécurité sont perçus comme des éléments fondamentaux.

On peut retrouver ce type de séance dans les unités de soins longue durée, les maisons de retraite ou encore dans les services hospitaliers de jour. La durée des séances est variable et on peut les appliquer à n'importe quel stade de la maladie. Cependant, il est important que le patient participe à une séance par semaine. Le but étant de créer un lien de communication entre le patient et son soignant. Il n'y a pas un type de séance particulier. Durant ces séances, le thérapeute cherchera à stimuler le toucher par des massages, l'ouïe par des musiques variées et adaptées, la vue par des lumières douces et colorées, l'odorat par la senteur d'huiles essentielles ou encore le goût par des aliments.

Il n'y a pas beaucoup de revues sur l'organisation de ces séances et l'intérêt qu'elles portent dans la prise en charge des patients Alzheimer. Dans la majorité des cas, les équipes qui dirigent ces séances créent des grilles afin d'évaluer et d'observer leurs patients. Il est nécessaire que les professionnels soient impliqués et formés dans cette prise en charge.

Selon certaines études, la méthode Snoezelen diminuerait la douleur, l'apathie, l'agressivité et ainsi la quantité de médicaments que prennent les patients atteints de MA (Orain, 2008).

## **2.4 Mode d'action de la méthode Snoezelen**

L'amygdale joue un rôle très important dans les manifestations neurovégétatives et neuroendocriniennes des émotions et cela suite à une stimulation sensorielle. L'épisode va être perçu par le patient au niveau des associations sensorielles du cortex. L'amygdale est alors sollicitée et va exercer une stimulation au niveau de l'hypothalamus jouant un rôle dans les sécrétions hormonales hypophysaires et sur l'activité du système nerveux végétatif (SNV). L'état émotionnel va alors être déclaré et on observera des modifications au niveau musculaire et viscéral. Ainsi, tout porte à penser que la piste hormonale met en place un mécanisme important qui influe sur le bien être que peut ressentir le patient à la suite des séances Snoezelen, notamment lorsqu'un massage est inclus dans la séance. En effet, le toucher multi-sensoriel favorise la libération d'ocytocine qui aide à la décontraction musculaire et qui permet de diminuer la pression artérielle. Cette libération diminue alors le niveau d'anxiété du patient. Par ailleurs, en stimulant la libération d'endorphines et de sérotonine, le toucher multi sensoriel va agir comme un antidépresseur (Berbigier Eschauzier, 2012).

## **2.5 Objectifs et intérêt de l'approche Snoezelen chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer**

Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, le Snoezelen a pour objectif de les prendre en soin, de les relaxer, de leur permettre de communiquer avec les autres, de les rendre créatifs, de maintenir leurs acquis, de diminuer leurs automatismes de défense et d'anxiété, d'atténuer leurs douleurs et de faciliter le quotidien de leurs soignants. Cette méthode éveille et stimule les sens des patients et développe chez eux un mode de communication non verbale basé sur le toucher relationnel. Elle permet aussi au patient de s'offrir un voyage dans sa mémoire olfactive, tactile, auditive, gustative et visuelle. Le patient se sent alors considéré comme un être humain à part entière et plus comme un objet de soins que l'on met de côté. Il ressent une appartenance au groupe et trouve une place véritable dans son institution (Orain, 2008).

Ces séances doivent permettre de restaurer et de renforcer la notion de territoire psychocorporel par « un vécu immédiat » en stimulant le champ perceptivo-sensori-moteur. Ainsi, Snoezelen ne doit pas être perçu comme un apprentissage puisqu'il ne peut y avoir d'échec. Chaque individu en fonction de son vécu va avoir une approche différente du monde et va donner des significations différentes aux éléments qui l'entourent. Son registre émotionnel sera également différent de celui des autres. Ce sont ces différences qui permettent de comprendre la puissance positive des enjeux vécus en séance (Berbigier Eschauzier, 2012).

### **3 La lumninothérapie**

On observe fréquemment chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer des troubles du rythme circadien. Ces troubles modifient à la fois les phases diurnes (augmentation du nombre de siestes dans la journée) et nocturnes (déambulations nocturnes, réveils fréquents) du cycle nyctéméral. Ces modifications de sommeil peuvent s'expliquer par une diminution de l'exposition aux stimuli lumineux, notamment chez les patients vivants en institution et d'autre part, en raison d'une désynchronisation de l'horloge biologique liée à une atteinte dégénérative de la rétine, du nerf optique ou encore du noyau suprachiasmatique. Ces troubles du sommeil affectent entre 25 et 40% des patients souffrant de MA. Ils peuvent être interprétés comme marqueur prédictif de la sévérité de la maladie ou encore comme facteur aggravant le déclin cognitif. La diminution de ces troubles représente un enjeu important puisqu'ils sont régulièrement à l'origine d'institutionnalisation. En effet, l'aidant ne se sent plus capable de prendre en charge les réveils nocturnes du malade. La lumière étant un des principaux facteurs à l'origine du rythme circadien, il est possible d'envisager l'intérêt de séances de lumninothérapie chez le patient Alzheimer qui se réveille la nuit.

#### **3.1 Mécanisme d'action**

L'alternance jour et nuit apporte les informations nécessaires pour que notre cerveau soit au courant du temps qui passe. En effet, en atteignant la rétine, les influx lumineux transmettent l'information du degré d'éclairement directement aux neurones qui jouent le rôle d'horloge interne au niveau du noyau suprachiasmatique. Le système nerveux central (SNC) est directement en lien avec une glande, l'épiphyse qui régule la synthèse de la mélatonine. Cette dernière voit sa sécrétion bloquée la journée pour s'activer la nuit avec un pic à 3h du matin. La lumière et la mélatonine permettent à elles deux, d'ajuster le rythme veille-sommeil aux variations du jour et de la nuit (Freyheit, 2009).

#### **3.2 Définition et principes de la lumninothérapie**

La lumninothérapie ou photothérapie correspond à l'utilisation de la lumière dans le traitement de certaines maladies. La lumninothérapie est de plus en plus utilisée dans les domaines médicaux et psychiatriques, particulièrement dans les troubles de rythme circadien du sommeil, dans le syndrome de dépression saisonnière et dans les démences. L'efficacité de la lumière dépend de l'intensité lumineuse et de la longueur d'onde mais aussi du temps et du moment d'exposition. La lumière blanche utilisée doit avoir un spectre étendu qui se rapproche de celui du soleil. La lumière va exercer une action importante dans la régulation des cycles circadiens. La majorité de nos fonctions (hormonales, comportementales, etc.) sont rythmées par les horaires précis d'une horloge biologique interne et sont influencées par l'alternance

jour/nuit et par nos activités sociales. Les rythmes circadiens ont une durée de 24 heures. De plus, les études montrent que les personnes ont plus tendance à être déprimées l'hiver lorsque la clarté diminue produisant des effets négatifs sur l'horloge interne (Berbigier Eschautier, 2012).

Chez le patient atteint de maladie d'Alzheimer, les réveils, les agitations et les déambulations nocturnes sont fréquents. Beaucoup de médecins prescrivent des médicaments psychotropes sédatifs mais 80% des insomnies du sujet âgé sont chroniques et résistent à ces traitements. De plus, les benzodiazépines ont tendance à accentuer les troubles de la mémoire et à augmenter les risques de chutes. Au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, le patient présente une baisse de son activité locomotrice journalière mais une hausse pendant la nuit augmentant les risques d'accidents. Ces troubles du système circadien peuvent être dus à plusieurs mécanismes comme l'altération des noyaux suprachiasmatiques (juste derrière le chiasma optique), de la glande pinéale (qui sécrète la mélatonine), de la sécrétion de mélatonine et de ses récepteurs, et une diminution des messages vers les noyaux suprachiasmatiques. Les taux de mélatonine chez les patients atteints de MA seraient cinq fois plus bas que chez des sujets sains du même âge. Par ailleurs, les taux les plus faibles de mélatonine ont été retrouvés chez les patients atteints de MA et présentant un génotype ApoE4. Ces taux seraient encore plus bas lors des premiers stades la maladie. Ainsi, l'altération des noyaux suprachiasmatiques serait à l'origine d'une diminution de la densité de leurs neurones et d'une diminution de leur activité. La baisse des taux de mélatonine entraînerait une réduction de l'expression de ses récepteurs, du taux de sérotonine, une altération de la régulation noradrénergique et une calcification de la glande pinéale. Pour terminer, la réduction de l'influence des synchroniseurs extérieurs serait à l'origine d'une plus faible exposition à la lumière et de la sensibilité de l'œil à la lumière, d'une dégénérescence du nerf optique et d'une baisse des interactions sociales (Corbel, 2010).

### **3.3 Organisation des séances de luminothérapie**

La séance de luminothérapie consiste à exposer quotidiennement la zone des yeux du sujet à une luminosité de l'ordre de 180 lux selon certains auteurs et de 2 000 à 10 000 lux selon d'autres. Dans le premier cas, on cherche à reproduire la lumière d'une pièce ordinaire tandis que dans l'autre cas, on les surexpose. La durée des séances n'est pas encore précisément établie mais les études montrent qu'il faut exposer le patient 30 minutes pour une intensité de 10 000 lux, 60 minutes pour une intensité de 5 000 lux et 120 minutes pour une intensité de 2 500 lux. En effet, plus l'intensité lumineuse est importante, moins le temps d'exposition est long. La majorité des études utilise une lumière blanche forte avec un spectre de longueur d'onde se rapprochant de la lumière du jour. Cependant, des études récentes ont montré que l'utilisation de lumière bleue à une longueur d'onde de 480 nm avait de meilleurs résultats que l'utilisation de lumière blanche (Freyheit, 2009).

Le moment d'exposition du patient à des longueurs d'ondes est très variable et dépend des phases. Si le patient présente des difficultés pour s'endormir ou des réveils décalés de plus de deux heures alors on parle de retard de phase. Dans ce cas, la séance de luminothérapie aura lieu le matin tôt. A l'inverse, si le

patient a tendance à s'endormir dans la journée et à se réveiller dans la nuit, on parlera d'avance de phase du sommeil. Les séances de luminothérapie auront alors lieu dans l'après midi. Si la luminothérapie est réalisée le soir, elle inhibe le début de sécrétion de la mélatonine (Gardette et coll., 2010).

## **4 L'aromathérapie**

### **4.1 Origine**

L'usage des plantes à des fins thérapeutiques existe depuis plusieurs dizaines de milliers d'années. Le célèbre Imhotep (vers 2770 avant J.C.) utilisait déjà les plantes aromatiques dans un but médical. Parmi elles, figuraient l'ail, l'anis, la cannelle, le cumin. Plus tard, en 2000 avant J.C., la Chine publie des traités de médecine dans lesquels sont répertoriées des plantes aromatiques utilisées en infusions ou en macérations huileuses. La première production d'huile essentielle (HE) pure est réalisée vers l'an 1000 après J.C. par un médecin philosophe, Avicenne (980-1037) après amélioration de la technique de distillation. Ce n'est qu'à partir du XXème siècle que leur utilisation médicinale est entrée dans les mœurs (Lardry et Haberkorn, 2007).

Plus tard, des scientifiques ont commencé à publier des ouvrages sur leurs propriétés et leurs utilisations. C'est en 1928 que le chimiste René Maurice Gattefossé va utiliser pour la première fois le terme d'aromathérapie dans un ouvrage publié en 1931, en faisant appel aux structures des différents composants que l'on retrouve dans les HE ainsi qu'à leurs propriétés. Puis, au milieu du XXème siècle, le docteur Jean Valnet, chirurgien militaire, se donne la mission de réhabiliter les médecines naturelles en cherchant à expliquer de manière scientifique, leur pouvoir thérapeutique. Il a rédigé plusieurs ouvrages où il évoquait les propriétés, les indications et les posologies des HE utiles à la pratique médicale.

Aujourd'hui l'aromathérapie est considérée par de nombreux pharmaciens et professionnels de santé comme une médecine à part entière. Toutefois, pour une instance publique de santé comme pour la majorité des médecins, l'usage des HE n'est pas considéré comme médecine conventionnelle en raison d'un manque d'essais scientifiques sur leurs effets pharmacothérapeutiques (Gallon et Couteau, 2014).

### **4.2 Définition**

On appelle huile essentielle un liquide concentré et hydrophobe de composés aromatiques complexes et volatils d'une plante. Son obtention se fait à partir d'une matière première végétale botaniquement définie, soit par entraînement à la vapeur, soit par distillation sèche ou encore par tout procédé mécanique approprié mais sans l'aide de chaleur. En effet, les HE perdent leur pouvoir lorsqu'elles sont chauffées. Ensuite, on sépare l'HE de la phase aqueuse par différents procédés que l'on retrouve dans la Pharmacopée Européenne.

Chaque HE se compose d'un ensemble d'éléments biochimiques qui déterminent les propriétés thérapeutiques. La synergie des différents constituants des HE détermine la principale caractéristique des huiles essentielles.

### **4.3 Mécanismes d'action de l'aromathérapie = quelques hypothèses**

L'aromathérapie utilise des huiles essentielles afin d'améliorer la qualité de vie des patients déments. Les huiles essentielles présentent parmi tant d'autres, des propriétés relaxantes et antidépressives qui permettent de diminuer les états d'agitation des patients et d'améliorer leur sommeil. Les essences de ces huiles peuvent également rappeler des odeurs évocatrices de souvenirs pour les patients (Robert et coll., 2012).

Plusieurs espèces de plantes, y compris la mélisse, lavande, camomille, bergamote et valériane ont été utilisées en herboristerie médicale pour leurs propriétés relaxantes et antidépressives. Dans le cas des démences, la lavande et le baume de citron semblent présenter un intérêt particulier par leur effet sédatif qui permettrait au patient de mieux dormir.

Longtemps ignoré par la communauté médicale, l'odorat apparaît comme un sens précieux impliqué dans les processus mnésiques. Pour de nombreuses espèces animales mais également chez l'Homme, le système olfactif influe sur la qualité de vie en raison d'une forte composante émotionnelle. Dans le contexte de MA, la lavande et la mélisse officinale sont utilisées en raison de leurs propriétés sédatives, avec amélioration du sommeil, et positives sur la cognition (Bianchi et coll., 2015). Le mécanisme exact de ces HE reste encore inconnu mais il semblerait que cela soit lié au caractère agréable de l'odeur, constituant l'effet physiologique, et aux composants volatils. L'odorat apparaît comme un sens précieux, impliqué dans les processus mnésiques. En dehors de son rôle dans le comportement social de nombreuses espèces, le système olfactif influe sur la qualité de vie des sujets en raison d'une forte composante émotionnelle. C'est alors que l'on peut observer des troubles de l'humeur, voire des syndromes dépressifs réactionnels chez les personnes qui présentent des déficits olfactifs. Après avoir franchi le mucus via les « odorant binding proteins », les molécules odorantes se lient aux récepteurs des neurones olfactifs primaires (NOP) afin de réaliser la transduction du message chimique en message biologique (Demarquay et coll., 2007). Le système olfactif est caractérisé par la proximité anatomique entre l'épithélium olfactif et les aires de projection olfactives avec un accès direct de l'information olfactive à l'amygdale à l'origine d'une importante composante émotionnelle. De plus, le système trigéminal innerve la muqueuse olfactive et traite les sensations somesthésiques douloureuses et thermiques générées par les odeurs. Il participe à la reconnaissance des odeurs et joue un rôle de protection et d'alerte activant le système nerveux autonome à l'origine d'une augmentation de l'éveil et de la vigilance (Bianchi et coll., 2015). Ainsi, il ne s'agit pas d'une action physique mais d'une action plus subtile par le biais du rhinencéphale. L'odorat agit par le biais d'une voie monosynaptique allant du nerf olfactif au système limbique. En effet, l'épithélium olfactif est doté d'un ensemble de cellules sensorielles capables de détecter les molécules aromatiques puis d'envoyer un signal au

système limbique. Ainsi, ces molécules peuvent avoir une action neuroendocrinienne et agir sur l'émotion. Lors d'un Congrès international en aromathérapie en 1999, l'importance de la perception des odeurs dans les états affectifs et le rôle de l'apprentissage de la mémoire sur les manifestations psychologiques a été démontré (Pierron, 2014).

#### **4.4 Déroutement des séances d'aromathérapie**

Dans la majorité des cas, les HE sont utilisées par inhalation ou par massage. L'inhalation est simple à réaliser chez les patients atteints de MA quels que soient leur niveau de conscience et leur condition physique et mentale. Les huiles essentielles qui peuvent être utilisées sont la mélisse, la lavande, l'orange, le thé, la marjolaine, le patchouli ou encore le vétiver puisqu'elles semblent avoir des effets sur les troubles du comportement et par conséquent sur la qualité de vie. Toutefois, il a été observé des allergies cutanées avec la lavande qui présente une cytotoxicité cutanée (Prashar et coll., 2004).

Concernant la quantité et le nombre de séances, il n'y a pas de consensus prédéfini. Les huiles peuvent être diffusés à partir d'un diffuseur pendant 1 heure par jour ou encore être déposées sur un vêtement 3 fois par jour, pendant plusieurs semaines, dans le but d'évaluer les effets de la lavande sur des patients atteints de démence modérée à sévère (Fujii et coll., 2008). En France, cette pratique n'est pas très exploitée dans les EHPAD. Toutefois, elle est largement utilisée dans les services de soins publics au Royaume-Uni, et probablement la plus largement répandue pour les soins des patients atteints de démence (Direction générale de la santé and Institut national de la santé et de la recherche médicale, 2007).

**C. TROISIEME PARTIE :**  
**Intérêts des thérapies par**  
**l'Art et des autres thérapies**  
**non médicamenteuses sur**  
**l'humeur du patient : études**  
**cliniques**

# **I INTRODUCTION**

La partie II a défini les différentes thérapies (cognitives, sensorielles, par l'art et la créativité) utilisées au cours de la maladie d'Alzheimer.

Certains principes énoncés précédemment peuvent paraître empiriques et font appel à une connaissance clinique du malade : les thérapies tentent de s'organiser en projet thérapeutique adapté à chaque individu (selon le stade de sa maladie, ses déficits cognitifs, sa personnalité, ses goûts et ses centres d'intérêt).

Cette 3<sup>ème</sup> partie vise à appréhender l'impact réel de ces thérapies sur la cognition et les troubles psychocomportementaux rencontrés au cours de la maladie. Ainsi, nous avons recherché dans la mesure du possible, des études randomisées avec des échantillons importants plutôt que des études de cas. Toutefois, on s'aperçoit que pour certaines thérapies non médicamenteuses, le nombre de publications est faible et se résume la plupart du temps à des études de cas. Pour d'autres pratiques, à l'inverse, on se retrouve avec de multiples études et de méta-analyses. Les études qui vont être présentées dans ce chapitre ont été recueillies sur des bases de données telles que SciencesDirect, PubMed, GoogleScholar, Wiley Online Library et d'autres encore.

## **II. EFFETS DES THERAPIES NON MEDICAMENTEUSES SUR LES TROUBLES DE LA COGNITION**

Comme il a été mentionné précédemment, les troubles cognitifs sont omniprésents chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et se traduisent par une grande hétérogénéité à la fois inter-individuelle et intra-individuelle (Collette et coll., 2003). Chaque patient présente un tableau clinique spécifique avec des atteintes différentes en fonction du stade d'évolution de la maladie. Au delà des troubles de la mémoire, il y a aussi des troubles de la communication qui apparaissent avec l'évolution de la MA. Ils sont liés à des pertes du langage (aphasie), des pertes de la motricité (apraxie) et aux difficultés de reconnaissance de certains objets et de certaines personnes (prosopagnosie). Les anticholinestérasiques et les antagonistes des récepteurs NMDA sont indiqués pour agir sur ces troubles. Toutefois, leur efficacité est relativement modeste et ils présentent potentiellement des effets indésirables digestifs, neurologiques, cardiaques et autres, pouvant nécessiter leur arrêt. Dès lors, les thérapies non médicamenteuses, qu'elles fassent appel à l'Art ou non peuvent être indiquées. Parmi ces prises en charge, on trouve celles qui sont utilisées par les orthophonistes (stimulation cognitive, réhabilitation cognitive, thérapie écosystémique) et celles qui font parties de l'Art-thérapie (ateliers d'écriture, ateliers de théâtre). Elles ont pour objectifs de maintenir les capacités gnosiologiques, phonologiques et praxiques en stimulant les capacités restantes. Dans ce chapitre, nous présenterons les thérapies par l'Art et les autres thérapies non médicamenteuses, qui ont pour but d'agir sur les troubles de la cognition puis nous les comparerons afin de voir si certains ateliers sont plus efficaces que d'autres où alors s'il est intéressant de les associer.

### **1 Effets des ateliers d'écriture**

L'expression écrite fait partie du langage mais elle est beaucoup plus fragile et complexe que la parole, de par son acquisition plus tardive et moins indispensable. Dans la maladie d'Alzheimer, les troubles de l'écriture s'observent avant même les troubles de la parole. La sévérité de l'atteinte est conditionnée par le stade de la démence, par les troubles cognitifs, les troubles de l'expression, de l'attention, de l'orientation spatio-temporelle et les difficultés visuo-constructives. Les atteintes au niveau de l'écriture se manifestent par l'augmentation des fautes d'orthographe, par des modifications de l'aspect graphique des lettres mais aussi par la syntaxe des phrases (Lambert et coll., 2010). Un des premiers objectifs des ateliers d'écriture est d'exploiter les ressources existantes pour les consolider et les maintenir. Ainsi, on vise à réentraîner certaines fonctions dans le but de maintenir la communication. L'écriture permet d'exprimer et de clarifier la pensée mais elle permet aussi de stimuler le cerveau en mettant en jeu sa plasticité neuronale encore intacte. Les études concernant son impact sur les troubles de la cognition sont très rares voir inexistantes. Toutefois, Une étudiante à l'école d'orthophonie de Lorraine a publié un mémoire, en 2011, dans lequel elle présente un protocole expérimental portant sur l'intérêt de ce type d'atelier sur la prise en charge des patients atteints

de démence. Durant trois mois, elle a suivi quatre patients résidant à domicile, atteints de maladie d'Alzheimer, qui ont participé à une séance hebdomadaire d'écriture. Les participants ont été sélectionnés après avoir réalisé un entretien et un bilan de leur expression écrite. Les conditions nécessaires pour être inclus dans cette étude étaient que les patients soient en mesure de réaliser une production écrite. Ils ont été suivis dans un cadre particulier appelé l'Alz'Appart, un lieu indépendant de toute institution médicalisée et animé par trois orthophonistes, où les aidants peuvent se rendre avec leur malade une fois par semaine. La première rencontre avec le patient avait pour objectif d'échanger sur l'organisation des dix séances à venir et de réaliser un entretien à l'aide d'un questionnaire auprès de lui et de ses aidants. Durant cette séance, des épreuves visant à analyser les capacités d'écriture ont été réalisées. La dernière séance était axée sur le bilan global du travail effectué avec les patients et les aidants, en réalisant un nouveau questionnaire d'entretien. Chaque atelier a été mené en quatre temps.

Au début de la séance, l'orthophoniste rappelait aux participants le but de la rencontre et elle leur montrait les travaux qu'ils avaient réalisés aux séances précédentes. Puis, elle leur demandait de réaliser une production écrite sur un thème défini ou selon leur imagination. Pour finir, le patient devait faire une relecture de son écrit, qu'il signait et il donnait son appréciation personnelle sur sa réalisation. L'évaluation globale des patients a été réalisée à partir du test BDAE (Boston diagnostic aphasia examination) (Goodglass et Kaplan, 1983) et de l'entretien préliminaire où des questions avaient été posées aux aidants (ex : est ce que votre proche envoie des cartes de vœux ? est il encore capable de faire une liste de course ?). L'auteur a présenté ses résultats au cas par cas dans le but de voir l'impact des ateliers d'écriture sur chacun de ses patients. Après analyse de ses observations, elle a conclu qu'aucun changement n'avait été observé dans la qualité de vie des participants à cette étude. Concernant les troubles du langage, elle a observé un maintien des capacités écrites et orales pour trois participants, tout au long des séances. Des améliorations non significatives, dans leur capacité à s'exprimer et dans la réalisation du geste moteur graphique, avec une diminution des plaintes concernant les tremblements, ont aussi été rapportées. Ainsi, ces observations montrent qu'en stimulant les fonctions praxiques, il est possible de diminuer les tremblements et d'améliorer le geste nécessaire pour écrire. Concernant la structuration des phrases et le nombre de fautes d'orthographe, aucune différence n'a été relevée. Par ailleurs, au fur et à mesure des séances, les patients se rappelaient de plus en plus de leurs souvenirs et ils avaient envie de les écrire. Ce rappel et cette attitude montre un effet positif de ces séances sur les fonctions cognitives et sur l'intérêt des patients. Toutefois, d'une manière générale, l'auteur a conclu que le fait de réaliser une seule séance d'écriture par semaine semblait être insuffisant pour obtenir des résultats significatifs sur les facultés intellectuelles. Sur le plan comportemental, il a été observé des changements notables. Un lien de communication s'est de nouveau établi entre les patients et leur entourage, leur redonnant confiance en eux. Toutefois, il n'y a eu aucune mesure significative de réalisée. Cette étude de cas montre que l'écriture pourrait avoir un impact positif sur des patients âgés, atteints de maladie d'Alzheimer notamment en terme d'amélioration des fonctions praxiques du poignet et dans le rappel des souvenirs. Mais, il n'est pas possible de tirer une telle conclusion en se référant à une seule étude de cas. D'autant plus que l'échantillon était faible et que les effets ont été observés pour trois participants sur quatre. Il apparaît important que d'autres études soient mises en place pour vérifier les

résultats de cette étude de cas et apporter de nouvelles informations. Actuellement, lorsque l'on fait une recherche sur pub med, science direct et d'autres moteurs de recherches de publications, peu d'études sur les effets des ateliers d'écriture apparaissent. De plus, il faudrait que les études soient réalisées sur des échantillons plus importants et que l'on utilise des groupes contrôles participant à des ateliers de lecture par exemple. Cela permettrait de voir si c'est le fait d'écrire qui permet au patient de se rappeler plus facilement de ses souvenirs ou si c'est le fait de lire. Une comparaison à des patients participant à des séances de musicothérapie passive pourrait aussi être intéressante puisque les patients ne seraient pas laissés sans activité et les effets des ateliers d'expression écrite pourraient être observés. Il est important aussi que les études soient réalisées pendant des durées plus longues afin de juger l'impact de la stimulation des capacités d'expression écrite dans le temps.

## **2 Effets de la thérapie par la stimulation cognitive ou « ateliers mémoire » sur les troubles cognitifs**

Les ateliers mémoires font partie des techniques les plus fréquemment proposées par les orthophonistes, dans la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer. Ils ont pour objectif de stimuler la fonction cognitive en faisant appel à des exercices ciblant la mémoire verbale, la mémoire de travail, les fonctions exécutives ou encore la compréhension orale et écrite. Le nombre de publications faisant référence à des essais, réalisés dans le but de montrer les effets de la stimulation cognitive sur ces patients, est important (Clare et coll., 2003; Cipriani et coll., 2006 ; Teixeira et coll., 2012 ; Hsu et coll., 2015 ; García-Alberca 2015). Toutefois, les échantillons ne sont pas toujours suffisants pour permettre d'affirmer si cette thérapie est efficace ou non. C'est pourquoi, les deux publications suivantes ont attiré mon attention puisqu'elles font référence à un nombre plus important de patients.

D'un côté il y a l'étude de Orrell et de ses collaborateurs publiée en 2005, qui a inclus 35 patients et de l'autre il y a la méta-analyse de Woods et de ses collaborateurs, publiée en 2012, qui a recensé 718 participants. Toutes deux avaient pour objectif d'étudier l'impact des « ateliers mémoire » sur le fonctionnement cognitif de patients atteints de démence. Ces deux publications ont présenté des essais cliniques randomisés, dont le groupe expérimental a suivi des séances de stimulation cognitive tandis que le groupe contrôle n'a suivi aucune séance d'activité. L'étude de Orrell a aussi inclus un troisième groupe qui, en plus de suivre des séances de stimulation cognitive, a participé à des séances d'entretien axées sur des « thèmes » portant sur la mémoire (thérapie de reminiscence ou stimulation multi-sensorielle) dans le but d'analyser les effets à long terme. Ainsi, Orrell a recensé 35 personnes atteintes de démence réparties dans trois groupes : un groupe contrôle de 15 personnes, un groupe expérimental (GE1) de 8 personnes qui ont reçu des séances bi-hebdomadaires de stimulation cognitive, pendant sept semaines, et un deuxième groupe expérimental (GE2) de 12 participants qui ont reçu en plus une séance d'entretien par semaine pendant seize semaines. Des mesures ont été réalisées au début de l'étude, au bout des sept semaines puis au bout de vingt-trois semaines. Les différents instruments de mesure utilisés ont été : le MMSE (moyenne de 13,2/30 au

début), l'échelle de qualité de vie (Qol-AD = moyenne de 34,3/52 au début) (Logsdon et coll., 1999), l'échelle de communication de Holden (moyenne de 9,7/48) et une échelle sur le comportement (CAPE-Behaviour Rating Scale) (Gioia et coll., 2000) pour évaluer l'impact des séances de stimulation cognitive, au fil du temps. L'analyse des résultats montre que le MMSE des deux groupes de patients qui ont reçu les séances de stimulation cognitive, a augmenté de 1,2 point de la première à la septième semaine. Concernant le groupe contrôle, il a diminué de 1,3 points de la première à la septième semaine. Par ailleurs, le MMSE des patients qui ont suivi les séances d'entretien a continué d'augmenter de 0,6 points entre la septième et la vingt-troisième semaine. Concernant le groupe qui a reçu les séances de stimulation cognitive mais pas les séances d'entretien, le MMSE a perdu 3 points entre la septième et la vingt-troisième semaine. Il est même redescendu en dessous du MMSE de départ. Pour le groupe contrôle, le MMSE est resté identique. Les résultats montrent que deux séances de stimulation cognitive par semaine améliorent les fonctions cognitives, mais que cet effet diminue une fois l'arrêt des séances. Il est possible de suggérer que des séances à plus long terme peuvent être bénéfiques. Il n'y a pas eu d'amélioration en termes de qualité de vie et de comportement à la fin des vingt-trois semaines. C'est seulement quand les patients recevaient deux séances hebdomadaires que l'on pouvait observer une amélioration sur les troubles du comportement et sur l'échelle de qualité de vie. Toutefois, lorsque l'on passe à une séance par semaine, les résultats sur les deux échelles diminuent fortement. A titre d'exemple, le groupe GE1 a perdu 5 points sur l'échelle de qualité de vie entre la septième et la vingt-troisième séance. Ainsi, on s'aperçoit qu'une séance hebdomadaire de stimulation cognitive ne suffit pas pour maintenir les effets bénéfiques de deux séances par semaine. Le protocole de cette étude est intéressant puisqu'il inclut un groupe contrôle qui ne participe à aucune séance. Cela permet de montrer s'il existe un effet positif ou non de la stimulation cognitive. De plus, le fait qu'un des deux groupes expérimentaux reçoivent une séance hebdomadaire d'entretien durant seize semaines supplémentaires permet de voir l'intérêt d'une prise en charge à plus long terme mais aussi de comparer l'efficacité entre une et deux séances. Dans l'interprétation des résultats, la taille de l'échantillon doit être considérée puisqu'il n'était pas suffisamment grand pour être représentatif de la population Alzheimer.

A l'inverse, la méta-analyse de Woods et de ses collaborateurs a regroupé un nombre conséquent de patients (718 au total) mais elle n'a pas mesuré les effets à long terme. Quinze études randomisées ont été sélectionnées selon des termes de recherche bien spécifiques (exemples : la stimulation cognitive, la stimulation de la mémoire, psychostimulation cognitive), sur la *Cochrane Library*. Seuls les essais qui incluaient une mesure de changement cognitif ont été retenus. D'autre part, les personnes avec des troubles cognitifs légers ont été exclues de l'étude. Les principales évaluations ont été effectuées à partir du MMSE. Le critère principal concernait l'évaluation des fonctions cognitives des participants et les critères secondaires s'intéressaient à leur qualité de vie, au sentiment de bien-être et à l'impact sur leur entourage. Au total, 407 personnes ont reçu des séances de stimulation cognitive inspirées des séances de thérapie d'orientation (utilisation d'une montre, du calendrier, de la télévision), d'exercices de planifications ou encore des discussions concernant leurs centres d'intérêts, leurs histoires personnelles, les événements historiques ainsi que la réalisation de tâches ménagères. Les autres n'ont rien reçu et ont constitué le groupe contrôle. Tous les participants étaient suivis et bénéficiaient d'un traitement médicamenteux à base de

mémantine ou d'inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Les sujets faisant partie des groupes expérimentaux ont été suivis durant une période s'étendant de un mois à 2 ans et les sessions (trois par semaine) duraient entre 30 et 60 minutes. Le recueil et l'analyse des résultats ont été réalisés en aveugle. D'une manière générale, il a été observé une augmentation du MMSE dans le groupe expérimental, par rapport au groupe contrôle. De plus, le score au MMSE, après trois mois d'arrêt de traitement, est resté supérieur à celui du départ. Par ailleurs, les études qui traitaient de la qualité de vie, ont montré une amélioration après les séances de stimulation cognitive. Concernant l'humeur, il n'y a pas eu de changement. Les auteurs ont conclu qu'il y avait des preuves pour dire que les séances de stimulation associées aux traitements médicamenteux amélioraient les troubles de la cognition. Toutefois, ils ont noté que les échantillons étaient faibles dans chaque étude et que les méthodes de randomisation n'étaient pas toujours détaillées. Il est important que les études se poursuivent pour vérifier les avantages de ces programmes à plus long terme mais aussi leur signification clinique. De plus, cette méta-analyse n'a pas pris en compte les patients qui présentaient un stade léger de la maladie. Il paraît alors important de réaliser des études incluant cette catégorie de patients afin de déterminer s'il ne serait pas judicieux de commencer par ce type de thérapie dès le début des symptômes cognitifs.

L'étude de Teixeira et de ses collaborateurs, a été réalisée sur des sujets présentant un déficit cognitif léger. Elle a été publiée en 2012 et les essais cliniques avaient pour but d'évaluer l'efficacité d'une intervention cognitive sur les troubles de la mémoire et d'une activité physique sur les fonctions exécutives de patients atteints de troubles cognitifs légers. Six études portant sur l'intervention cognitive et une étude sur les activités physiques ont été analysées. Les échantillons variaient entre 19 et 62 sujets, âgés de plus de soixante ans. Tous les patients ont été évalués par le MMSE. D'autres instruments de mesure ont aussi été utilisés tels que : la batterie d'efficiences mnésiques (Signoret, 1991), le profil d'efficacité cognitive (De Rotrou et coll. 1991), le test d'apprentissage de la mémoire verbale (Helmstaedter et Durwen, 1990). L'analyse des résultats montrait qu'il pouvait y avoir un impact positif de ces interventions sur les troubles de la mémoire et sur les troubles des fonctions exécutives des patients atteints d'un déficit cognitif léger. Cependant, les auteurs ont mentionné le fait qu'il était important de réaliser des études plus contrôlées, pour établir un protocole de recommandations concernant la réalisation systématique de l'exercice.

Après analyse d'un certain nombre d'études, il apparaît évident que la stimulation cognitive présente un intérêt particulier sur les troubles cognitifs des patients atteints de MA, dans un protocole de prise en charge orthophonique et en association avec les thérapies médicamenteuses. Il est nécessaire que les patients participent à au moins deux séances par semaine, pour ralentir la dégénérescence des fonctions cognitives (Orrell et coll. 2005). Toutefois, la qualité méthodologique des essais cliniques est variable, les échantillons sont souvent petits et tous les essais ne sont pas randomisés. D'autres recherches doivent être menées afin de déterminer les éventuels bénéfices des stimulations cognitives à plus long terme et avec une pertinence clinique plus importante.

## **2.1 Effets d'une approche individuelle de réhabilitation cognitive sur les troubles cognitifs**

Cette autre approche repose sur le fait que les patients atteints de MA présentent une certaine hétérogénéité sur le plan cognitif et sur le fait que toutes les fonctions cognitives ne sont pas touchées de la même façon. En effet, certaines d'entre elles seront touchées primitivement tandis que d'autres le seront beaucoup plus tardivement selon le stade d'évolution de la maladie. Les techniques de réhabilitation cognitive prennent en compte ces deux paramètres. L'objectif principal est de trouver une stratégie, pour contourner les déficits cognitifs du patient qui font obstacle à la réalisation de ses activités quotidiennes, et de ses activités de loisirs, en exploitant ses capacités cognitives résiduelles. Dans la maladie d'Alzheimer, les capacités restantes sur lesquelles cette thérapie va s'appuyer, concernent surtout la mémoire procédurale ou la mémoire implicite. L'amplitude des déficits sera établie à l'aide de bilans cognitifs qui peuvent être réalisés lors des ateliers mémoire. Cette approche doit être individuelle. C'est pourquoi la majorité des études qui traitent de ce sujet sont effectuées sur des échantillons petits où à partir d'études de cas (Clare et coll., 2002; Thivierge et coll., 2014). Lorsque les études incluent des échantillons plus grands, il est fréquent qu'elles associent les séances de réadaptation cognitive à un inhibiteur d'acétylcholinestérase. Ainsi, cela permet de comparer l'effet de la thérapie médicamenteuse seule et celui lorsqu'elle est associée à des séances de réhabilitation. C'est selon ce même protocole que Bottino et Giordano ont réalisé leur étude afin de rechercher si l'association de la réadaptation cognitive avec un anticholinestérasique était efficace sur les troubles de la cognition des patients atteints de MA à un stade léger.

Dans l'étude de Bottino et coll., publiée en 2005, 13 patients d'âge moyen de 73,7 ans et avec un MMSE moyen de 22,31, ont été inclus et ils ont tous reçu des doses quotidiennes de 6 à 12mg de Rivastigmine. Les sujets ont subi des tests avant et après l'étude, pour évaluer la cognition (MMSE, ADAS-Cog, test de Boston, test Fuld Object, échelle clinique de la démence CDR, Full Object Memory Evaluation FOME), la réalisation des activités de la vie quotidienne (échelle ADL), les troubles des fonctions exécutives (TRM-A et TRM-B : Trail Making Test) et les troubles anxieux et dépressifs (échelle Hamilton) (Reitan, 1958 ; Ramos-Brieva et Cordero-Villafila, 1988 ; Morris 1997). Les patients du groupe expérimental (n = 6) ont suivi des séances quotidiennes de 90 minutes de réadaptation cognitive pour stimuler leur fonction cognitive et améliorer leurs interactions sociales. Au début de chaque session, des exercices spatio-temporels (lecture de journaux, calendrier) étaient réalisés puis il était demandé aux patients de parler de leur vie, le but étant de stimuler la parole et le rappel de souvenirs. D'autre part, des exercices, tels que faire les courses, écrire un mot dans un carnet, ont été mis en place dans le but de les rendre plus autonomes et donc d'améliorer leur qualité de vie. Concernant les sujets témoins, ils devaient se rendre chez leur médecin une fois par mois afin d'échanger sur leur traitement médicamenteux. L'analyse des résultats a montré que la diminution des troubles de la mémoire, du langage et de l'attention avait été plus importante dans le groupe expérimental plutôt que dans le groupe contrôle. A titre d'exemple, le groupe expérimental avait gagné 0,83 points au MMSE alors que le groupe contrôle a perdu 1,5 points. Au sujet de L'ADAS-Cog, le score du

groupe expérimental a diminué de 2 points tandis que celui du groupe contrôle a augmenté de 0,4 points. Le score à l'échelle de qualité de vie a été augmenté de 1 point pour le groupe expérimental alors que pour le groupe contrôle, il a augmenté de 0,1 points. Les résultats montrent donc des différences entre le groupe contrôle et le groupe qui a reçu les séances. Toutefois, les améliorations n'ont pas été statistiquement significatives. Les troubles de l'anxiété et de la dépression ont diminué dans les deux groupes à la suite de l'intervention mais pas de manière significative. Cette étude montre que les séances de réhabilitation cognitive ont un intérêt, qui est certes faible mais surtout centré sur l'humeur. Il est important de prendre en compte les limites de cet essai telles que la taille de l'échantillon, l'effet de soins intensifs donnés aux patients et à leurs aidants, l'absence d'intervention pour le groupe contrôle et le choix des instruments de mesure.

Dans l'étude de Giordano, publiée en 2010, les résultats ont été plus significatifs et d'autant plus intéressants qu'ils portaient sur un échantillon plus grand. Dans cette étude, les 100 participants avaient en moyenne 78,4 ans, un MMSE de 17,7, un nombre d'années d'études avoisinant six ans et un score moyen sur l'échelle ADAS-Cog de 42. Soixante deux personnes ont été attribuées au groupe expérimental et ont suivi des séances quotidiennes de réhabilitation cognitive avec une thérapie de l'orientation de la réalité (ROT), tandis que les autres (groupe contrôle) n'en ont pas bénéficié. Toutefois, tous ont reçu du Donépézil (5mg par jour), qu'ils ont poursuivi tout au long de l'étude (12 semaines). Des mesures ont été réalisées avant le commencement de l'étude, au bout de trois semaines, et deux mois après l'arrêt du traitement. Elles ont été réalisées à l'aide du MMSE, de l'échelle ADAS-Cog, de l'échelle de l'autonomie (ADL) et à partir du test de performance physique (PPT) (Reuben et Siu, 1990). Le groupe expérimental (ROT) a été divisé en sous groupe de cinq à six personnes qui ont participé à des séances quotidiennes, de quarante-cinq minutes, traitant de thèmes tels que l'orientation spatio-temporelle et la reconnaissance d'objets, sous la responsabilité d'un psychologue ou d'un orthophoniste. Les aidants ont participé à toutes les séances et ce sont eux qui ont animés les séances du dimanche, à leur domicile. Chaque séance de réhabilitation cognitive a commencé par des exercices de quinze minutes d'étirement facilement reproductibles à la maison. Le groupe contrôle, quant à lui, n'a bénéficié d'aucune activité durant les trois semaines. Lors des évaluations, l'examineur ne connaissait pas les affiliations des patients. Pour les patients du groupe expérimental, il a été observé une augmentation significative de 2,6 points au MMSE, au bout de trois semaines de traitement. En effet, le MMSE est passé de 17,1 à 19,6 points. Deux mois après l'arrêt des séances, on observe que le MMSE a continué d'augmenter pour atteindre les 20,8 points. Concernant le groupe contrôle, il n'y a pas eu de différence entre le début et la fin de l'essai. Ces résultats montrent que l'approche de réhabilitation cognitive associée au Donépézil, a eu un effet positif et significatif sur les troubles de la cognition, et que cet effet se maintient au moins deux mois après l'arrêt des séances. L'analyse des scores, à l'aide de l'échelle ADAS-Cog, a montré une diminution significative de la sévérité des troubles de la cognition, à la fois dans le groupe expérimental et dans le groupe contrôle. Toutefois, cette amélioration est nettement plus importante dans le groupe de réhabilitation cognitive. En effet, le score a diminué de 10 points alors que dans le groupe contrôle, cette différence n'est que de 2 points. Ces résultats indiquent que l'association des séances de réhabilitation cognitive et du Donépézil est plus efficace sur la sévérité des troubles que l'utilisation seule du

Donézépil. L'échelle ADAS-Cog étant plus complète que le test du MMSE, il est possible qu'elle permette plus aisément de mettre en évidence une amélioration des troubles de la mémoire suite au traitement par le Donézépil. En revanche, l'analyse des valeurs de l'échelle d'autonomie (ADL) n'a montré aucune différence durant toute l'intervention. Nous pouvons également noter qu'il a été observé une augmentation de 4 points du score au test de performance physique dans le groupe expérimental et 3 points dans le groupe contrôle. Une fois de plus, l'association du Donézépil avec les séances de réhabilitation cognitive a été plus efficace que la prise seule du traitement médicamenteux. D'une manière générale, cette étude montre que l'association du Donézépil et des séances de réhabilitation cognitive est plus efficace que le médicament seul, dans la plupart des échelles d'évaluation utilisées. Il est possible ainsi d'émettre l'hypothèse, que l'augmentation de la neurotransmission cholinergique ait favorisé les effets de cette prise en charge. A l'inverse, il se peut que les séances de stimulation cognitive aient renforcé les effets positifs du Donézépil, sachant que ceux-ci semblent ne se manifester qu'après trois à six mois de traitement (Ritchie et coll., 2004; Whitehead et coll., 2004).

Ainsi, il pourrait être intéressant de réaliser la même étude mais en l'absence de traitement. Cependant, cela signifierait qu'on laisse des patients sans aucun traitement, ce qui pose un problème d'éthique. Cette étude présente cependant des limites. En effet, les séances ont été suivies pendant seulement trois semaines et seul le MMSE a été évalué au bout de deux mois après leur arrêt. Il aurait été intéressant de voir si les scores ADAS-Cog et PPT avaient été modifiés à la suite de l'arrêt des séances. Ces deux études montrent que l'association d'un inhibiteur d'acétylcholinestérase à une thérapie de réadaptation cognitive permet de remobiliser les capacités cognitives du patient. Il conviendrait donc d'inscrire ce type de thérapie non médicamenteuse dans un protocole de prise en charge de patients atteints de maladie d'Alzheimer. Néanmoins, il est important de rappeler que les échantillons de ces deux études n'étaient pas assez importants pour être représentatifs de la population Alzheimer, d'autant plus qu'ils incluaient uniquement des patients atteints de stade léger. Aussi, il serait intéressant de réaliser des études sur des échantillons plus grands avec des patients atteints de stade modéré à avancé de la maladie, dans le but d'observer si les effets sont les mêmes et s'il est possible de stimuler les capacités restantes.

### **3 Effets de l'Art-thérapie versus prise en charge orthophonique sur les troubles de la cognition**

Les études décrites précédemment montrent que la prise en charge d'un orthophoniste dans les troubles de la communication et de la cognition est davantage reconnue que les thérapies par l'Art. En effet, le nombre de publications portant sur l'intérêt des thérapies de stimulation cognitives ou « ateliers mémoire » et des séances de réhabilitation cognitive chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, est beaucoup plus important que celles qui traitent des ateliers d'Art-thérapie. Notre connaissance actuelle de la maladie nous indique qu'il n'est pas possible de rééduquer et de restaurer les capacités perdues. Toutefois, les ateliers de stimulation cognitive peuvent retarder le processus dégénératif et maintenir le plus longtemps possible les

capacités restantes (Bonnamy-Ballu et Rousseau, 2011). Bien que le nombre de publications soit plus important pour les ateliers de stimulation cognitive, les analyses font souvent référence à des études de cas. C'est pourquoi, il est difficile de généraliser les effets à l'ensemble de la population Alzheimer. L'analyse de Woods (2012) est considérée comme la plus marquante de la littérature dans ce domaine des interventions non médicamenteuses destinées aux patients déments. En effet, les résultats ont montré que la prise en charge par des programmes de stimulation cognitive avait un effet bénéfique significatif sur les troubles mnésiques des patients atteints de MA, et que cet effet se maintenait jusqu'à trois mois après l'arrêt des séances. Ces observations montrent l'intérêt de prescrire des séances dans les ateliers mémoire chez ces patients pour lesquels, les capacités cognitives diminuent de jour en jour par manque de stimulation. La thérapie de réhabilitation cognitive semble aussi avoir des effets bénéfiques dans la prise en charge de ces troubles. Dans l'attente de nouvelles études qui montreraient qu'une prise en charge unique de réhabilitation cognitive peut être envisageable, sa mise en œuvre plus fréquente dans les centres spécialisés doit être menée en France.

D'autres études ont aussi été menées pour montrer l'intérêt des séances de thérapie par l'empathie. Toutefois, les bénéfices de ces séances ne sont pas documentés par des études rigoureuses mais relèvent plutôt de résultats empiriques. D'autres part, les études randomisées, incluant un nombre important de participants, sont rares (Scanland et Emershaw, 1993 ; Neal et Barton Wright, 2003 ; Jones et Miesen, 2014). Il n'est donc pas possible de dire si elles sont efficaces sur les troubles cognitifs des patients atteints de MA. Il en est de même pour les effets des thérapies par l'Art sur les troubles de la communication et de la cognition puisque les essais sont rares voire inexistantes. En effet, dans la majorité des cas les études qui impliquent l'Art-thérapie, tentent de montrer l'impact de ces ateliers sur les troubles du comportement et non pas sur les troubles de la cognition. Il est donc difficile de porter un jugement sur l'intérêt de cette prise en charge en raison d'un manque de connaissance et d'intérêt pour ces disciplines. Toutefois, l'étude de cas de Lucie Demare a montré que les patients qui participaient à des ateliers d'écriture avaient plus de rappels de souvenirs qu'au début des séances. Néanmoins, elle ne fait référence qu'à l'étude de quatre patients. Par ailleurs, dernièrement, la méta-analyse de Cowl et de Gaugler, de 2014, a montré que les thérapies par l'Art n'amélioraient pas significativement les troubles de la cognition mais seulement les troubles du comportement. Par conséquent, il paraît important que d'autres essais soient menés pour montrer l'impact des ateliers d'écriture mais aussi de peinture, de musique ou encore de théâtre sur les troubles de la cognition. Toutefois, on peut aussi penser que l'expérience clinique des thérapeutes n'incitent pas les chercheurs à envisager de telles études : sur le terrain, l'amélioration cognitive ne paraît pas évidente avec ce type d'approche.

## **II EFFETS DES THERAPIES NON MEDICAMENTEUSES SUR LES TROUBLES DE L'HUMEUR**

### **1 Effets de l'Art-thérapie sur les troubles de l'humeur**

#### **1.1 Effets des ateliers d'écriture sur l'humeur**

Chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer, les séances d'écriture représentent des objectifs et des enjeux spécifiques. En effet, les résultats des études semblent montrer un impact positif des ateliers d'écriture sur le bien-être personnel des patients et l'amélioration de leur qualité de vie.

L'étude d'Engasser et de ses collaborateurs, réalisée dans le département de psychologie de l'hôpital de Nice, en 2014, va dans ce sens. Ils ont sélectionné des patients âgés, atteints de maladies d'Alzheimer et de maladies apparentées, à des stades légers à sévères, avec des troubles du comportement dans le but de montrer l'impact de l'écriture sur ces troubles. L'atelier avait lieu tous les jours, dans une salle close, avec six participants et la séance durait une heure. Plusieurs thèmes étaient évoqués à la demande du clinicien ou des patients (ex : photo, mot ou phrase, etc.). Les patients avaient libre choix de suivre ces ateliers ou non. Les patients étaient observés à chaque séance par le clinicien qui prenait des notes au cas par cas. Les caractéristiques prises en compte dans les observations étaient : l'évolution psycho-comportementale et scripturale du patient, son discours, ses relations avec les autres et son estime de soi. Le recueil des informations a duré pendant trois ans et demi et a permis d'analyser 60 patients de façon variable, en fonction de leur hospitalisation temporaire ou définitive. Dans l'ensemble, les patients devenaient plus calmes dès qu'ils commençaient à écrire. Sur l'ensemble des participants, 10 ont fait l'objet d'une étude de cas. Engasser présente trois études de cas dont Lucie, une patiente de 75 ans, diagnostiquée pour une démence de type Alzheimer avec un MMSE à 14/30. « Le comportement de cette patiente a énormément évolué au fil des séances. Au début, elle était agitée et elle déambulait. Ce comportement se ressentait au travers de ses écrits. Puis, au fil des séances, cette patiente est parvenue à se constituer une temporalité et un espace de création avec une structuration de ses phrases et une note de poésie. La patiente semblait plus apaisée même en dehors des séances ». Ces observations ont également été recueillies pour les autres patients. Ils en ont conclu que l'atelier d'écriture permettait d'apaiser les patients encore capables d'écrire. En effet, avec l'évolution de la maladie, l'écriture se perd, en raison de l'apparition des déficits praxiques et/ou moteurs. Dans ce cas, ces ateliers peuvent devenir des sources d'angoisse pour les patients. Il est important de prendre en compte cet effet lorsque l'on propose ce type d'atelier aux patients atteints de maladie d'Alzheimer, afin de diminuer les risques d'apparition d'anxiété. C'est pourquoi, le patient doit toujours être volontaire. Par ailleurs, les résultats de cette étude et d'autres études portant sur les ateliers d'écriture sont à considérer avec prudence en raison de biais liés à l'absence de randomisation, à l'absence d'utilisation d'échelles comportementales (l'inventaire neuropsychiatrique de Cummings et coll., 1994 ou

encore l'inventaire d'agitation de Cohen-Mansfield et coll., 2005), à des échantillons faibles et des études de courte durée.

## **1.2 Effets des ateliers de peinture ou de dessin sur l'humeur**

Le dessin ou la peinture sont souvent utilisés dans les activités occupationnelles des accueils de jour qui reçoivent les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Toutefois, il est important de spécifier que la peinture n'est pas toujours le principal centre d'intérêt des patients. Par ailleurs, les troubles praxiques peuvent amener ces ateliers à l'échec.

Un article réalisé par C. Thomas-Antérion et ses collaborateurs, en 2009, traite de ce sujet. Ils ont voulu évaluer chez des patients Alzheimer et des témoins, la capacité à dessiner des objets de façon spontanée ou par le recopiage. Il y avait au total vingt cinq femmes et cinq hommes, âgés de soixante-et-onze ans en moyenne et avec un score moyen au MMSE de 22,93. Les sujets ont tous été confortablement installés devant une feuille de papier blanche avec un crayon ou un stylo bille selon leur choix. Avant le début de l'épreuve, il leur a été expliqué que le but n'était pas de réaliser une œuvre d'art mais de dessiner un dessin facilement reconnaissable. De plus, ils avaient un temps limité, de sorte qu'ils ne pouvaient pas le retoucher afin d'éviter les détails inutiles. Au total, il leur a été demandé de réaliser six dessins dont deux plus complexes que les autres. Une note de vingt-six a été attribuée pour chacun des six dessins et elle a été définie à partir des détails de dessins similaires de cinquante étudiants. Lorsque l'on regarde le tableau des temps de réalisation, on observe que les deux dessins plus complexes ont nécessité plus de temps que les autres dans les deux groupes. Toutefois, on observe une différence entre les deux groupes dans la réalisation du dessin spontanée. En effet, le groupe témoin a dessiné plus de détails et de meilleure qualité que le groupe Alzheimer. Cette différence a disparu lors du recopiage de dessin. Les auteurs ont défini que les sujets qui dessinaient les six objets avec moins de vingt-et-un détails dans le dessin spontané et vingt-cinq dans la copie, pouvaient présenter des difficultés visuoconstructives. Toutefois, cela peut être différent dans un atelier de peinture puisqu'il est demandé au patient de laisser libre cours à son imagination. En effet, cela est moins angoissant pour lui de faire un dessin selon son inspiration plutôt que de devoir recopier un objet déjà défini, un dessin mal reproduit pouvant procurer un sentiment d'échec donc de dévalorisation. Dans l'ensemble tous les patients ont apprécié de faire l'exercice et ne se sont pas sentis stressés, au contraire. Un certain nombre d'organismes tels que l'association Alzheimer 79 propose des séances de dessin aux patients atteints de troubles de la mémoire. Ce type d'activité permettrait de stimuler la concentration des patients et de diminuer les troubles du comportement.

Hattori et ses collaborateurs, en 2011, dont l'objectif était de montrer l'effet du dessin et de la peinture sur les troubles du comportement de patients atteints de MA, ont menée une étude sur trente-neuf patients à un stade léger (MMSE compris entre 20 et 25). Les sujets, âgés de 65 à 85 ans, devaient présenter des troubles récents de la mémoire et de l'orientation mais ils ne devaient pas manifester de troubles de l'élocution, ni d'altération des fonctions exécutives primaires. Les patients ont été répartis dans deux

groupes : un groupe contrôle de 19 personnes qui a participé à des ateliers de calcul et un groupe de 20 patients qui a suivi des séances de dessin. Durant douze semaines, les patients des deux groupes se sont rendus une fois par semaine à l'hôpital et ont suivi une séance d'atelier de 45 minutes. Ils ont également réalisé des activités de la vie quotidienne, durant quinze minutes, selon leurs capacités. Des comparaisons ont été faites avant la première session et à la fin des douze semaines. Dans le groupe « Art-thérapie », plusieurs techniques ont été utilisées mais la tâche principale était de colorier des motifs abstraits avec des crayons pastel ou de la peinture. Les formes des objets (ex : oiseaux, chats) n'apparaissent qu'une fois que la personne avait colorié tout le dessin. De plus, il a été demandé aux patients de dessiner des objets familiers tels que des fleurs, des enfants, des poissons. Dans le groupe « calcul », les patients devaient réaliser des additions et des multiplications à partir d'un ou deux chiffres. Aucun objectif n'était fixé et les patients pouvaient effectuer autant de tâches de calcul qu'ils le souhaitent et selon leur rythme. Les patients ont été encadrés par des membres de leur famille à la fois dans le groupe « Art-thérapie » et dans le groupe « calcul » pour réduire le stress et calmer le patient. Les patients ont été suivis à partir de l'échelle de qualité de vie (SRQoL) (Blais et coll., 1989), l'échelle de l'autonomie (ADL) (annexe 12), l'échelle des comportements liés à la démence (DBD) (Baumgarten et al. 1990) et l'inventaire du fardeau de l'aidant de Zarit (annexe 9). L'analyse des résultats sur les douze semaines et entre les deux groupes, a indiqué une amélioration significative de l'apathie dans le groupe d'Art-thérapie (score réduit de 14,7 à 12,9). Concernant la vitalité, l'humeur et la qualité de vie entre les deux groupes, il n'a été observé aucune différence significative. Toutefois, l'auteur mentionne, sans en donner les scores, que si on prend le nombre de patients qui ont très bien répondu (amélioration > 10%), il y a une amélioration significative de la qualité de vie des patients du groupe coloriage par rapport au groupe calcul ( $P=0,038$ , odds ratio, 5,54). D'autre part, il a été observé une augmentation de 2,1 points du score moyen au MMSE du groupe calcul alors que le groupe expérimental a perdu 2 points à l'issue des douze semaines. Selon les études, le score au MMSE décroît annuellement de 1,8 à 6,7 points (Holmes et coll., 2005; Morris et coll., 2004) soit en moyenne, une diminution de 3,3 points par an selon une méta-analyse de 43 études portant sur 3 492 sujets (Han et coll., 2000). Les résultats suggèrent que les ateliers de dessin ont permis une amélioration de la qualité de vie de certains patients en comparaison aux ateliers de calcul. Cependant, pour l'ensemble des participants, il n'y a pas eu de différence significative sur la qualité de vie mais c'est surtout le comportement apathique qui a été amélioré, et donc un symptôme de la dépression. Les séances de calcul quant à elle, semblent présenter un intérêt supérieur sur les troubles cognitifs. Il serait intéressant d'axer les recherches dans ce domaine afin de voir si les stimulations cognitives peuvent améliorer ou seulement maintenir les fonctions cognitives. D'une manière générale, les patients de l'étude et les membres de leur famille ont présenté une motivation et une satisfaction globale avec une envie de poursuivre les séances. Les résultats suggèrent que si les ateliers calcul stimulent la mémoire et retardent le déclin cognitif, les ateliers coloriage permettent d'améliorer quelques symptômes de la dépression et plus particulièrement l'apathie.

## 2 Impact des thérapies utilisant l'Art ou stimulant les sens sur l'humeur

### 2.1 La musicothérapie

La musicothérapie semble jouer un rôle important dans la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer pour moduler l'évolution de leur maladie et améliorer leur qualité de vie. Différents sens sont alors mis en exergue lors de la diffusion de la musique, comme le décrivent Guétin et ses collaborateurs, en 2004, dans le schéma ci dessous. A partir de l'écoute, le rythme va venir agir directement sur l'hypertonie musculaire et être à l'origine d'une diminution des troubles du comportement souvent liés au stress. La mélodie va entraîner la production d'endorphines qui vont agir directement sur les troubles anxieux du patient. Le timbre de la musique stimule et détourne l'attention du patient, le rendant plus à l'écoute, plus à même d'apprendre des choses. Dans une dernière mesure, l'harmonie va agir sur la sensorialité du patient en diminuant la conduction des fibres afférentes.

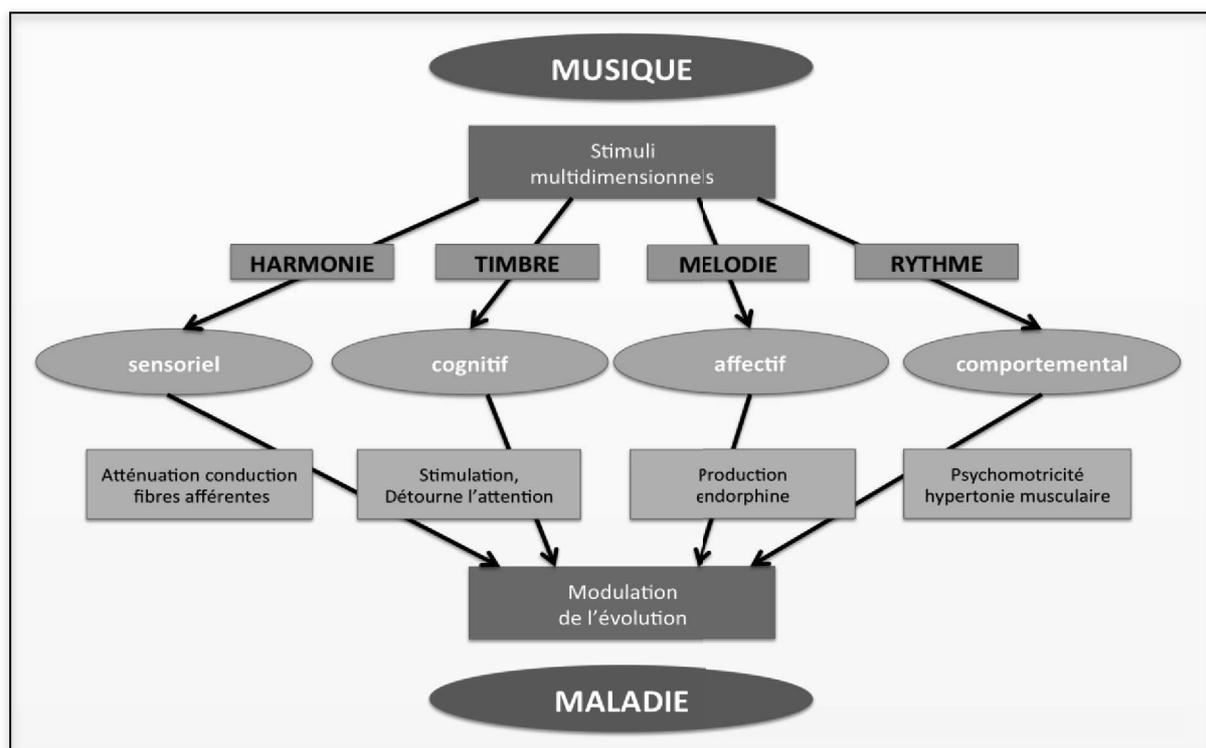


Figure 16 : Schéma représentant la synthèse des principaux mode d'action de la musicothérapie

Ainsi, de nombreuses études ont été réalisées (Lord and Garner 1993, Ziv et coll., 2007, Guétin et coll., 2009) sur des populations très variées afin de déterminer le rôle ainsi que l'intérêt de la musique au cours de la prise en charge de cette maladie et sur les troubles du comportement. Certaines études ont été randomisées et d'autres pas. Ainsi l'étude de Guétin et de ses collaborateurs, menée de 2003 à 2004, fait référence à une étude de cas puisqu'ils ont sélectionnés seulement cinq personnes (trois hommes et deux

femmes âgés de 58 à 82 ans). L'étude de Naomi Ziv et de ses collaborateurs, en 2007, fait aussi partie des études non randomisées mais, avec un nombre de participants un peu plus élevé (25 femmes et 3 hommes). Dans l'étude de Guétin, les patients inclus présentaient une démence de type Alzheimer à un stade léger à modéré (MSSE moyen de 25,6). Ils ont été recrutés à la suite de consultations mémoire et ne devaient pas présenter de troubles auditifs et visuels, ni de difficultés au niveau de l'expression orale et écrite. Ils ont participé à une séance hebdomadaire de musicothérapie pendant dix semaines. Les sujets ont été évalués avant le commencement de l'étude, à la première semaine, à la quatrième et à la dixième, à partir de plusieurs instruments de mesure. La cognition a été évaluée à partir du Mini Mental State Examination, l'anxiété, à partir de l'échelle d'Hamilton (voir annexe 7), la dépression, à partir de l'échelle de Cornell (annexe 8) et la charge matérielle et affective ressentie par les proches, à partir du test du « fardeau de l'aidant » de Zarit (annexe 9). Durant les séances, les patients étaient allongés dans une salle au calme et devaient écouter de la musique choisie selon leurs goûts et selon le montage en « U » (**Figure 15**), pendant vingt-cinq minutes à l'aide d'un casque audio. Pour rappel, le montage en « U » est régi par le mécanisme suivant : diffusion de musique avec un rythme rapide (dont le tempo est compris entre 70 et 100 battements par minute), puis diminution du rythme progressivement (de manière à arriver à un tempo de relaxation compris entre 50 et 70 battements par minute). Pour finir le rythme de la musique réaugmente progressivement pour atteindre 80 battements par minute. Ensuite, il était demandé aux patients d'extérioriser verbalement ce qu'ils avaient ressenti pendant l'écoute et si cela leur évoquait des souvenirs, dans le but de stimuler leur mémoire autobiographique. A la fin de l'étude, tous les patients ont admis que ces séances de musicothérapie leur faisaient du bien, quelles les détendaient et qu'ils se sentaient mieux par rapport au début des séances. Les valeurs observées à partir de l'échelle de Hamilton vont également dans ce sens. En effet, le niveau d'anxiété a diminué significativement de 9,4 à 1,2 ( $p < 0,002$ ) dès la première séance. Puis, lors de la quatrième semaine, il a diminué de 3,4 à 0,2 puis de 2,5 à 0 lors de la dixième séance. Ces résultats montrent que le niveau d'anxiété a diminué significativement de 9,4 à 0 à l'issue de la dixième séance. Concernant les scores à l'échelle de Cornell, on observe une diminution significative entre la première et la dixième séance puisque le niveau de dépression est passé de 10,8 à 4. Il en est de même pour les résultats du test de Zarit. Le niveau de charge ressentie par l'aidant est passé de 30,2 à 17,25 entre la première et la dixième séance. Ainsi, ces résultats montrent que chez ces personnes, les séances de musique ont eu un impact positif et significatif sur les troubles de la dépression, de l'anxiété et sur la charge ressentie par l'aidant.

L'étude de Naomi Ziv, montre aussi, d'une manière générale une amélioration des troubles du comportement. Toutefois, à la différence de Guétin, 2010, elle n'a pas utilisé d'échelle de mesure mais une grille permettant de quantifier le nombre de comportements positifs, négatifs et neutres. Ainsi, il a été défini dès le début de l'étude, trois types de comportements : comportement positif (parler, rire, sourire, chanter, fredonner), comportement négatif (agitation, agressivité) et comportement autre (neutre). L'objectif était de voir si l'écoute de la musique permettait à ces patients de diminuer le nombre de comportements négatifs par exemple. L'étude s'est déroulée sur quatre semaines. Les patients ont été répartis dans deux groupes : un groupe de 16 personnes qui a été suivi à la première et à la troisième semaine de l'étude et un groupe de 12

patients qui a été suivi lors de la deuxième et quatrième semaine de l'étude. Pour chacun des groupes, deux examinateurs ont observé à onze reprises le comportement des patients en l'absence de musique, à l'aide de la grille. A chaque observation, ils devaient cocher le type de comportement (négatif, positif ou autre) que le patient avait. Puis, ils ont renouvelé l'évaluation mais après la diffusion de six musiques populaires gaies et rythmées datant des années soixante, connues des patients, pendant dix-sept minutes. Les grilles d'observation ont ensuite été quantifiées à partir de côtations. Par exemple, si le comportement positif du patient était le même avec ou sans musique, on attribuait la note de 1 ; si le comportement positif était plus important avec la musique, on attribuait la note de 2 et si le comportement positif n'apparaissait qu'avec la musique, on attribuait la note de 3. Ainsi, plus le chiffre était élevé, plus cela impliquait que la musique augmentait le comportement positif des patients. Pour les comportements négatifs et autres, on a utilisé le même type de cotation. Les résultats ont été comparés selon la fréquence d'apparition des comportements positifs, négatifs ou autres et selon le fait qu'ils apparaissaient lors de la diffusion de musique ou non. Ils ont ainsi montré que la musique contribuait à l'apparition des comportements positifs chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer et qu'il en résultait une diminution du nombre d'apparitions de comportements négatifs. En effet, le nombre de comportements positifs en l'absence de musique était de 1,36 alors qu'il est passé à 5,18 avec la musique. Concernant le nombre de comportements négatifs, il était de 5,96 en l'absence de musique et de 2,43 en présence de musique. Concernant les comportements neutres, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes. Ces résultats sont prometteurs puisque qu'ils montrent une amélioration des scores aux trois échelles citées précédemment, lors de l'écoute de la musique. Cela montre donc que les séances de musicothérapie permettent de réduire les troubles de l'humeur chez les patients atteints de MA. Cependant, aucune évaluation n'a été faite en comparaison avec un groupe contrôle ne recevant pas de séances. On ne peut donc pas dire si ce sont les séances de musique qui permettent d'améliorer les troubles de l'humeur ou si c'est seulement le fait d'être pris en charge et de participer à des ateliers de groupe. C'est pourquoi, il m'a paru intéressant de présenter les études randomisées de Guétin et de Clément, publiées en 2009. En effet, elles ont inclus des groupes contrôles qui ont participé à des ateliers de lecture ou de peinture (Clément et coll., 2009)

Dans l'étude de Guétin, 30 patients d'âge moyen de 86 ans, atteints de maladie d'Alzheimer à un stage léger à modéré, ont été répartis en deux groupes de quinze personnes. Le groupe test a participé à des séances de musicothérapie et le groupe contrôle à des séances de lecture à raison d'une séance hebdomadaire pendant quatre mois mais le suivi allait jusqu'à six mois. Une fois de plus, l'instrument de mesure utilisé était l'échelle de Hamilton. Ainsi, les patients des deux groupes ont été évalués lors de la première séance puis toutes les quatre semaines. Dans son article, Guétin ne dévoile pas aussi précisément ses résultats. Toutefois, il nous informe qu'il a observé une amélioration significative de l'anxiété ( $p < 0,01$ ) à partir de la quatrième semaine et jusqu'à la seizième semaine dans le groupe de musicothérapie par rapport au groupe de lecture. Il semblerait également que l'effet de la musicothérapie se soit maintenu jusqu'à huit semaines après l'arrêt des séances entre les deux groupes. Concernant l'autre groupe, il ne donne pas d'information chiffrée quant à l'impact de la lecture sur l'anxiété.

Concernant l'étude de Clément, elle montre les mêmes résultats sans utiliser pour autant la même échelle. Au total, un groupe de 22 patients d'âge moyen de 82,7 ans, atteints de maladie d'Alzheimer, avec un MMSE compris entre 3 et 18, a été sélectionné. L'objectif principal de cette étude était de montrer l'impact de la musicothérapie sur les troubles de l'anxiété des patients atteints de MA, à partir de l'échelle State-Trait Anxiety Inventory (Annexe 8). Les participants ont été répartis de façon aléatoire dans un groupe test qui a suivi des séances de musicothérapie et dans un groupe contrôle qui a participé à des ateliers de peinture de façon bihebdomadaire pendant trois semaines. Il y avait autant d'hommes que de femmes dans les deux groupes. Concernant les séances de musicothérapie, les patients étaient soumis à des phases d'écoute et des phases de production. Des musiques leur étaient diffusées puis dans un second temps, il fallait qu'ils jouent avec des instruments de musique. Concernant le déroulement de l'atelier de peinture, l'auteur ne précise pas son déroulement. Il en est de même pour la durée des séances dans les deux ateliers. Les patients ont été suivis avant, pendant et après la période de prise en charge afin d'observer l'évolution de leur comportement. Plusieurs indicateurs ont été évalués chez ces patients tels que le nombre de mimiques faciales émotionnelles sur un extrait vidéo de 2 minutes, une analyse de la valence du discours et une mesure de l'anxiété selon l'échelle de Spielberger. Après l'analyse de leurs résultats, Clément et ses collaborateurs ont conclu que l'atelier de musique avait eu un impact positif supérieur à celui de la peinture sur l'état émotionnel des patients. Ils ont observé une diminution de l'anxiété grâce à l'analyse des valeurs de début et de fin de l'échelle de l'anxiété.

En somme, la première étude (Naomi-Ziv et coll., 2007) permet de montrer, chez un nombre restreint d'individus, l'impact de la musicothérapie sur des critères comme l'anxiété, la dépression et la charge pour l'aidant ; les deux suivantes de Guétin et coll. (2009) et de Clément et coll. (2009) comparent deux ateliers différents (la musicothérapie versus la peinture ou la lecture). Toutefois, bien qu'elles diffèrent d'un point de vue organisationnel, elles montrent toutes que la musicothérapie a un impact positif sur les troubles de l'humeur et que cet effet est supérieur par rapport à ceux des ateliers de lecture ou de peinture.

Par la suite, la publication de la méta-analyse de Tomomi Ueda en 2013, montre aussi que l'effet de la musicothérapie sur les troubles du comportement est positif, toutefois elle ne manque pas de dire que celui-ci est très modeste. Elle a regroupé vingt études, dont celle de Guétin définie précédemment, pour un total de 661 patients. Toutes les études sélectionnées traitaient des effets de la musicothérapie sur les troubles psychocomportementaux, le niveau d'anxiété et sur la réalisation des tâches quotidiennes des patients atteints de démence. Les essais ont été sélectionnés dans différentes bases de données (Medline, Cinahl, PsycInfo), entre les années 1973 et 2011, et concernaient des essais contrôlés randomisés, des essais cliniques contrôlés et des études de cohorte. Le nombre de participants inclus dans chaque étude variait entre douze et soixante-huit. En moyenne, chaque intervention durait trente-six minutes par jour et était réalisée deux à trois fois par semaine pendant dix semaines. Les résultats ont été classés en quatre catégories selon l'état psychologique (dépression et anxiété), le comportement, la cognition et la qualité de vie des patients parmi plusieurs centaines d'articles. Les principaux résultats observés concernaient des changements en termes de dépression, d'anxiété, de symptômes comportementaux comme l'agitation, l'apathie, l'exaltation et l'irritabilité. Les résultats ont été analysés à partir de deux examinateurs. Si les deux examinateurs n'étaient

pas d'accord sur le recueil des résultats, un troisième devait trancher. Les études ont été classées selon la durée (ex :  $\geq 3$  mois,  $< 3$  mois), le diagnostic (de type Alzheimer ou autres), le type de musicothérapie (chant, écoute, improvisation). Les résultats de cette méta-analyse ont montré que les effets de la musicothérapie sur l'anxiété étaient modérés et que ceux sur la dépression et le nombre de comportements agressifs étaient faibles. Toutefois, que ce soit pour les troubles de l'anxiété ou de la dépression, les améliorations étaient significatives. De plus, il a été observé que plus la période de prise en charge par la musique était longue et plus le temps d'écoute était élevé, meilleurs étaient les résultats sur l'anxiété, la dépression et le comportement et ce, de manière significative. Ainsi, même si dans cette méta-analyse, les résultats semblent modestes voire faibles sur l'humeur ou l'état anxieux par rapport à ceux obtenus dans les études de Guétin et coll. (2009), Ziv et coll. (2005) et Clément et coll. (2009), ils restent significatifs. Dans un contexte où les traitements pharmacologiques de types anxiolytiques, antidépresseurs ou encore neuroleptiques, présentent des contraintes d'utilisation chez les patients atteints de MA, la musicothérapie peut être complémentaire.

## **2.2 Effets d'une stimulation multisensorielle de type Snoezelen sur l'humeur**

Un certain nombre d'études ont été réalisées pour évaluer les effets à court terme de la méthode Snoezelen sur le comportement, l'humeur et le niveau d'anxiété des patients atteints de maladie d'Alzheimer (Chung et coll., 2002; Baillon et coll., 2004; Verkaik et coll., 2005; Bailly et Pointereau 2011; Quaderi et coll., 2013).

C'est ainsi que l'on peut citer l'étude de Baker et de ses collaborateurs, publiée en 2001. En effet, leur essai porte sur les effets à court et moyen terme de la stimulation multi-sensorielle (SMS) sur le comportement et l'humeur, de patients atteints de démences de type Alzheimer, à un stade modéré à sévère, institutionnalisés ou non. 33 personnes, d'âge moyen de 78 ans, avec un MMSE compris entre 0 et 17, ont été réparties en deux groupes : un groupe de 15 patients qui a reçu des séances de stimulation multi-sensorielle et un groupe de 18 patients qui participe à différentes activités. Ils ont tous reçu deux séances hebdomadaires de trente minutes pendant quatre semaines. Leur comportement a été évalué avant le début de l'étude, pendant et après les séances. Un instrument de mesure avec douze items, nommé INTERACT, a été mis en place et utilisé par le personnel de l'hôpital, dans le but de quantifier la fréquence d'occurrence de chaque comportement (ex : 1 = pas du tout et 5 = presque tout le temps). La comparaison des informations s'est faite en deux temps. Dans un premier temps, on a comparé les résultats antérieurs et postérieurs de toutes les séances, qu'ils concernent le groupe « test » ou le groupe « contrôle ». Il a alors été observé dans les deux groupes, une diminution de l'ennui et de l'inactivité, un discours plus spontané, une augmentation du nombre de prises d'initiative ainsi qu'une augmentation de la joie entre le début et la fin des séances. Seule l'augmentation de l'attention à l'environnement a été supérieure pour le groupe qui a suivi les séances de SMS par rapport au groupe témoin. Dans un second temps, il a été comparé les résultats du groupe test à

ceux du groupe contrôle. Les résultats ne montrent pas de différence significative en ce qui concerne l'humeur mais il faut quand même notifier que les patients du groupe test paraissaient plus heureux que ceux qui ont juste participé aux activités, d'après le personnel soignant. Concernant la parole, il apparaît que les patients qui ont suivi les séances de SMS parlaient plus spontanément, avec une cadence de phrases plus normale et avec plus de rappels de souvenirs que les patients qui n'ont pas bénéficié de ces séances, de manière significative. Deux autres instruments de mesure ont également été utilisés. L'outil REHAB (Rehabilitation Evaluation Hall and Baker), défini en 1983 par Baker et Hall, utilisé pour déterminer la réhabilitation des patients après les séances à l'hôpital et l'échelle BMD (Behaviour and Mood Disturbance) pour évaluer leur attitude à leur retour au domicile (Greene et coll., 1982 ; Baker et Hall, 1988). Les résultats de ces outils ont montré que les patients qui ont bénéficié de séances multi-sensorielles, ont présenté une amélioration significative de l'humeur et du comportement à la maison par rapport à l'autre groupe pour lequel le comportement s'est détérioré. Les patients ont été réévalués un mois après l'arrêt des séances et il n'y avait plus aucune différence significative sur les différents items évalués (concernant l'humeur). Toutefois, si l'on regarde en détail les résultats de l'échelle BMD sur le nombre de comportements perturbateurs, on s'aperçoit que le groupe contrôle avait plus de comportements perturbateurs pendant les activités mais que ceux-ci ont diminué après l'arrêt des séances. On peut supposer que les activités proposées pour ce groupe étaient inadaptées, ce qui peut constituer un biais pour l'étude. A l'inverse, le groupe test a vu son nombre moyen de comportements perturbateurs diminuer pendant les séances (par rapport à avant) mais celui-ci est rapidement remonté après l'arrêt des séances. Dans les deux cas, le nombre de comportements négatifs est redevenu identique à celle du début de l'étude. Cela suggère le fait que les séances de SMS induisent une amélioration immédiate mais non durable des troubles de l'humeur.

L'étude de Julia C.M van Weert et de ses collaborateurs, publiée en 2005, a été réalisée dans 12 centres de psycho gériatrie de 6 maisons de soins infirmiers néerlandais dans le but de montrer l'efficacité des séances de stimulation multi-sensorielle sur les troubles de la thymie, pendant une durée de 18 mois. De plus, le nombre de participants était plus conséquent que dans les autres essais, puisqu'ils ont choisi 120 patients de plusieurs centres de psychogériatrie néerlandais. Cette étude a été menée de janvier 2001 à février 2003, ce qui permet d'avoir une idée sur les effets à long terme de ce type de séance. Chacune des maisons comportait un service expérimental, où les résidents suivaient des séances de stimulation multisensorielle pendant 24h, ainsi qu'un service dit de « contrôle » où les participants n'avaient aucune activité. Des mesures ont été réalisées au début et à la fin de l'étude. Les patients inclus ont été randomisés en deux groupes : 60 personnes dans le groupe expérimental et 60 dans le groupe contrôle. Pour être éligibles, les patients devaient répondre aux critères suivants : avoir une démence modérée à sévère selon le DSM-III-R diagnostiquée par un médecin, être dépendants de soins infirmiers, ne pas avoir de troubles psychiatriques supplémentaires et ne pas souffrir de maladies associées. Le personnel soignant participant à l'étude a été formé à la SMS par un professionnel qualifié et expérimenté. Les principaux objectifs de la formation étaient de motiver les membres de l'équipe et d'améliorer les connaissances et les compétences pratiques. Les séances Snoezelen n'étaient pas réellement des séances mais davantage un programme de soins quotidiens selon les préférences et le passé de chaque patient. Différents tests de stimuli sensoriels (toucher, odorat,

goût, ouïe et la vue) ont été réalisés pour définir ce qui les rendait le plus joyeux. De la même façon, une analyse personnelle de chaque patient a été réalisée pour voir s'ils étaient capables de s'habiller seul, s'ils aimaient le parfum, le maquillage, la musique ou encore l'aromathérapie. L'efficacité des séances de stimulation multisensorielle a été étudiée par l'observation des enregistrements vidéo des résidents le matin lors des soins mais aussi par leur comportement général. De plus, différentes échelles de mesure ont été utilisées : échelle BIP (échelle d'observation du comportement psychogériatrique) pour les troubles du comportement (de Jonghe et coll., 1994), l'échelle CMAI (inventaire d'agitation de Cohen-Mansfield) pour les troubles de l'agitation (Landreville et al. 2007), l'échelle CSDD-D de Cornell définie précédemment pour les troubles dépressifs, l'outil INTERACT (défini précédemment) pour quantifier les attitudes positives, négatives ou autres des patients sur les enregistrements vidéo, et trois diagrammes de visages (visage triste, joyeux ou neutre) pour définir leur humeur. L'ensemble des données a été analysé et le nombre d'informations manquantes n'était pas significatif pour créer un biais de recueil. Les deux groupes ont été analysés avant le début de l'étude et ils ne présentaient pas de différences significatives. Les résultats aux différentes échelles ont montré une amélioration de la thymie, une diminution du nombre de comportements agressifs et rebelles et une diminution des troubles dépressifs pour les patients du groupe expérimental par rapport au groupe contrôle. De même, il a été observé, à partir de l'analyse des résultats à la grille INTERACT, une augmentation des comportements positifs et une diminution des comportements négatifs pour le groupe expérimental. Concernant les scores de visage, un effet significatif a été observé pour le groupe expérimental. La durée moyenne des soins du matin est passée de 2,2 minutes avant l'étude à 23,7 minutes à la fin de l'étude. Cela montre que les patients ont été plus participatifs vers la fin de l'étude. Les échanges avec les soignants ont aussi augmenté pour le groupe expérimental. L'avis des soignants a également été recueilli et d'une manière générale, ils ont affirmé que les sujets avaient l'air plus patients lors des soins, qu'ils présentaient moins de réactions de stress et d'épuisement, moins de réactions émotionnelles après la mise en place de Snoezelen comparativement aux patients faisant partie du groupe contrôle. Toutefois, les auteurs ont soulevé le fait que la motivation des soignants plus enclins à montrer l'intérêt de la prise en charge multi-sensorielle a pu impacter les résultats. Mais, si c'est le cas, cela montre qu'une meilleure prise en charge des patients peut permettre de diminuer les troubles de l'humeur et rétablir certain lien avec les soignants tel que la toilette du matin. Cette étude suggère néanmoins de reconsidérer la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer, pour leur permettre d'accéder à un confort de vie quotidien et ainsi les rendre plus joyeux et plus heureux que lors d'une prise en charge standard. Une dernière étude m'a paru intéressante puisqu'elle a utilisé les valeurs physiologiques pour montrer l'impact de la stimulation multisensorielle sur le comportement de patients atteints de MA. En effet, en plus de l'échelle de l'estime de soi, elle a pris en compte des critères, plus objectifs et moins soumis à un point de vue subjectif de l'entourage, tels que la pression artérielle et la fréquence cardiaque avant et après chaque séance Snoezelen.

Cette étude a été réalisée par Bailly et ses collaborateurs en 2011. Jusqu'alors, la plupart des études observaient directement les effets des séances de stimulation multisensorielle sur l'anxiété, à partir des instruments de mesure standards mais pas à partir de mesures physiologiques (la relaxation étant marquée

par une diminution du niveau de la fréquence cardiaque (Fc), de la fréquence respiratoire (Fr) et de la pression artérielle (PA)). Dans cette étude, 33 patientes volontaires issus de deux EHPAD, âgées de 78 à 98 ans, ont été recueillies. Sur ces 33 personnes, 18 (4 avec une démence légère, 8 avec une démence modérée et 6 avec une démence sévère) ont été tirées au sort pour faire partie de l'étude et les quinze autres (3 avec une démence légère, 6 avec une démence modérée et 6 avec une démence sévère) ont servi de groupe témoin. Pour les patientes participant à l'étude, elles ont bénéficié d'une séance de 15 minutes à une heure, chaque semaine, pendant deux mois. Leur PA et leur Fc ont été prises avant et après chaque séance ainsi qu'au retour dans leur chambre. Toutefois, il me paraît important de notifier que toutes les mesures n'ont pas été réalisées en raison d'un manque de disponibilité de l'équipe soignante. Il y a donc eu un biais dans le recueil des données. D'autre part, trois mesures de l'estime de soi ont été réalisées à partir de l'échelle de Rosenberg (**Annexe 11**). La première a eu lieu une semaine avant la première séance, la deuxième a été prise la veille de la cinquième séance et la dernière, une semaine après la fin de la dernière séance. En ce qui concerne les résultats, il a été observé une diminution de la Fc (elle passe de 72,81 à 59,93 pulsations par minute) et de la PA moyenne (elle passe de 93,99 mmHg à 87,33 mmHg) juste après la séance de stimulation chez les patients soumis aux séances Snoezelen. La fréquence cardiaque restait diminuée lors du retour en chambre. Toutefois, la PA est remontée à l'état de pré-test. Pour l'ensemble des huit séances, on n'a pas observé de différence de la Fc en début de séance. Toutefois, la diminution observée pendant la SMS se maintient quinze minutes après. Concernant, la PA elle est inchangée que ce soit en cours de séances ou lors du retour en chambre. Les résultats à l'échelle de l'estime de soi du groupe contrôle ont été comparés à ceux du groupe participant aux séances de SMS et il n'y avait aucune différence. Ces observations montrent la similarité entre les deux groupes. En revanche, il a été observé une augmentation de l'estime de soi après les séances Snoezelen en comparaison du groupe témoin. Le score d'estime de soi du groupe Snoezelen est passé de 27 avant le premier test à 32 après la huitième séance alors qu'il est resté à 25 dans le groupe contrôle. Cette étude montre un effet immédiat mais non persistant des SMS sur les valeurs physiologiques et un effet positif sur l'estime de soi qui se maintient pendant les séances. Toutefois, on ne peut se prononcer sur la persistance de l'amélioration de l'estime de soi au-delà de chaque séance puisque l'évaluation n'était pas mise en œuvre à l'arrêt des séances.

### **2.3 Effets de la luminothérapie sur l'humeur**

Sur la base d'une forte exposition des yeux à la lumière, la luminothérapie a pour objectif de diminuer les troubles du comportement et de réguler le rythme circadien. Ainsi, selon certaines études, les séances de luminothérapie présenteraient un effet de stimulation et une diminution de l'apathie du sujet atteint de maladie d'Alzheimer (Ito et coll., 2001 ; Schindler et coll., 2002 ). La thérapie par la lumière permettrait de restaurer l'humeur générale, tout en rétablissant le rythme circadien. De plus, elle aurait aussi un effet sur les troubles cognitifs et les troubles fonctionnels. L'étude de Fetveit et de ses collaborateurs, en 2003, a montré que la luminothérapie permettait de réduire les troubles du comportement liés aux réveils nocturnes des

patients. En effet, ils ont suivi 11 patients, d'âge moyen de 86 ans atteints de démence (MMSE moyen de 11,7) et recevant des soins à domicile. Les patients n'ont pas été randomisés. Ils ont été choisis selon leur âge, leur MMSE et leur score (score moyen de 6,8) de dépression sur l'échelle de Cornell (0= pas de dépression et 18 = dépression majeure). Après deux semaines de mesures de référence et deux semaines de prétraitement, les patients ont été soumis à une lumière de 6.000 à 8.000 lux, quotidienne et matinale, pendant deux heures. Les résultats ont été définis selon les observations des soignants et selon l'activité motrice du poignet (actigraphie) des patients mais il n'y avait pas de grille pour évaluer les observations. Il en résulte une amélioration de la durée du sommeil après exposition à la lumière, puisque le temps de réveil durant la nuit a diminué de deux heures avec une efficacité du sommeil est passant de 73 à 86%. Toutefois, que ce soit l'étude de Fetveit ou les autres citées précédemment, elles portent sur un nombre limité de patients et elles ne sont pas randomisées.

Un essai randomisé, réalisé par Dowling et ses collaborateurs, en 2007, a comparé les effets d'une certaine exposition à la lumière le matin ou l'après midi sur des patients atteints de maladie d'Alzheimer, par rapport à une exposition normale. 57 femmes et 13 hommes, d'âge moyen de 84 ans, avec un score moyen de 7/30 au MMSE, issus de différentes ethnies, de deux grands établissements de soins de longue durée de San Francisco, ont été sélectionnés. Ils ont été assignés, au hasard, à l'un des 3 groupes suivants : un groupe contrôle (n = 17), un groupe qui a reçu la lumière le matin (n=29) et l'autre, l'après midi (n=17). Les groupes expérimentaux ont été soumis à des séances quotidiennes, de une heure de luminothérapie, du lundi au vendredi, pendant dix semaines. Pour évaluer l'impact de ces séances, les patients ont été soumis au NPI-NH (The NeuroPsychiatric Inventory – Nursing Home version), un instrument de mesure permettant d'évaluer de façon structurée la présence, la fréquence et la gravité des symptômes comportementaux et psychiatriques retrouvés chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer (Woods et coll., 2000). Cet outil permet d'évaluer dix types de comportements : agitation/agressivité, euphorie/exaltation, hallucinations, dépression/dysphorie, idées délirantes, anxiété, apathie/indifférence, désinhibition, irritabilité/labilité et troubles alimentaires. Les notes de fréquence vont de 1 (parfois) à 4 (très souvent) et les indices de gravité varient de 1 (léger) à 3 (sévère) pour chaque comportement. Ensuite, il faut multiplier la note de fréquence par l'indice de gravité et on obtient un résultat allant de 1 (peu de troubles) à 12 (troubles très importants). Tous les scores peuvent ensuite être additionnés pour donner une note de 1 à 120. Les patients ont été évalués lors de chaque séance et une semaine après la dernière intervention. Le groupe témoin a reçu la lumière intérieure habituelle (150 – 200lux) et a participé aux activités quotidiennes de l'établissement. Les participants dans les conditions expérimentales ont reçu soit le matin, soit l'après midi une exposition de une heure à la lumière vive (> 2500 lux) durant laquelle, ils ont participé à des activités similaires à celles du groupe contrôle. L'analyse des scores au NPI-NH, a montré une amélioration significative entre le début et la fin de l'intervention, pour les états d'agitation/agressivité, de dépression/dysphorie et pour les troubles alimentaires avec une diminution de 0,3 points sur le score au NPI-NH, entre le début et la fin de l'étude pour les patients qui ont reçu les stimulations lumineuses. Les résultats de chaque comportement sont difficilement interprétables. En effet, dans la majorité des cas, c'est le groupe contrôle qui présente le meilleur résultat même si on observe une différence entre le groupe de luminothérapie du matin et le groupe

de luminothérapie de l'après midi. Ceux du matin répondent plus positivement que ceux de l'après midi. Selon les auteurs, les instruments de mesure utilisés n'étaient pas assez précis pour montrer une réelle amélioration et rendent les résultats difficilement interprétables. L'analyse des scores au NPI-NH n'a malheureusement pas permis de conclure clairement sur l'intérêt de la luminothérapie sur les troubles du comportement. En effet, si une diminution des états d'agitation (-0,3 points du score NPI-NH) était statistiquement constatée entre le début et la fin de l'étude pour les patients soumis à stimulations lumineuses, il n'en était pas de même pour les autres comportements qui étaient améliorés uniquement dans le groupe contrôle.

Un essai, mené par Riemersma-van der Le et ses collaborateurs, publié en 2008, avec un nombre plus important de patients a été mené dans le but de montrer l'impact de la lumière et de la mélatonine sur les troubles de l'humeur, du comportement ainsi que sur le sommeil. L'essai a été réalisé en double aveugle et a été contrôlé par un placebo sur 189 résidents d'âge moyen de 85,8 ans répartis sur 12 établissements de soins aux Pays Bas. Dans 90% des cas, les sujets étaient des femmes et dans 87% des cas, elles présentaient une démence. En plus de leur déclin cognitif, les sujets présentaient des troubles de l'humeur, du comportement, du sommeil et des difficultés à réaliser les activités de la vie courante. 89 patients ont été assignés à la lumière seule de 1000 lux dans la salle commune de leur résidence de neuf heures à dix-huit heures, 46 ont reçu uniquement de la mélatonine, 49 ont reçu de la mélatonine et des séances de luminothérapie et 45 n'ont rien reçu du tout. Ces derniers constituaient le groupe double placebo. Parmi les patients, 129 ont subi, six semaines avant le début de l'intervention, des examens neuropsychiatriques. Les 60 autres patients ont été inclus dans l'étude plus tardivement et ont été examinés par le MMSE uniquement. Pour éviter tout biais, les participants ne savaient pas s'ils étaient dans la salle avec la lumière de 1000 lux ou s'ils étaient dans la salle contrôle. Ils ont été suivis six semaines après le début du traitement puis tous les six mois pendant trois ans et demi. Les outils d'évaluation utilisés ont été le MMSE, l'échelle de Cornell pour les troubles de la thymie et l'échelle de la vie quotidienne. L'analyse des scores de ces échelles a montré que l'intervention de la lumière avait permis de diminuer les symptômes dépressifs avec une augmentation de 1,5 points sur l'échelle de Cornell (score max = 38) et d'atténuer les troubles fonctionnels avec une amélioration de 1,8 points par an sur l'échelle de la vie quotidienne. Par ailleurs, il a été observé chez les patients qui ont pris de la mélatonine, une réduction de la phase d'endormissement de 8,2 minutes et une augmentation de 27 minutes de la durée de sommeil. L'association de mélatonine et de luminothérapie a permis d'atténuer le comportement agressif des patients de 3,9 points sur l'indice Cohen-Mansfield Agitation et a augmenté l'efficacité du sommeil puisque les patients dormaient moins dans la journée. Cette étude montre donc, à la différence de la précédente l'impact positif de la lumière sur les troubles de la thymie. Par ailleurs, lorsque la luminothérapie est associée avec la prise de mélatonine, on observe une réduction de la phase d'endormissement et une augmentation de la durée du sommeil. Ainsi, leur association permet de diminuer les troubles du sommeil.

## CONCLUSION

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative dont l'évolution progressive et irréversible, est synonyme d'incurrabilité. Elle est caractérisée par l'atteinte des fonctions cognitives, des fonctions de communication, des capacités à réaliser les activités de la vie quotidienne mais aussi par la présence de troubles neuropsychocomportementaux. Pourtant, même si aujourd'hui le diagnostic de MA peut être posé à un stade pré-démontiel ou de MA prodromale, il est malheureusement plus souvent réalisé à un stade démentiel de la maladie, faute d'une sensibilité accrue des médecins généralistes ou des familles à la problématique d'une plainte mnésique. De plus, les traitements médicamenteux actuellement commercialisés présentent une efficacité modeste et une pertinence clinique parfois discutable, même s'ils contribuent fortement à structurer le suivi des patients et de leurs aidants. Cela explique sans doute pourquoi les autorités scientifiques recommandent toujours de les prescrire.

Dès lors, la recherche de nouvelles thérapies n'a cessé d'augmenter et on a vu émerger les études sur les prises en charge non médicamenteuses, des troubles cognitifs et psychocomportementaux des patients atteints de MA. Autrefois, ces interventions étaient peu considérées, en raison d'un niveau de preuve insuffisant sur leur efficacité. La prescription de traitements de types neuroleptiques, anti-dépresseurs et anxiolytiques était alors banalisée. « Aujourd'hui, il est recommandé de privilégier en première intention les thérapies non médicamenteuses, sauf en cas d'état psychotique avec danger potentiel ou un état dépressif et anxieux majeur » (Dubois et coll., 2015). Pour que ces thérapies soient efficaces, elles doivent inclure trois notions : un niveau d'engagement suffisant, une approche personnalisée et adaptée à chaque patient et une formation des personnes qui les prennent en charge (famille et professionnel). Parmi ces thérapies, certaines sont spécifiquement utilisées pour agir sur les troubles du comportement alors que d'autres ont pour objectif de stimuler les fonctions cognitives restantes. Ainsi, les pratiques de l'Art-thérapie (ateliers d'écriture, de peinture, de dessin, de musicothérapie), en s'appuyant sur les potentialités sensorielles, ludiques et émotionnelles des patients, permettent de réduire les troubles de l'humeur. D'autres pratiques non médicamenteuses ont aussi montré leur intérêt dans la diminution de ces troubles (stimulation multisensorielle, luminothérapie, thérapie de réminiscence). La haute autorité de santé française a publié en 2009, un article indiquant leur efficacité sur les symptômes dépressifs et les troubles de l'humeur. Par ailleurs, une amélioration de la qualité de vie et de l'estime de soi des patients, a été observée avec une satisfaction globale de la part des soignants et des aidants. La luminothérapie, quant à elle, à faible dose, améliore le rythme circadien et augmente la durée du sommeil chez les patients Alzheimer.

Ainsi, à la vue des perspectives médicamenteuses qui s'offrent à ces patients, les résultats des études sur ces thérapies non médicamenteuses sont encourageants dans la mesure où ils suggèrent qu'une approche globale et multidisciplinaire de la maladie est capable de diminuer certains troubles et d'apporter une meilleure qualité de vie. Toutefois, il est important de rappeler que la plupart des études manquent de méthodologie (biais liés à l'absence de groupe témoin, instruments de mesure peu fiables, échantillon trop faible, absence d'étude en aveugle, absence de randomisation des groupes). De plus, la plupart des essais sont de courtes durées et ne permettent pas de montrer des effets à long terme et le maintien de ces bénéfices

au-delà de l'intervention. Avec l'évolution de cette maladie neurodégénérative, il est très difficile de suivre ces patients au long cours pour des raisons multiples : mise en institution, perte de la parole, baisse de motivation, décès.

Pour les soignants et les accompagnants, il apparaît évident que ces traitements non médicamenteux ont des effets positifs sur le comportement et sur les troubles émotionnels mais, ces évaluations sont subjectives. Par conséquent, il est nécessaire que d'autres études soient réalisées avec des groupes contrôles, des échantillons plus grands incluant des patients institutionnalisés ou non, des évaluations en aveugle, des suivis plus longs et des outils de mesure plus standardisés.

L'étude ETNA 3, menée sous la responsabilité de H. Amieva, a pris en compte toutes ces exigences en incluant 800 patients atteints de MA, randomisés et répartis dans plusieurs groupes. L'objectif principal est d'évaluer l'efficacité à long terme (deux ans), de trois thérapies (stimulation cognitive, réminiscence et prise en charge individuelle), et de déterminer si elles permettent de retarder l'entrée dans la phase modérément sévère à sévère de ces patients. Les résultats non encore totalement publiés, entraîneront peut être une nouvelle organisation de prise en charge de ces patients (Amieva, 2013).

## **ANNEXES**

<b><u>ANNEXE 1</u></b> : Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR .....	139
<b><u>ANNEXE 2</u></b> : Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, NINCDS-ADRDA.....	140
<b><u>ANNEXE 3</u></b> : Critères de diagnostic de démence de McKhann selon la présence de troubles cognitifs et /ou comportementaux (ou « neuropsychiatriques »).....	141
<b><u>ANNEXE 4</u></b> : Critères de diagnostic de démenc de la MA probable.....	142
<b><u>ANNEXE 5</u></b> : Critères pour le diagnostic de démence de la MA possible.....	143
<b><u>ANNEXE 6</u></b> : Mini Mental State Examination (MMSE).....	144
<b><u>ANNEXE 7</u></b> : Echelle d'Hamilton d'evaluation de l'anxiete.....	146
<b><u>ANNEXE 8</u></b> : Echelle de Cornell.....	149
<b><u>ANNEXE 9</u></b> : Grille de zarit d'évaluation du fardeau de l'aidant.....	150
<b><u>ANNEXE 10</u></b> : Manuel inventaire d'anxiete trait – etat (forme y) de Spielberger.....	152
<b><u>ANNEXE 11</u></b> : Echelle de l'estime de soi de Rosenberg.....	154
<b><u>ANNEXE 12</u></b> : Echelle d'autonomie de Katz pour les activites de base de la vie quotidienne.....	155

# ANNEXE 1 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER, DSM-IV-TR

**D'après (HAS, 2008)**

**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 deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

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

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

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

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

3. A des affections induites par une substance.

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

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

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

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

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

Préciser le sous-type :

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

- **À début tardif** : si le début se situe après 65 ans

## **ANNEXE 2 : CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA DEMENCE DE TYPE ALZHEIMER, NINCDS-ADRDA**

**D'après (HAS, 2011)**

**A.** Critères de maladie d'Alzheimer probable :

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

**B.** Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :-la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habilités motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)

1. La perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
2. Une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
3. 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

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

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

**D.** Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

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

**E.** Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

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

**F.** Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

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

**ANNEXE 3 : CRITERES DE DIAGNOSTIC DE DEMENCE DE MCKHANN**  
**SELON LA PRESENCE DE TROUBLES COGNITIFS ET/OU**  
**COMPORTEMENTAUX (OU « NEUROPSYCHIATRIQUES »)**

**D'après McKhann et coll., 2011**

- 1.** Ils interfèrent avec les activités habituelles de la vie quotidienne et avec la profession
- 2.** Ils entraînent un déclin significatif par rapport aux performances antérieures
- 3.** Ils ne sont pas explicables par une pathologie psychiatrique majeure ou une confusion
- 4.** Le déclin cognitif est détecté et diagnostiqué par la combinaison de l'histoire clinique rapporté par un membre de l'entourage fiable et une évaluation cognitive objective réalisée au lit du patient ou non. L'examen neuropsychologique sera demandé si l'histoire de la maladie et l'examen au lit sont insuffisants pour assurer un diagnostic fiable.
- 5.** L'atteinte cognitive et comportementale doit être confirmée par l'association d'au moins deux des signes suivants :
  - a.** Une altération des capacités à acquérir et à se souvenir d'informations nouvelles (répéter des questions ou des conversations, oublier des événements ou des rendez-vous, etc.),
  - b.** Des troubles du raisonnement ou de la capacité à mener des tâches difficiles, altérations du jugement (prise de risque inconsidérée, difficulté pour faire ses comptes, etc.),
  - c.** Une altération des capacités visuo-spatiales (difficultés pour reconnaître des objets ou des visages, pour faire fonctionner les objets ou orienter correctement les vêtements pour s'habiller, etc.),
  - d.** Des troubles du langage (manque de mot, hésitations, troubles de l'orthographe, etc.),
  - e.** Des modifications de personnalité et de comportement incluant des fluctuations de l'humeur, agitation, apathie, manque de motivation et d'initiative, baisse d'intérêt pour les activités de la vie quotidienne, idées obsessionnelles ou compulsives

## ANNEXE 4 : CRITERES DE DIAGNOSTIC DE DEMENCE DE LA MA PROBABLE

D'après McKhann et coll., 2011

A. La démence probable par MA sera envisagée s'il existe les critères de démence précédemment décrits et s'il existe en plus :

1. Un début insidieux avec des symptômes d'apparition progressive sur plusieurs mois voire années,
2. Une aggravation nette des symptômes cognitifs, rapportée ou observée,
3. Des déficits cognitifs initiaux et plus marqués, d'après l'anamnèse et l'examen, concernant nettement un des domaines suivants :

*a. Présentation amnésique* : c'est la présentation syndromique la plus habituelle dans la démence due à la MA. Les déficits doivent comporter une altération de l'apprentissage et du rappel d'informations nouvelles. Un déficit net dans au moins un autre des domaines cognitifs (tels que décrits dans le Tableau III) doit être présent

*b. Présentations non amnésiques* :

- *Aphasie* : les principales difficultés sont les manques de mots
- *Troubles visuo-spatiales* : les déficits sont surtout marqués dans les domaines de cognition spatiale, d'agnosie d'objet,
- *Fonctions exécutives* : les déficits sont surtout des difficultés de raisonnement, de jugement et de résolution de problèmes
- Dans ces trois cas, des difficultés dans d'autres domaines cognitifs doivent être également présentes

4. Le diagnostic de démence par MA probable ne doit pas être envisagé s'il existe :

*a.* Une maladie cérébrovasculaire, définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien la présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche

*b.* Ou des signes cardinaux de maladie à corps de Lewy (hormis la partie démence des critères)

*c.* Ou des symptômes comportementaux évocateurs du variant frontal de DFT

*d.* Ou des symptômes marqués des variantes sémantiques ou non fluentes d'aphasie progressive

*e.* Ou une autre maladie neurologique active concomitante, ou une comorbidité non neurologique,

## **ANNEXE 5 : CRITERES POUR LE DIAGNOSTIC DE DEMENCE DE LA MA** **POSSIBLE**

**D'après McKhann et ses collaborateurs, 2011**

**A.** Les patients ont les critères cliniques cardinaux de démence par maladie d'Alzheimer, mais il existe :

**1.** Soit, une évolution atypique :

- Début brutal
- Histoire clinique insuffisante
- Documentation insuffisante d'un déclin cognitif progressif

**2.** Soit, des présentations étiologiques mixtes :

- Maladie cérébrovasculaire concomitante définie par un antécédent d'AVC coïncidant avec l'apparition ou l'aggravation des troubles cognitifs, ou bien présence d'infarctus (multiples ou étendus) ou d'anomalies sévères de la substance blanche
- Symptômes de maladie à corps de Lewy (hormis la partie démence des critères)
- Présence d'une autre maladie neurologique ou non neurologique, ou de médications associées, pouvant avoir un effet substantiel sur la cognition

## ANNEXE 6 : MINI MENTAL STATE EXAMINATION (MMSE)

### **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 | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

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 | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

#### **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 :

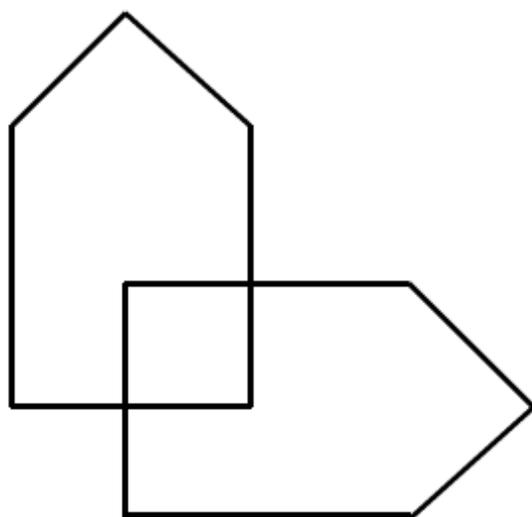
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

#### **Praxies constructives**

/ 1

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

**« FERMEZ LES YEUX »**



## **ANNEXE 7 : ECHELLE D'HAMILTON D'EVALUATION DE L'ANXIETE**

### **1. Humeur anxieuse**

Cet item couvre la condition émotionnelle d'incertitude devant le futur, allant de l'inquiétude, l'irritabilité, ainsi que de l'appréhension à un effroi irrésistible.

0 – Le/la patient(e) ne se sent ni plus ni moins sûr(e) de lui/d'elle et n'est ni plus ni moins irritable que d'habitude.

1 – Que le/la patient(e) soit plus irritable ou se sente moins sûr(e) de lui/d'elle que d'habitude est peu clair.

2 – Le/la patient(e) exprime plus clairement qu'il/elle est dans un état d'anxiété, d'appréhension ou d'irritabilité, qui peut lui sembler difficile à contrôler. Néanmoins, l'inquiétude touche des préoccupations mineures et ceci reste sans influence sur la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Quelques fois, l'anxiété ou le sentiment d'insécurité sont plus difficiles à contrôler car l'inquiétude porte sur des blessures graves ou des menaces qui pourraient arriver dans le futur. Il est arrivé que cela interfère avec la vie quotidienne du/de la patient(e).

4 – Le sentiment d'effroi est présent si souvent qu'il interfère de manière marquée avec la vie quotidienne du/de la patient(e).

### **2. Tension nerveuse**

Cet item inclut l'incapacité à se détendre, la nervosité, la tension physique, les tremblements et la fatigue agitée.

0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins tendu(e) que d'habitude

1 – Le/la patient(e) semble quelque peu plus nerveux (nerveuse) et tendu(e) que d'habitude.

2 – Le/la patient(e) dit clairement être incapable de se détendre et est rempli(e) d'agitation intérieure, qu'il/elle trouve difficile à contrôler, mais c'est toujours sans influence sur sa vie quotidienne.

3 – L'agitation intérieure et la nervosité sont si intenses ou fréquentes qu'elles interfèrent occasionnellement avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

4 – Les tensions et l'agitation interfèrent constamment avec la vie et le travail du/de la patient(e).

### **3. Craintes**

Cet item inclut la crainte d'être dans une foule, des animaux, d'être dans des lieux publics, d'être seul(e), de la circulation, des inconnus, du noir etc. Il est important de noter s'il y a eu davantage d'anxiété phobique que d'habitude pendant cet épisode.

0 – Absentes

1 – Il n'est pas clair si ces craintes sont présentes ou pas.

2 – Le/la patient(e) vit de l'anxiété phobique mais est capable de lutter contre.

3 – Surmonter ou combattre l'anxiété phobique est difficile, ce qui fait qu'elle interfère avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e) d'une certaine manière.

4 – L'anxiété phobique interfère clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **4. Insomnie**

Cet item couvre l'expérience subjective du/de la patient(e) concernant la durée et la profondeur de son sommeil pendant les trois nuits précédentes. A noter que l'administration de calmants ou de sédatifs n'est pas prise en considération.

0 – Durée et profondeur du sommeil habituelles

1 – La durée est peu ou pas réduite (par exemple par de légères difficultés d'endormissement), mais il n'y a pas d'altération de la profondeur du sommeil.

2 – La profondeur du sommeil est également diminuée, le sommeil étant plus superficiel. L'entièreté du sommeil est quelque peu perturbée.

3 – La durée du sommeil et sa profondeur sont altérées de manière marquée. Le total des épisodes de sommeil n'est que de quelques heures sur 24.

4 – Le sommeil est si peu profond que le patient parle de courtes périodes de somnolence mais sans vrai sommeil.

### **5. Troubles de la concentration et de la mémoire**

Cet item couvre les difficultés de concentration, ainsi que celles à prendre des décisions dans des domaines quotidiens, et les problèmes de mémoire.

0 – Le/la patient(e) n'a ni plus ni moins de difficultés à se concentrer que d'habitude.

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) a des difficultés de concentration et/ou de mémoire.

2 – Même en faisant un gros effort, le/la patient(e) éprouve des difficultés à se concentrer sur son travail de routine.

3 – Le/la patient(e) éprouve des difficultés prononcées de concentration, de mémoire, de prise de décisions; par exemple, pour lire un article dans le journal ou regarder une émission télévisée jusqu'à sa fin.

4 – Pendant l'entretien, le/la patient(e) montre des difficultés de concentration, de mémoire, ou à la prise de décisions.

## **6. Humeur dépressive**

Cet item couvre à la fois la communication non-verbale de la tristesse, de la déprime, de l'abattement, de la sensation d'impuissance, et de la perte d'espoir.

0 – Absente

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est plus abattue ou triste que d'habitude, ou seulement vaguement.

2 – Le/la patient(e) est plus clairement concerné(e) par des vécus déplaisants, bien qu'il/elle ne se sente ni impuissant(e) ni sans espoir.

3 – Le/la patient(e) montre des signes non-verbaux clairs de dépression ou de perte d'espoir.

4 – Le/la patient(e) fait des observations sur son abattement ou son sentiment d'impuissance ou les signes nonverbaux sont prépondérants pendant l'entretien, de plus, le/la patient(e) ne peut pas être distrait(e) de son état

## **7. Symptômes somatiques généraux : musculaires Faiblesse, raideur, allodynie ou douleurs, situées de manière plus ou moins diffuse dans les muscles, comme de la douleur à la mâchoire ou à la nuque.**

0 – Le/la patient(e) n'est ni plus ni moins douloureux(se) ni n'éprouve plus de raideurs dans les muscles que d'habitude.

1 – Le/la patient(e) semble éprouver un peu plus de douleurs ou de raideurs musculaires qu'habituellement.

2 – Les symptômes sont caractéristiques de la douleur.

3 – Les douleurs musculaires interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie et le travail quotidiens du/de la patient(e).

4 – Les douleurs musculaires sont présentes la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

## **8. Symptômes somatiques généraux : sensoriels**

Cet item inclut une fatigabilité accrue ainsi que de la faiblesse ou des perturbations réelles des sens, incluant l'acouphène, la vision floue, des bouffées de chaleur ou de froid, et des sensations de fourmillements.

0 – Absent

1 – Il n'est pas clair si les indications du/de la patient(e) indiquent des symptômes plus prononcés qu'habituellement.

2 – Les sensations de pression sont fortes au point que les oreilles bourdonnent, la vision est perturbée et il existe des sensations de démangeaisons ou de fourmillements de la peau.

3 – Les symptômes sensoriels en général interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sensoriels en général sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

## **9. Symptômes cardio-vasculaires**

Cet item inclut la tachycardie, les palpitations, l'oppression, la douleur dans la poitrine, la sensation de pulsations, de « cognement » dans les vaisseaux sanguins, ainsi que la sensation de devoir s'évanouir.

0 – Absents

1 – Leur présence n'est pas claire

2 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents, mais le/la patient(e) peut les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes cardio-vasculaires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes cardio-vasculaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

## **10. Symptômes respiratoires**

Sensations de constriction ou de contraction dans la gorge ou la poitrine et respiration soupirante

0 – Absents

1 – Présence peu claire

2 – Les symptômes respiratoires sont présents, mais le/la patient(e) est toujours capable de les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles pour contrôler les symptômes respiratoires, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes respiratoires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **11. Symptômes gastro-intestinaux**

Cet item couvre les difficultés à avaler, la sensation de « descente » brusque de l'estomac, la dyspepsie (sensation de brûlant dans l'oesophage ou l'estomac), les douleurs abdominales mises en relation avec les repas, la sensation d'être « rempli », la nausée, les vomissements, les gargouillements abdominaux et la diarrhée.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair s'il existe une différence avec le vécu habituel.

2 – Un ou plusieurs symptômes gastro-intestinaux sont présents mais le/la patient(e) peut encore les contrôler.

3 – Le/la patient(e) a des difficultés occasionnelles à contrôler les symptômes gastro-intestinaux, qui interfèrent donc jusqu'à un certain point avec sa vie quotidienne et son travail.

4 – Les symptômes gastro-intestinaux sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **12. Symptômes urinaires et génitaux**

Cet item inclut des symptômes non lésionnels ou psychiques comme un besoin d'uriner plus fréquent ou plus urgent, des irrégularités du rythme menstruel, l'anorgasmie, douleurs pendant les rapports (dyspareunie), éjaculation précoce, perte de l'érection.

0 – Absents

1 – Il n'est pas clair si présents ou non (ou s'il existe une différence avec le vécu habituel).

2 – Un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents mais n'interfèrent pas avec le travail et la vie quotidienne du/de la patient(e).

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes urinaires ou génitaux sont présents au point d'interférer à un certain degré avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes génitaux ou urinaires sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

### **13. Autres symptômes du SNA Cet item inclut la sécheresse buccale, les rougeurs ou la pâleur, les bouffées de transpiration et les vertiges**

0 – Absents

1 – Présence peu claire.

2 – Un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents, mais n'interfèrent pas avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

3 – Occasionnellement, un ou plusieurs symptômes autonomes sont présents à un degré tel qu'ils interfèrent jusqu'à un certain point avec la vie quotidienne et le travail du/de la patient(e).

4 – Les symptômes sont présents la plupart du temps et interfèrent clairement avec la vie quotidienne et le travail du/de la patiente.

### **14. Comportement pendant l'entretien**

Le/la patient(e) peut paraître tendu(e), nerveux(se), agité(e), inquiète, tremblant(e), pâle, en hyperventilation ou en sueur, pendant l'entretien. Une estimation globale est faite sur base de ces observations.

0 – Le/la patient(e) n'apparaît pas anxieux(se).

1 – Il n'est pas clair si le/la patient(e) est anxieux(se).

2 – Le/la patiente est modérément anxieux(se).

3 – Le/la patient(e) est anxieux(se) de façon marquée.

4 – Le/la patient(e) est submergé(e) par l'anxiété; par exemple : il/elle tremble de tout son corps

### **Résultats**

**<17: anxiété légère**

**18 – 24: anxiété légère à modérée**

**25 – 30: anxiété modérée à grave**

## ANNEXE 8 : ECHELLE DE CORNELL

### Échelle de Cornell

(Cornell scale for depression in dementia. Biol Psych 1988; 23:271-84.)

Cette échelle a été élaborée pour faciliter le dépistage de la dépression chez des personnes dont le syndrome démentiel est déjà installé, avec un MMS < 15.

L'examineur doit essayer de la poser en interrogatoire direct avec le patient pendant une dizaine de minutes, mais également en hétéro-évaluation avec sa famille pendant une vingtaine de minutes.

Prénom : .....	Nom : .....	Date de naissance:.....
Date du test : .....		Nom et status de l'accompagnant .....

*Les évaluations doivent être basées sur les symptômes et les signes présents pendant la semaine précédant l'entretien.*

*Aucun point ne devra être attribué si les symptômes sont secondaires à une infirmité ou à une maladie somatique.*

Il faut coter chaque item et en faire l'addition selon le score suivant :

**a = impossible à évaluer      0 = absent      1 = modéré ou intermittent      2 = sévère.**

#### A. SYMPTÔMES RELATIFS À L'HUMEUR:

- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 1. Anxiété, expression anxieuse, ruminations, soucis      | a | 0 | 1 | 2 |
| 2. Tristesse, expression triste, voix triste, larmoiement | a | 0 | 1 | 2 |
| 3. Absence de réaction aux événements agréables           | a | 0 | 1 | 2 |
| 4. Irritabilité, facilement contrarié, humeur changeante  | a | 0 | 1 | 2 |

#### B. TROUBLES DU COMPORTEMENT:

- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 5. Agitation, ne peut rester en place, se tortille, s'arrache les cheveux   | a | 0 | 1 | 2 |
| 6. Ralentissement, lenteur des mouvements, du débit verbal, des réactions   | a | 0 | 1 | 2 |
| 7. Nombreuses plaintes somatiques<br>(coter 0 en présence de symptômes gastro-intestinaux exclusifs)  | a | 0 | 1 | 2 |
| 8. Perte d'intérêt, moins impliqué dans les activités habituelles (coter<br>seulement si le changement est survenu brusquement, il y a moins d'un mois) | a | 0 | 1 | 2 |

#### C. SYMPTÔMES SOMATIQUES:

- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 9. Perte d'appétit, mange moins que d'habitude  | a | 0 | 1 | 2 |
| 10. Perte de poids, (coter 2 si elle est supérieure à 2,5 kg en 1 mois)   | a | 0 | 1 | 2 |
| 11. Manque d'énergie, se fatigue facilement, incapable de soutenir une<br>activité (coter seulement si le changement est survenu brusquement,<br>c'est-à-dire il y a moins d'un mois) | a | 0 | 1 | 2 |

#### D. FONCTIONS CYCLIQUES

- |   |   |   |   |   |
|---|---|---|---|---|
| 12. Variations de l'humeur dans la journée, symptômes plus marqués le matin | a | 0 | 1 | 2 |
| 13. Difficultés d'endormissement, plus tard que d'habitude                  | a | 0 | 1 | 2 |
| 14. Réveils nocturnes fréquents   | a | 0 | 1 | 2 |
| 15. Réveil matinal précoce, plus tôt que d'habitude                         | a | 0 | 1 | 2 |

#### E. TROUBLES IDÉATOIRES:

- |  |   |   |   |   |
|--|---|---|---|---|
| 16. Suicide, pense que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, souhaite mourir                     | a | 0 | 1 | 2 |
| 17. Auto-dépréciation, s'adresse des reproches à lui-même, peu d'estime de soi,<br>sentiment d'échec | a | 0 | 1 | 2 |
| 18. Pessimisme, anticipation du pire   | a | 0 | 1 | 2 |
| 19. Idées délirantes congruentes à l'humeur, idées délirantes de pauvreté,<br>de maladie ou de perte | a | 0 | 1 | 2 |

TOTAL : sur 38 Nombre de a : .....

Le score seuil pour penser à un syndrome dépressif est de 10.

## ANNEXE 9 : GRILLE DE ZARIT D'ÉVALUATION DU FARDEAU DE L'AIDANT

Le questionnaire suivant présente une liste d'affirmations caractérisant l'état habituel des gens qui ont la charge quotidienne de quelqu'un d'autre. La grille permet une évaluation de cette charge pouvant aller de léger à modéré jusqu'à sévère.

Après chaque affirmation, l'aidant indique s'il ressent cet état :

- 0 = jamais
- 1 = rarement
- 2 = parfois
- 3 = assez souvent
- 4 = presque tout le temps

- |  |                      |
|--|----------------------|
| 1. Sentez-vous que votre parent vous demande plus d'aide qu'il n'en a besoin ?   | <input type="text"/> |
| 2. Pensez-vous que vous n'avez pas assez de temps pour vous-même parce que vous le consacrez à votre parent ?  | <input type="text"/> |
| 3. Vous sentez-vous surmené parce que vous vous occupez de votre parent alors que vous affrontez en même temps d'autres responsabilités familiales ou sociales ? | <input type="text"/> |
| 4. Etes-vous gêné par le comportement de votre parent ?  | <input type="text"/> |
| 5. Etes-vous irrité quand votre parent est près de vous ?  | <input type="text"/> |
| 6. Sentez-vous que votre parent a souvent une influence négative sur vos relations avec les autres membres de votre famille ou avec vos amis ?                   | <input type="text"/> |
| 7. Avez-vous peur pour l'avenir de votre parent ?  | <input type="text"/> |
| 8. Pensez-vous que votre parent est à votre charge ?   | <input type="text"/> |
| 9. Vous sentez-vous tendu auprès de votre parent ?   | <input type="text"/> |
| 10. Pensez-vous que votre santé est touchée du fait de votre engagement auprès de votre parent ?   | <input type="text"/> |
| 11. Pensez-vous que vous n'avez pas autant d'intimité que vous le désireriez en présence de votre parent ?   | <input type="text"/> |
| 12. Pensez-vous que votre vie sociale ait été affectée depuis que vous vous occupez de votre parent ?  | <input type="text"/> |
| 13. Vous sentez-vous mal à l'aise à cause de votre parent pour recevoir des amis ?   | <input type="text"/> |
| 14. Pensez-vous que votre parent semble attendre de vous que vous vous occupiez de lui comme si vous étiez la seule personne capable de le prendre en charge ?   | <input type="text"/> |
| 15. Pensez-vous que compte tenu de vos autres frais que vous n'avez pas assez d'argent pour vous occuper de votre parent ?                                       | <input type="text"/> |

16. Pensez-vous que vous n'allez pas pouvoir vous occuper plus longtemps de votre parent ?
17. Sentez-vous avoir perdu la maîtrise de votre propre vie depuis la maladie de votre parent ?
18. Souhaitez-vous que quelqu'un d'autre puisse prendre en charge votre parent ?
19. Croyez-vous qu'il n'y a rien à faire pour votre parent ?
20. Croyez-vous que vous devriez faire plus pour votre parent ?
21. Pensez-vous que vous pourriez vous occuper mieux de votre parent ?
22. En somme, ressentez-vous une lourde charge en vous occupant de votre parent ?

L'échelle permet l'évaluation de la charge matérielle et affective pesant sur l'aidant principal du patient.

**Résultats :**

Score < 20 : "fardeau" léger

21 < score < 40 : "fardeau" léger à modéré

41 < score < 60 : "fardeau" modéré à sévère

61 < score < 88 : "fardeau" sévère

## ANNEXE 10 : MANUEL INVENTAIRE D'ANXIETE TRAIT – ETAT (FORME Y) DE SPIELBERGER

### Anxiété

18	Je prends les déceptions à cœur : je les oublie difficilement.	0				
19	Je suis une personne posée, solide, stable.	I				
20	Je deviens tendu(e) et agité(e) quand je réfléchis à mes soucis.	0				
	Totaux					

#### Calcul du total :

Pour les lignes indiquées par I, la réponse « non » est cotée 4, plutôt non = 3, plutôt oui = 2 et oui = 1.

Pour les lignes indiquées par 0, le « non » est coté 1, plutôt non = 2, plutôt oui = 3, oui = 4.

La note totale varie donc de 20 à 80.

#### Interprétation

En dessous de 35 : Votre niveau d'anxiété est minimal : vous êtes de nature sereine.

De 36 à 45 : Votre niveau d'anxiété est faible.

De 46 à 55 : Votre niveau d'anxiété est modéré, il pourra être utile de le prendre en charge afin de vivre de façon plus détendue. Le manuel *Relaxation et principes d'équilibre* associé au manuel *Confiance et apaisement* vous seront certainement utiles.

De 56 à 65 : Votre niveau d'anxiété est élevé, important, et l'aide complémentaire d'un professionnel se révélera très utile afin de vous aider à progresser ou à traverser ce mauvais passage.

Au-dessus de 66 : Votre niveau d'anxiété est très élevé. Nous vous conseillons de consulter rapidement votre médecin traitant afin de chercher avec lui la meilleure solution pour passer ce cap. Il vous proposera peut-être une aide médicamenteuse temporaire.

10	Je suis heureux(se).	I				
11	J'ai des pensées qui me perturbent.	0				
12	Je manque de confiance en moi.	0				
13	Je me sens sans inquiétude, en sécurité, en sûreté.	I				
14	Je prends facilement des décisions.	I				
15	Je me sens incompetent(e), pas à la hauteur.	0				
16	Je suis satisfait(e).	I				
17	Des idées sans importance trottant dans ma tête me dérangent.	0				

**ANNEXE 11 : ECHELLE DE L'ESTIME DE SOI DE ROSENBERG**

Pour chacune des caractéristiques ou descriptions suivantes, indiquez à quel point chacune est vraie pour vous en encerclant le chiffre approprié.

<b>Tout à fait en désaccord</b>	<b>Plutôt en désaccord</b>	<b>Plutôt en accord</b>	<b>Tout à fait en accord</b>
1	2	3	4
1. Je pense que je suis une personne de valeur, au moins égale à n'importe qui d'autre			1-2-3-4
2. Je pense que je possède un certain nombre de belles qualités.			1-2-3-4
3. Tout bien considéré, je suis porté à me considérer comme un raté			1-2-3-4
4. Je suis capable de faire les choses aussi bien que la majorité des gens			1-2-3-4
5. Je sens peu de raisons d'être fier de moi.			1-2-3-4
6. J'ai une attitude positive vis-à-vis moi-même.			1-2-3-4
7. Dans l'ensemble, je suis satisfait de moi.			1-2-3-4
8. J'aimerais avoir plus de respect pour moi-même			1-2-3-4
9. Parfois je me sens vraiment inutile.			1-2-3-4
10. Il m'arrive de penser que je suis un bon à rien.			1-2-3-4

#### Comment évaluer votre estime de soi ?

Pour ce faire, il vous suffit d'additionner vos scores aux questions **1, 2, 4, 6 et 7**.

Pour les questions **3, 5, 8, 9 et 10**, la cotation est inversée, c'est-à-dire qu'il faut compter 4 si vous entourez le chiffre 1, 3 si vous entourez le 2, 2 si vous entourez le 3 et 1 si vous entourez le 4.

**Faites le total de vos points. Vous obtenez alors un score entre 10 et 40.**

L'interprétation des résultats est identique pour un homme ou une femme.

Si vous obtenez un **score inférieur à 25**, votre estime de soi est très faible. Un travail dans ce domaine semble souhaitable.

Si vous obtenez un **score entre 25 et 31**, votre estime de soi est faible. Un travail dans ce domaine serait bénéfique.

Si vous obtenez un **score entre 31 et 34**, votre estime de soi est dans la moyenne.

Si vous obtenez un **score compris entre 34 et 39**, votre estime de soi est forte.

Si vous obtenez un **score supérieur à 39**, votre estime de soi est très forte et vous avez tendance à être fortement affirmé.

## **ANNEXE 12 : ECHELLE D'AUTONOMIE DE KATZ POUR LES ACTIVITES DE BASE DE LA VIE QUOTIDIENNE**

**Echelle d'autonomie de Katz pour les activités de base de la vie quotidienne**  
ADL (activities of daily living)

Activité	Description	Score
Hygiène corporelle	Autonome	<input checked="" type="radio"/>
	Aide partielle pour une partie du corps	<input type="radio"/>
	Aide pour plusieurs parties du corps ou toilette impossible	<input type="radio"/>
Habillage	Autonome pour le choix et l'habillage	<input checked="" type="radio"/>
	S'habille mais besoin d'aide pour se chausser	<input type="radio"/>
	Besoin d'aide pour choisir ses vêtements, pour s'habiller ou reste partiellement ou complètement déshabillé	<input type="radio"/>
Aller aux toilettes	Autonome	<input checked="" type="radio"/>
	Doit être accompagné, besoin d'aide	<input type="radio"/>
	Ne va pas aux wc, n'utilise pas le bassin, l'urinoir	<input type="radio"/>
Locomotion	Autonome	<input checked="" type="radio"/>
	Besoin d'aide	<input type="radio"/>
	Grabataire	<input type="radio"/>
Continence	Continent	<input checked="" type="radio"/>
	Incontinence occasionnelle	<input type="radio"/>
	Incontinence permanente	<input type="radio"/>
Repas	Autonome	<input checked="" type="radio"/>
	Aide pour couper la viande ou peler les fruits	<input type="radio"/>
	Aide complète ou alimentation artificielle	<input type="radio"/>
<b>TOTAL</b>		<b>0</b>

**RESULTATS:**

Cette échelle validée nécessite 3 évaluations étalées dans le temps.

Un score > 6 signe une dépendance.

Utile pour juger de l'état d'autonomie fonctionnelle du patient et décider des aides adéquates (repas à domicile, aide-ménagère, auxiliaire de vie, protection juridique)

A signaler qu'il existe plusieurs échelles ADL type Katz, selon les articles, avec des différences sur les points attribués ou les items.

**BIBLIOGRAPHIE**

- Allain P, Ledru J, Granger C, Annweiler C, Chauviré V, Etcharry-Bouyx F, et al. P3-21 Fonctions exécutives et maladie d'Alzheimer : Intérêt du «Tinker Toy Test» pour prédire l'autonomie. 2009 Oct; 165(10): 77.
- Alpérovitch A, Amouyel P, Dartigues J-F, Ducimetière P, Mazoyer B, Ritchie K, et al. Epidemiological studies on aging in France: from the PAQUID study to the Three-City study. *C. R. Biol.* 2002 Jun; 325(6): 665–672.
- Amieva H. Predictive signs of Alzheimer's disease. *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Française Médecine Interne.* 2011 Jun; 32 Suppl 1: S12–13.
- Amieva H. ETNA3, a clinical randomized study assessing three cognitive-oriented therapies in dementia: Rationale and general design. 2013 Oct; 169(10): 752–756.
- Amieva H, Carcaillon L, Rouze L, Alzit-Schuermans P, Millet X, Dartigues JF, Fabrigoule C. Cued and uncued memory tests: norms in elderly adults from the 3 Cities epidemiological study. *Rev. Neurol. (Paris).* 2007 Feb; 163(2): 205–221.
- Andreeva V, Dartinet-Chalmey V, Kloul A, Fromage B, Kadri N. « Snoezelen » ou les effets de la stimulation multisensorielle sur les troubles du comportement chez les personnes âgées démentes à un stade avancé. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2011 Feb; 11(61): 24–29.
- Andreoli V, Trecroci F, La Russa A, Cittadella R, Liguori M, Spadafora P, et al. Presenilin enhancer-2 gene: Identification of a novel promoter mutation in a patient with early-onset familial Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2011 Nov; 7(6): 574–578.
- Antoine V, Rigaud A-S. Alzheimer's disease: cardiovascular risk factors must be assessed. *Rev. Médecine Interne Fondée Par Société Natl. Française Médecine Interne.* 2006 Jan; 27(1): 21–31.
- Avet S. La prise en soins d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, au travers de situations spécifiques. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2008 Feb; 8(43): 17–26.
- Bacskai BJ, Kajdasz ST, Christie RH, Carter C, Games D, Seubert P, et al. Imaging of amyloid-beta deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy. *Nat. Med.* 2001 Mar; 7(3): 369–372.
- Baillon S, Van Diepen E, Prettyman R, Redman J, Rooke N, Campbell R. A comparison of the effects of Snoezelen and reminiscence therapy on the agitated behaviour of patients with dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2004 Nov; 19(11): 1047–1052.
- Bailly N, Pointereau S. Effets Snoezelen sur des personnes âgées démentes. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2011 Dec; 11(66): 268–273.
- Baker R, Bell S, Baker E, Gibson S, Holloway J, Pearce R, et al. A randomized controlled trial of the effects of multi-sensory stimulation (MSS) for people with dementia. *Br. J. Clin. Psychol. Br. Psychol. Soc.* 2001 Mar; 40(Pt 1): 81–96.
- Baker R, Hall JN. REHAB: A New Assessment Instrument for Chronic Psychiatric Patients. *Schizophr. Bull.* 1988; 14(1): 97–111.

- Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2006; (1): CD003476.
- Barbato C, Canu N, Zambrano N, Serafino A, Minopoli G, Ciotti MT, et al. Interaction of Tau with Fe65 links tau to APP. *Neurobiol. Dis.* 2005 Mar; 18(2): 399–408.
- Barnes LL, Wilson RS, Bienias JL, Schneider JA, Evans DA, Bennett DA. Sex differences in the clinical manifestations of Alzheimer disease pathology. *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005 Jun; 62(6): 685–691.
- Barré L, Gourand F, Levacher V, Marsais F. Maladie d'Alzheimer : inhibiteur de l'acétylcholinestérase, nouveau concept de médicament, apport de l'imagerie TEP. *Médecine Nucl.* 2007 Sep; 31(9): 490–492.
- Le Bars D. MPPF et imagerie des récepteurs 5-HT1A de la sérotonine. *Médecine Nucl.* 2007 Sep; 31(9): 493–497.
- Baumgarten M, Becker R, Gauthier S. Validity and reliability of the dementia behavior disturbance scale. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1990 Mar; 38(3): 221–226.
- Bélicard-Pernot C, Manckoundia P, Ponavoy E, Rouaud O, Pfitzenmeyer P. Utilisation des antidépresseurs chez les sujets âgés déments : données actuelles. *Rev. Médecine Interne.* 2009 Nov; 30(11): 947–954.
- Bennett DA, Schneider JA, Bienias JL, Evans DA, Wilson RS. Mild cognitive impairment is related to Alzheimer disease pathology and cerebral infarctions. *Neurology.* 2005 Mar 8; 64(5): 834–41.
- Berbigier Eschauzier L. *Snoezelen, la maladie d'Alzheimer & la communication dynamique non directive: le sens de soi.* Ris Orangis, France: Pétrarque; 2012.
- Bianchi A-J, Guépet-Sordet H, Manckoundia P. Modifications de l'olfaction au cours du vieillissement et de certaines pathologies neurodégénératives : mise au point. *Rev. Médecine Interne.* 2015 Jan; 36(1): 31–37.
- Blais MR, Vallerand RJ, Pelletier LG, Brière NM. L'échelle de satisfaction de vie: Validation canadienne-française du "Satisfaction with Life Scale." The satisfaction scale: Canadian-French validation of the Satisfaction with Life Scale.. *Can. J. Behav. Sci. Can. Sci. Comport.* 1989; 21(2): 210–223.
- Blanc F. Facteurs de risque et facteurs protecteurs environnementaux de la maladie d'Alzheimer et de la maladie à corps de Lewy. *Rev. Neurol. (Paris).* 2014 Apr; 170, Supplement 1: A236–237.
- Blennow K, Hampel H. CSF markers for incipient Alzheimer's disease. *Lancet Neurol.* 2003 Oct; 2(10): 605–613.
- Bodick NC, Offen WW, Levey AI, Cutler NR, Gauthier SG, Satlin A, et al. Effects of xanomeline, a selective muscarinic receptor agonist, on cognitive function and behavioral symptoms in Alzheimer disease. *Arch. Neurol.* 1997 Apr; 54(4): 465–473.
- Bonœur-Martel M-P, Monteil J, Maubon A. Imagerie de la maladie d'Alzheimer : IRM et imagerie fonctionnelle. *Morphologie.* 2007 Dec; 91(295): 202–206.
- Bonnamy-Ballu G, Rousseau T. Intérêts et limites d'un travail autobiographique dans le cadre d'une prise en charge individuelle en orthophonie de patients atteints de démence de type Alzheimer: étude de quatre cas aux stades modéré, modérément sévère et sévère de la maladie. France; 2011.
- Botosoa EP, Zhu M, Marbeuf-Gueye C, Triba MN, Dutheil F, Duyckäerts C, et al. NMR metabolomic of

frontal cortex extracts: First study comparing two neurodegenerative diseases, Alzheimer disease and amyotrophic lateral sclerosis. *IRBM*. 2012 Dec; 33(5–6): 281–286.

Boudin B, Buffavand C, Dupré L, Gandit M. Regards pluridisciplinaires sur la maladie d'Alzheimer: connaître et comprendre pour agir. Gucher C, Mollier A, editors. Paris, France: l'Harmattan; 2013.

Bottino C.M, Carvalho I.A, Alvarez A.M, Avila R, Zukauskas P.R, Bustamante S.E. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. *Clin Rehabil*. 2005 Dec; 19(8): 861-869

Brugnolo A, Nobili F, Barbieri MP, Dessi B, Ferro A, Girtler N, et al. The factorial structure of the mini mental state examination (MMSE) in Alzheimer's disease. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2009 Aug; 49(1): 180–185.

Buée L, Delacourte A. La maladie d'Alzheimer : une tauopathie parmi d'autres ? médecine/sciences. 2002 Jun; 18(6-7): 727–736.

Checler F, Buée L. Fundamental data on the pathologies amyloid and Tau in Alzheimer's disease: which therapeutic perspectives?. *Ann. Pharm. Fr*. 2009 Mar; 67(2): 136–153.

Chertkow H, Nasreddine Z, Joannette Y, Drolet V, Kirk J, Massoud F, et al. Mild cognitive impairment and cognitive impairment, no dementia: Part A, concept and diagnosis. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc*. 2007 Oct; 3(4): 266–282.

Chidiac N, Dubois A-M. Ateliers d'écriture thérapeutiques. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2010.

Chung JC, Lai CK, Chung PM, French HP. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2002; (4): CD003152.

Cipriani G, Bianchetti A, Trabucchi M. Outcomes of a computer-based cognitive rehabilitation program on Alzheimer's disease patients compared with those on patients affected by mild cognitive impairment. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2006 Dec; 43(3): 327–335.

Cirrito J.R, Yamada K.A, Fin M.B, Sloviter R.S, Bales K.R, May P.C. Synaptic activity regulates interstitial fluid amyloid- $\beta$  levels in vivo. *Neuro*. 2005 Dec 22; 48: 913-922

Clare L, Wilson BA, Carter G, Roth I, Hodges JR. Relearning face-name associations in early Alzheimer's disease. *Neuropsychology*. 2002 Oct; 16(4): 538–547.

Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, Orrell M, Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2003; (4): CD003260.

Clément S, Tonini A, Khatir F, Schiaratura L. P3-33 Effet spécifique de la musique dans la prise en charges de patients Alzheimer. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2009 Oct; 165(10): 83.

Cohen-Mansfield J, Lipson S, Patel D, Tomsco-Nay P, Alvarez C, Wilks G, et al. Wisdom from the front lines: clinicians' descriptions of treating agitation in the nursing home, a pilot study. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2005 Aug; 6(4): 257–264.

- Coleman RE. Positron Emission Tomography Diagnosis of Alzheimer's Disease. *PET Clin.* 2007 Jan; 2(1): 25–34.
- Collette F, Van der Linden M, Juillerat A-C, Meulemans T. A cognitive neuropsychological approach to Alzheimer's disease. 2003 [Internet]. [cited 2015 Sept 15]; Available from: <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/17181>
- Congrès international d'art-thérapie, École d'art-thérapie de Tours. Profession art-thérapeute: actes du congrès international d'art-thérapie. Forestier R, editor. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson; 2010.
- Contestabile A. The history of the cholinergic hypothesis. *Behav. Brain Res.* 2011 Aug 10; 221(2): 334–340.
- Corbel L. Intérêt de la lumbinothérapie dans la maladie d'Alzheimer. Th D Pharm, Rennes 1; 2010.
- Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993 Aug 13; 261(5123): 921–923.
- Cowl A, Gaugler J-E. Efficacy of Creative Arts Therapy in Treatment of Alzheimer's Disease and Dementia: A Systematic Literature Review. *Activities, Adaptation & Aging*, 38:4, 281-330
- Croisile B, Astier J-L, Beaumont C, Mollion H. Le Test des cinq mots dans les formes légères de maladie d'Alzheimer : comparaison du score total, du Score Total Pondéré, du Score d'apprentissage et du Score de mémoire dans trois classes d'âge (60 ans, 70 ans, 80 ans). *Rev. Neurol. (Paris)*. 2010 Aug; 166(8–9): 711–720.
- Croisile B, Auriacombe S, Etcharry-Bouyx F, Verdelletto M. Les nouvelles recommandations 2011 du National Institute on Aging et de l'Alzheimer's Association sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : stades précliniques, mild cognitive impairment et démence. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2012 Jun; 168(6–7): 471–482.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994 Dec; 44(12): 2308–2314.
- Dantoine T, Laubarie-Mouret C. Anticholinestérasiques : mode d'action pharmacologique. Département de gériatrie clinique, CHU de Limoges; 2007. [Internet]. 2007 [cited 2015 Sept 10]; Available from: <http://www.google.fr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&sqi=2&ved=0CCEQFjAAahUKEwjWmr3e5fnHAhUJfxoKHZlaCP8&url=http%3A%2F%2Fwww.sgoc.fr%2FSaintes%25202006%2FLAUBARIE.ppt&usg=AFQjCNEBjncVNwIkXo4D4xvvgg6Wp0XpxlA&sig2=rOXeMVtqTc361PvklNQMQQ&bvm=bv.102537793,d.d2s>
- Dartinet V, Martinaud O. La BREF, une batterie rapide d'évaluation frontale. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2005 Oct; 5(29): 43–46.
- Decombe R, Bentué-Ferrer D, Van Den Driessche J, Allain H. Pharmacologie de la synapse cholinergique centrale. *Rev. Médecine Interne.* 1988 May; 9(3): 314–320.

- Delaby S, Gatignol P. Intérêt d'une thérapie écosystémique chez des patients Alzheimer âgés (> 80 ans) sévères et modérés. France; 2010.
- Delaloye C, Ludwig C, Borella E, Chicherio C, de Ribaupierre A. L'Empan de lecture comme épreuve mesurant la capacité de mémoire de travail : normes basées sur une population francophone de 775 adultes jeunes et âgés. 2008 Jun; 58(2): 89–103.
- Demare L. Des ateliers d'écriture avec des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, une expérience de prise en charge individuelle: impact sur leur relation à l'écrit au quotidien. Ecole d'orthophonie, France: Université Henri-Poincaré; 2011.
- Demarquay G, Ryvlin P, Royet JP. Olfaction et pathologies neurologiques : revue de la littérature. /data/revues/00353787/01630002/155/ [Internet]. 2007 [cited 2015 Sept 10]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/105838>
- Demoures G, Strubel D, editors. Prise en soin du patient Alzheimer en institution. Paris, France: Acanthe; 2006.
- Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Dubois B, Kalafat M. Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. La presse médicale. 1999 juin 12; 28: 1141-1148.
- Deschamps R, Moulignier A. La mémoire et ses troubles. EMC - Neurol. 2005a Nov;2(4):505–25.
- Didic M, Felician O, Barbeau E-J, Ceccaldi M. Apport des biomarqueurs cognitifs dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Prat. Neurol. - FMC. 2013 Apr; 4(2): 53–58.
- Dietemann J-L. Neuro-imagerie diagnostique. Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier, Masson, DL 2012
- Dionet E, Fédérico D, Foyatier-Michel N, Dirson S, Cadet L, Thomas-Antérion C. Critères diagnostiques des troubles cognitifs légers dans une cohorte de 100 patients. Rev. Neurol. (Paris). 2009 Dec; 165(12): 1062–1070.
- Direction générale de l'action sociale. Cahier des charges relatif aux PASA et UHR pour une prise en charge adaptée en EHPAD et en USLD des personnes atteintes de la MA ou d'une maladie apparentée et présentant des troubles du comportement. 2007 [Internet]. [Cited 2015 sept 10] Available from : [http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cahierdeschargesPASA\\_et\\_UHR-2.pdf](http://www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cahierdeschargesPASA_et_UHR-2.pdf)
- Doody RS, Thomas RG, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, et al. Phase 3 trials of solanezumab for mild-to-moderate Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 2014 Jan 23; 370(4): 311–321.
- Dorenlot P. Non pharmacological interventions in dementia: a review and prospect. 2006 Juin; 4(2): 135–144.
- Dowling G.A, Grag C, Hubbard E.M, Luxenberg J.S. Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease. West J Nurs Res. 2007 Dec; 29(8): 961-975
- Dubois B. Actualités de la maladie d'Alzheimer. Ann. Pharm. Fr. 2009 Mar; 67(2): 116–126.
- Dubois B, Mandon-Michon A, Léger J-M, Mas J-L, Ménard J. Démences. Montrouge, France: Doin, DL 2015.

- Dubois B, Touchon J, Portet F, Ousset PJ, Vellas B, Michel B. "The 5 words": a simple and sensitive test for the diagnosis of Alzheimer's disease. *Presse Médicale Paris Fr.* 1983. 2002 Nov 9; 31(36): 1696–1699.
- Ducato M-G, Tabard F, Barbaroux É. Description du fonctionnement d'une unité Alzheimer en EHPAD. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2013 Aug; 13(76): 210–216.
- Duhamel A. Justification pharmacologique des principaux effets indésirables, des contre-indications et précautions d'emploi : Application pratique à quelques médicaments psychotropes. Th D Pharm, Nancy, 2008.
- Dunys J. Le Complexe Gamma-sécrétase et la Mort Cellulaire par Apoptose : Implication dans la Maladie d'Alzheimer [Internet] . [Cited 2015 Sept 19]. Available from: <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00316788/document>
- Dupont M-P, Pelix C, Toulza O, Trivalle C, Baud M, Jacus J-P. Intérêts et limites de la procédure de Grober et Buschke dans le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer et des démences mixtes. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2008 Apr; 8(44): 25–34.
- Duthey B. Background Paper 6.11 Alzheimer Disease and other Dementias. 2013 Février; [Internet]. [Cited 2015 Sept 10]. Available from: [http://www.who.int/medicines/areas/priority\\_medicines/BP6\\_11Alzheimer.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/priority_medicines/BP6_11Alzheimer.pdf)
- Duyckaerts C, Panchal M, Delatour B, Potier M-C. [Morphologic and molecular neuropathology of Alzheimer's disease]. *Ann. Pharm. Fr.* 2009 Mar; 67(2): 127–135.
- Duzan B, Fouassier P. Maladie d'Alzheimer et fin de vie : aspects évolutifs et stratégies thérapeutiques. *Médecine Préventive.* 2011 Oct; 10(5): 230–244.
- Edbauer D, Winkler E, Regula JT, Pesold B, Steiner H, Haass C. Reconstitution of gamma-secretase activity. *Nat. Cell Biol.* 2003 May; 5(5): 486–488.
- Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch. Neurol.* 2000 Jun; 57(6): 808–813.
- El Kadmiri N, Hamzi K, El Moutawakil B, Slassi I, Nadifi S. Les aspects génétiques de la maladie d'Alzheimer (Revue). *Pathol. Biol.* 2013 Dec; 61(6): 228–238.
- Engasser O. L'atelier d'écriture : une indication pour diminuer les troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer et maladies apparentées au stade évolué. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2014 Dec; 14(84): 354–360.
- Ergis A-M, Eusop-Roussel E. Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer. *Rev. Neurol. (Paris).* 2008 May; 164, Supplement 3: S96–101.
- Etienne V, Marin-Lamellet C, Laurent B. [Executive functioning in normal aging]. *Rev. Neurol. (Paris).* 2008 Dec; 164(12): 1010–1017.
- Evers A, Paul-Cavallier FJ. *Le grand livre de l'art-thérapie.* Paris, France: Eyrolles, DL 2012.
- Feil N. *La validation: méthode Feil.* Klerk-Rubin V de, editor. Rueil-Malmaison, France: Éditions Lamarre, impr. 2005.

- Feldman HH. Maladie d'Alzheimer au stade avancé : approche clinique. 2006 Février;8(3). [Internet]. [Cited 2015 Sept 10]. Available from: [http://www.stacomcommunications.com/customcomm/Back-issue\\_pages/AD\\_Review/adPDFs/2006/February2006f/Fevrier2006.pdf](http://www.stacomcommunications.com/customcomm/Back-issue_pages/AD_Review/adPDFs/2006/February2006f/Fevrier2006.pdf)
- Fetveit A, Skjerve A, Bjorvatn B. Bright light treatment improves sleep in institutionalised elderly -- an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003 Jun; 18(6): 520-526
- Forestier R. Tout savoir sur la musicothérapie: l'art-thérapie à dominante musicale. Lausanne, Suisse: Favre, impr. 2011.
- Fortin M-P, Krolak-Salmon P. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : vers un diagnostic plus précis et précoce. *Rev. Médecine Interne*. 2010 Dec; 31(12): 846–853.
- Institut national de la santé et de la recherche médicale. Centre d'expertise collective. Maladie d'Alzheimer: enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007 [Internet]. [Cited 2015 Sept 10]. Available from: <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/72>
- Freyheit S. La luminothérapie et ses principales applications. Th D Pharm, Nancy, 2009.
- Fujii M, Hatakeyama R, Fukuoka Y, Yamamoto T, Sasaki R, Moriya M, et al. Lavender aroma therapy for behavioral and psychological symptoms in dementia patients. *Geriatr. Gerontol. Int*. 2008 Jun 1; 8(2): 136–138.
- Gabelle A, Touchon J, Lehmann S. Les biomarqueurs du LCR et du plasma : utilisation diagnostique et pronostique dans la maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés. *Prat. Neurol. - FMC*. 2013 Apr; 4(2): 65–72.
- Galanaud D, Nicoli F, Confort-Gouny S, Le Fur Y, Ranjeva JP, Viola A, et al. Spectroscopie par résonance magnétique du proton. Quelles indications neurologiques en 2007 ? *Rev. Neurol. (Paris)*. 2007 Mar; 163(3): 287–303.
- Gallarda T, Lôo H. [Mémantine (Ebixa): a new therapeutic strategy for the treatment of moderate to severe forms of Alzheimer's disease]. *L'Encéphale*. 2004 Feb; 30(1): 69–79.
- Gallon C, Couteau C. Mise en place de soins par aromathérapie dans l'unité de soins palliatifs du CHU de Nantes ainsi que dans les foyers Saint Joseph des Touches. France; 2014.
- García-Alberca JM. Cognitive intervention therapy as treatment for behaviour disorders in Alzheimer disease: evidence on efficacy and neurobiological correlations. *Neurol. Barc. Spain*. 2015 Jan; 30(1): 8–15.
- Gardette V, Coley N, Andrieu S. Les traitements non pharmacologiques : une approche différente de la MA. 2010 Oct; 13(3): 13.
- Gelinas I, Gauthier L, McIntyre M, Gauthier S. Development of a Functional Measure for Persons With Alzheimer's Disease: The Disability Assessment for Dementia. *Am. J. Occup. Ther*. 1999 Sep 1; 53(5): 471–481.
- Gilles C, Ertlé S, Macher JP. Les modèles pharmacologiques dans la recherche sur la maladie d'Alzheimer. *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr*. 2001 Feb; 159(1): 54–62.
- Gineste Y, Marescotti R. Intérêt de la philosophie de l'humanité dans la prise en charge de la maladie

- d'Alzheimer. *Fondation Nationale de G erontologie*. 2010 Sept-Oct; 15(85): 26-27
- Gioia GA, Isquith PK, Guy SC, Kenworthy L. TEST REVIEW Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychol*. 2000 Sep 1; 6(3): 235–238.
- Giordano M, Dominguez L.J, Vitrano T, Curatolo M, Ferlisi A, Di prima A. Combination of intensive cognitive rehabilitation and donezepil therapy in Alzheimer's disease (AD). *Arch Gerontol Geriatr*. 2010 Nov-Dec; 51(3): 245-249.
- Gnos V. Qu'est-ce qu'un Art Th erapeute ? *Kin sith erapie Rev*. 2007 Apr; 7(64): 49.
- Goard M, Dan Y. Basal forebrain activation enhances cortical coding of natural scenes. *Nat. Neurosci*. 2009 Nov; 12(11): 1444–1449.
- Goodglass H, Kaplan E. Boston diagnostic aphasia examination booklet. 1983.
- Govaerts L, Schoenen J, Bouhy D. [Pathogenesis of Alzheimer's disease: molecular and cellular mechanisms]. *Rev. Médicale Li ge*. 2007 Apr; 62(4): 209–216.
- Granier F. Art-th erapie. *Ann. M d.-Psychol. Rev. Psychiatr*. 2011 Dec; 169(10): 680–684.
- Greenne J.G, Smith R, Gardiner M, Timbury G.C. Measuring behavioural disturbance of elderly demented patients in the community and its effects on relatives: a factor analytic study. *Age Ageing*. 1982 May; 11(2): 121-126.
- Grosman M, Picot A. Facteurs environnementaux impliqués dans la maladie d'Alzheimer. Le mercure dentaire, probable déterminant majeur. *Médecine Longévité*. 2009 Sep; 1(1): 12–21.
- Guétin S, Charras K, Berard A, Arbus C, Berthelon P, Blanc F, et al. Etat des lieux de l'utilisation de la Musicoth erapie dans la Maladie d'Alzheimer : Rapport d'un groupe d'experts français. France: Fondation Médéric Alzheimer; 2014 Juin p. 20. Report No.: N 7.
- Guétin S, Gini s P, Picot M-C, Brun L, Chanques G, Jaber S, et al.  valuation et standardisation d'une nouvelle technique de musicoth erapie dans la prise en charge de la douleur : le montage en « U ». *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait*. 2010 Oct; 11(5): 213–218.
- Guétin S, Portet F, Picot MC, Pommi  C, Messaoudi M, Djabelkir L, et al. O4-3 Intérêt de la musicoth erapie sur l'anxiété et la dépression chez des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer au stade léger   modéré : Etude contrôlée, randomisée. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2009 Oct; 165(10, Supplement 1): 50.
- Guyant-Maréchal L, Champion D, Hannequin D. [Alzheimer disease: autosomal dominant forms]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2009 Mar; 165(3): 223–231.
- Guyet G, Dauvillier E. Une pratique d'art-th erapie   dominante théâtrale en institution gériatrique, auprès de personnes âgées dépendantes.  cole d'art-th erapie de Tours, editor. France; 2007.
- Haicault de la Regontais G.  valuation de l'autonomie et prévention des symptômes psychocomportementaux en vol. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*. 2009 Jun; 9(51): 134–137.
- Hamon M, Gozlan H. Les récepteurs centraux de la sérotonine. *M/S*. 1993 Jan; 9(1): 21–30.
- Hampel H. Maladie d'Alzheimer: un marqueur génétique identifié [Internet]. *Inst. Cerveau Moelle Epini re*. 2015 [cited 2015 Sept 10]. Available from: <http://icm-institute.org/fr/actualite/maladie-dalzheimer-un>

marqueur-genetique-identifie/

Han L, Cole M, Bellavance F, McCusker J, Primeau F. Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mental state examination: a meta-analysis. *Int. Psychogeriatr. IPA.* 2000 Jun; 12(2): 231–247.

HAS. Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. *Rev. Neurol. (Paris).* 2008 Aug; 164(8–9): 754–774.

HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. 2009 Mai.

HAS. ARICEPT (donépézil), EXELON(rivastigmine),REMINYL (galantamine), EBIXA (mémantine), médicaments du traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer [Internet]. [Cited 2015 Sept 10] 2011 Oct. Available from: [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr).

Hattori H, Hattori C, Hokao C, Mizushima K, Mase T. Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontolo Int.* 2011 Jun; 11: 431-437

Heckwolf JI, Bergland MC, Mouratidis M. Coordinating principles of art therapy and DBT. *Arts Psychother.* 2014 Sep; 41(4): 329–335.

Held C, Ermini-Fünfschilling D, Reist A. Maladie d'Alzheimer: accueillir la démence. Chêne-Bourg (Suisse), Suisse: Ed. Médecine & hygiène; 2010.

Helmstaedter C, Durwen HF. VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest: Ein praktikables und differenziertes Instrumentarium zur Prüfung der verbalen Gedächtnisleistungen. *Schweiz. Arch. Für Neurol. Psychiatr.* 1990; 141(1): 21–30.

Héran F, Lafitte F, Dormont D, Piérot L. *IRM pratique en neuroradiologie.* Issy-les-Moulineaux, France: Elsevier Masson, DL 2013.

Hof C. *L'art-thérapeute en gérontologie.* Revigny-sur-Ornain (55800), France: DOC éditions; 2011.

Holmes C, Ballard C, Lehmann D, David Smith A, Beaumont H, Day IN, et al. Rate of progression of cognitive decline in Alzheimer's disease: effect of butyrylcholinesterase K gene variation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005 May; 76(5): 640–643.

Hsu W-Y, Ku Y, Gazzaley A. Effects of noninvasive brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurobiol. Aging.* 2015 Août; 36(8): 2348–2359.

Hugonot-Diener L, Barbeau E, Michel BF, editors. GRÉMOIRE: tests et échelles de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. Marseille, France: Solal; 2008.

Hugonot-Diener L, Martin M-L. Qu'est-ce qu'un accueil de jour thérapeutique Alzheimer ? *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2012 Dec; 12(72): 253–256.

Imtiaz B, Tolppanen A-M, Kivipelto M, Soininen H. Future directions in Alzheimer's disease from risk factors to prevention. *Biochem. Pharmacol.* 2014 Apr 15; 88(4): 661–670.

Institut de Formation en Psychomotricité de Toulouse, Association Toulousaine des étudiants en

Psychomotricité. 14<sup>ème</sup> journée Toulousaine de Psychomotricité. Faculté de médecine Toulouse-Rangueil, 133 route de Narbonne, Toulouse; 2012. [Internet]. [Cited 2015 Sept 20]. Available from: <http://www.psychomot.ups-tlse.fr/jtp14.pdf>

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale. Maladie d'Alzheimer - Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux [Internet]. [cited 2015 Sept 19]. Available from: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/rapports-publics/074000716/index.shtml>

Jacobs DM, Sano M, Dooneief G, Marder K, Bell KL, Stern Y. Neuropsychological detection and characterization of preclinical Alzheimer's disease. *Neurology*. 1995 May; 45(5): 957–962.

Jacus J-P, Hamon-Vilcot B, Basset-Berges M-F, Campistron E, Malick C, Baud M. [Five-word test: insufficiently sensitive but very specific for organic memory disorders]. *Presse Médicale Paris Fr*. 1983. 2006 Jun; 35(6 Pt 1): 948–954.

Janus C, Pearson J, McLaurin J, Mathews PM, Jiang Y, Schmidt SD, et al. A beta peptide immunization reduces behavioural impairment and plaques in a model of Alzheimer's disease. *Nature*. 2000 Dec 21; 408(6815): 979–982.

Jones GMM, Miesen BML. *Care-Giving in Dementia: Volume 1: Research and Applications*. Routledge; 2014.

de Jonghe JF, Kat MG, de Reus R. [Validity of the Behavior Observation Scale for Intramural Psychogeriatrics: a comparison with the BOP (Evaluation Scale Elderly Patients) and NOSIE-30 in a psychogeriatric assessment clinic for the elderly]. *Tijdschr. Gerontol. Geriatr*. 1994 Jun; 25(3):110–116.

Jung CG, Jacobi J, Henderson JL, von Franz ML, Jaffé A. *L'homme et ses symboles*. Robert Lafont. 1964.

Kaffashian S, Dugravot A, Brunner EJ, Sabia S, Ankri J, Kivimäki M, et al. Midlife stroke risk and cognitive decline: a 10-year follow-up of the Whitehall II cohort study. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc*. 2013 Sep; 9(5): 572–579.

Kang J, Lemaire H-G, Unterbeck A, Salbaum JM, Masters CL, Grzeschik K-H, et al. The precursor of Alzheimer's disease amyloid A4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature*. 1987 Feb 19; 325(6106): 733–736.

Karch CM, Goate AM. Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis. *Biol. Psychiatry*. 2015 Jan 1; 77(1): 43–51.

Katzman R, Terry R, DeTeresa R, Brown T, Davies P, Fuld P, et al. Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. *Ann. Neurol*. 1988 Feb; 23(2): 138–144.

Khachaturian Z.S. Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Arch Neurol*. 1985 Nov; 42(11): 1097-1105

Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol*. 2004 Mar; 55(3): 306–319.

Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001 Jan 9; 56(1): 42–48.

- Koskas P, Belqadi S, Mazouzi S, Daraux J, Drunat O. [Behavioral and psychological symptoms of dementia in a pilot psychogeriatric unit: management and outcomes]. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2011 Mar; 167(3): 254–259.
- Lambert J, Descat C, Eustache F. Les troubles des processus centraux et périphériques de l'écriture dans la maladie d'Alzheimer. *Rev. Neuropsychol.* 2010; 2(1): 70.
- Landreville P, Casault L, Julien E, Dicaire L, Verreault R, Lévesque L. Structure factorielle de l'Inventaire d'agitation de Cohen-Mansfield. *Rev. Eur. Psychol. Appliquée/European Rev. Appl. Psychol.* 2007 Sep; 57(3): 167–174.
- Lardry J-M, Haberkorn V. L'aromathérapie et les huiles essentielles. *Kinésithérapie Rev.* 2007 Jan; 7(61): 14–17.
- Laurin P. Intervention artistique dans un service de gérontologie [Internet]. 2004 [cited 2015 Sept 10]. Available from: <http://www.em-consulte.com/article/83799/intervention-artistique-dans-un-service-de-geronto>
- Lechowski L, Forette B, Teillet L. Démarche diagnostique devant un syndrome démentiel. *Rev. Médecine Interne.* 2004 May; 25(5): 363–375.
- Lecourt É. Découvrir la musicothérapie. Paris, France: Eyrolles; 2005.
- Lecourt É. La musicothérapie. Paris, France: Eyrolles, DL 2010.
- Lecourt E. Les thérapies médiatisées, médiations artistiques. *Musicothérapie. Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* 2011 Dec; 169(10): 685–689.
- Lecrubier A, Hugues S. Diabète et pré-diabète accélèrent le vieillissement cérébral de 5 ans [Internet]. *Medscape Fr.* 2014 [cited 2015 Sept 19]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/3601163>
- Lehéricy S, Delmaire C, Galanaud D, Dormont D. Neuro-imagerie des démences. *Presse Médicale.* 2007 Oct; 36(10, Part 2): 1453–1463.
- Lehnhart G, Penin F. Evaluation des effets de la stimulation sensorielle par la méthode Snoezelen auprès des personnes âgées atteintes de démence. France; 2001.
- Lesniewska HK, Drera H, Samuel-Lajeunesse B. Alzheimer: thérapie comportementale et art-thérapie en institution. Paris, France; 2003.
- Leuba G, Schenk F, Büla C. Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer: vulnérabilité et plasticité. Bruxelles, Belgique: De Boeck, DL 2011.
- Levy-Lahad E, Wasco W, Poorkaj P, Romano DM, Oshima J, Pettingell WH, et al. Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science.* 1995 Aug 18; 269(5226): 973–977.
- Levy R. Aging-associated cognitive decline. Working Party of the International Psychogeriatric Association in collaboration with the World Health Organization. *Int. Psychogeriatr. IPA.* 1994; 6(1): 63–68.
- Livingston G, Johnston K, Katona C, Paton J, Lyketsos CG, Old Age Task Force of the World Federation of Biological Psychiatry. Systematic review of psychological approaches to the management of neuropsychiatric symptoms of dementia. *Am. J. Psychiatry.* 2005 Nov; 162(11): 1996–2021.

- Livingston G, Walker AE, Katona CLE, Cooper C. Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2007 Jan; 78(1): 25–29.
- Llobregat Y, Sarazin M, Koskas P. Théâtre et dramathérapie dans la maladie d'Alzheimer légère. *Datarevues00353787016112-C21382* [Internet]. 2008 Jan 3 [cited 2015 Aug 28]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/105420>
- Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L. Quality of life in Alzheimer's disease: Patient and caregiver reports. *J. Ment. Health Aging*. 1999; 5(1): 21–32.
- López-Arrieta JM, Schneider L. Metrifonate for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2006;(2):CD003155.
- Lord TR, Garner JE. Effects of music on Alzheimer patients. *Percept. Mot. Skills*. 1993 Apr; 76(2): 451–455.
- Maassen V, Baltide M claire. L'espace SNOEZELLEN [Internet]. [Cited 2015 Sept 10] décembre, 2011. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/l-espace-snoezelen-44.html>
- Maire S, Lang P-O, Kaltenbach G, Vogel T. Les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer : analyse descriptive des modalités de prescription en EHPAD. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*. 2013 Dec; 13(78): 355–364.
- Marsais F, Bohn P, Levacher V, Le Fur N. New heterocyclic compounds, their preparation and their use as medicaments, in particular as anti-alzheimer agents [Internet]. [cited 2015 Sep 11]. Available from: <http://www.google.com/patents/WO2006103120A2>
- Mecocci P, Bladström A, Stender K. Effects of memantine on cognition in patients with moderate to severe Alzheimer's disease: post-hoc analyses of ADAS-cog and SIB total and single-item scores from six randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2009 May; 24(5): 532–538.
- McKhann G.M, Knopman D.S, Chertkow H, Hyman B.T, Kawas C.H, Mayeux R. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011 May; 7(3): 263-269
- Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PloS One*. 2012; 7(6): e38268.
- Meyer P, Vazart A, Université François Rabelais (Tours), UFR de médecine, Ecole d'art-thérapie de Tours. Un atelier d'art-thérapie à dominante théâtrale auprès de personnes âgées en maison de retraite. [[S.I.]]: [s.n.]; 2005.
- Michel G, Ancolio C, Michel BF. Maladie d'Alzheimer - Traitements médicamenteux. Centre national hospitalier d'information sur le médicament. 2005 Juillet [cited 2015 Sept 18]; Available from: <https://www.yumpu.com/fr/document/view/34171600/maladie-dalzheimer-cnhim>
- Mielke MM, Vemuri P, Rocca WA. Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender

- differences. *Clin. Epidemiol.* 2014 Jan 8; 6: 37–48.
- Montessori M. *The Montessori method: the origins of an educational innovation : including an abridged and annotated edition of Maria Montessori's The Montessori method.* Gutek GL, editor. Lanham, Md., Pays multiples; 2004.
- Morgen K, Ramirez A, Frölich L, Tost H, Plichta MM, Kölsch H, et al. Genetic interaction of PICALM and APOE is associated with brain atrophy and cognitive impairment in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 2014 Oct; 10(5 Suppl): S269–276.
- Morris JC. Clinical Dementia Rating: A Reliable and Valid Diagnostic and Staging Measure for Dementia of the Alzheimer Type. *Int. Psychogeriatr.* 1997 Dec; 9(Supplement S1): 173–176.
- Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Scherr PA, Tangney CC, Hebert LE, et al. Dietary niacin and the risk of incident Alzheimer's disease and of cognitive decline. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2004 Aug; 75(8): 1093–1099.
- Mota SI, Ferreira IL, Rego AC. Dysfunctional synapse in Alzheimer's disease - A focus on NMDA receptors. *Neuropharmacology.* 2014 Jan; 76 Pt A: 16–26.
- Mounier A. *Analyses post-génomiques : étude de l'implication d'IL-33 et de BIN1 dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer.* [Lille, France]: Université de droit et de la santé Lille 2; 2014.
- Mueller SG, Schuff N, Raptentsetsang S, Elman J, Weiner MW. Selective effect of Apo e4 on CA3 and dentate in normal aging and Alzheimer's disease using high resolution MRI at 4 T. *NeuroImage.* 2008 Aug 1; 42(1): 42–48.
- Muller C, Gillet M. *Maladie d'Alzheimer : stratégies de communications et d'interventions. Une approche sans mots.* *Kinésithérapie Rev.* 2015 Mar; 15(159): 65–69.
- Neal M, Barton Wright P. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (3): CD001394.
- Ogay S, Ploton L, Menuhin Y. *Alzheimer: communiquer grâce à la musicothérapie.* Paris, France; 1996.
- Olazarán J, Muñoz R, Reisberg B, Peña-Casanova J, del Ser T, Cruz-Jentoft AJ, et al. Benefits of cognitive-motor intervention in MCI and mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology.* 2004 Dec 28; 63(12): 2348–2353.
- Orain S. Le snoezelen. *Gérontologie Société.* 2008; 126(3): 157.
- Orrell M, Spector A, Thorgrimsen L, Woods B. A pilot study examining the effectiveness of maintenance Cognitive Stimulation Therapy (MCST) for people with dementia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2005 May; 20(5): 446–451.
- Orta-Salazar E, Cuellar-Lemus CA, Díaz-Cintra S, Feria-Velasco AI. Cholinergic markers in the cortex and hippocampus of some animal species and their correlation to Alzheimer's disease. *Neurol. Barc. Spain.* 2013 Feb 22;
- Parikh V, Kozak R, Martinez V, Sarter M. Prefrontal acetylcholine release controls cue detection on multiple timescales. *Neuron.* 2007 Oct 4; 56(1): 141–154.

- Pasquier F. Diagnostic étiologique d'un syndrome démentiel. 2006. [Internet].[Cited 2015 September 20]. Available from: <http://www.alzheimer-adna.com/Clinic/DiagnosticDemences.html>
- Pérès K, Chrysostome V, Fabrigoule C, Orgogozo JM, Dartigues JF, Barberger-Gateau P. Restriction in complex activities of daily living in MCI: impact on outcome. *Neurology*. 2006 Aug 8; 67(3): 461–466.
- Petersen RC. Clinical practice. Mild cognitive impairment. *N. Engl. J. Med.* 2011 Jun 9; 364(23): 2227–2234.
- Pierron C. Les huiles essentielles et leurs expérimentations dans les services hospitaliers de France : exemples d'applications en gériatrie-gérontologie et soins palliatifs. Th D Pharm, Nancy, 2014.
- Pinheiro D. Anticonvulsant mood stabilizers in the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD). *Encephale*. 2008 Sep; 34(4) : 409-515
- Prashar A, Locke IC, Evans CS. Cytotoxicity of lavender oil and its major components to human skin cells. *Cell Prolif.* 2004 Jun 1; 37(3): 221–229.
- Proult M, Sautou-Miranda V, Montagner A, Bagel-Boithias S, Chopineau J. Épidémiologie, diagnostic et traitement de la maladie d'Alzheimer. *Actual. Pharm.* 2009 Jan; 48(481): 10–12.
- Puech C, Mangin d'Ouince V, Hallet Lezy A-M. Unité cognitivo-comportementale (UCC) de Corentin-Celton : évaluation à un an. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie*. 2014 Oct;14(83):252–254.
- Puzzo D, Privitera L, Fa' M, Staniszewski A, Hashimoto G, Aziz F, et al. Endogenous amyloid- $\beta$  is necessary for hippocampal synaptic plasticity and memory. *Ann. Neurol.* 2011 May; 69(5): 819–830.
- Quach L. La musicothérapie dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Picardie; 2013.
- Quaderi A, Gori R, Rey A. Approche non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer. Bruxelles, Belgique: De Boeck, DL 2013.
- Ramirez-Bermudez J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of a medical concept. *Arch. Med. Res.* 2012 Nov; 43(8): 595–599.
- Ramos-Brieva JA, Cordero-Villafila A. A new validation of the Hamilton Rating Scale for depression. *J. Psychiatr. Res.* 1988 Jan 1; 22(1): 21–28.
- Reinvang I, Espeseth T, Westlye LT. APOE-related biomarker profiles in non-pathological aging and early phases of Alzheimer's disease. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2013 Sep; 37(8): 1322–1335.
- Reisberg B, Doody R, Stoffler A, Schmitt F, Ferris S, Mobius HJ. Memantine Study Group. Memantine in Moderate-to-severe. *N Engl J Med.* 2003; 348: 1333-1341
- Reiser G, Binmöller FJ, Koch R. Memantine (1-amino-3,5-dimethyladamantane) blocks the serotonin-induced depolarization response in a neuronal cell line. *Brain Res.* 1988 Mar 8; 443(1-2): 338-344
- Reitan RM. Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept. Mot. Skills.* 1958 Dec 1; 8(3): 271–276.
- Reitz C, Brayne C, Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. *Nat. Rev. Neurol.* 2011 Mar; 7(3): 137–152.

- Reuben DB, Siu AL. An objective measure of physical function of elderly outpatients. The Physical Performance Test. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1990 Oct; 38(10): 1105–1112.
- Riemersma-van der Lek R.F, Swaab D.F, Twisk J, Hol E.M, Hoogendijk W, Van Someren E. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2008 Jun 11; 299(22): 2642-2655
- Ringman JM, Goate A, Masters CL, Cairns NJ, Danek A, Graff-Radford N, et al. Genetic heterogeneity in Alzheimer disease and implications for treatment strategies. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2014 Nov; 14(11): 499.
- Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry.* 2004 Aug; 12(4): 358–369.
- Robert A, Vergnault L, Rousseau T. Efficacité de la thérapie écosystémique sur les troubles du comportement dans la maladie d'Alzheimer. France; 2012.
- Robic M-M. Approche de la thérapie cognitivocomportementale des patients psychogériatriques selon un modèle orthophonique : création d'un calendrier musical et visuel. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2009 Aug; 9(52): 211–216.
- Roger S, Piou O, France. Ministère des affaires sociales et de la santé . Sous-direction de l'autonomie des personnes handicapées et des personnes âgées. Accompagnement et cadre de vie en établissement des personnes âgées atteintes de la maladie d'Alzheimer ou autres causes de dépendance: guide pratique. Rennes, France: Presses de l'EHESP, DL 2012
- Rother M, Erkinjuntti T, Roessner M, Kittner B, Marcusson J, Karlsson I. Propentofylline in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a review of phase III trials. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1998 Jul; 9 Suppl 1: 36–43.
- De Rotrou J, Forette F, Hervy MP, Tortrat D, Fermanian J, Boudou M-R, et al. The cognitive efficiency profile: Description and validation in patients with Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1991 Jul 1; 6(7): 501–509.
- Rousseau T. Maladie d'Alzheimer et troubles de la communication. Elsevier Masson SAS; 2011.
- Saint-Aubert L, Puel M, Chollet F, Pariente J. Diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer. *Rev. Neurol. (Paris).* 2012 Nov; 168(11): 825–832.
- Salem S. Musique et Alzheimer : les bénéfices de la musicothérapie. Collège Madame de Staël, Carouge; 2012.
- Scanland SG, Emershaw Le. Reality orientation and validation therapy Dementia, Depression, and Functional Status. *J. Gerontol. Nurs.* 1993 Jun 1; 19(6): 7–9.
- Schenk F, Leuba G, Büla C. Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer: autour de la notion de plasticité. Bruxelles, Belgique: De Boeck; 2004.
- Schindler SD, Graf A, Fischer P, Tölk A, Kasper S. Paranoid delusions and hallucinations and bright light

therapy in Alzheimer's disease. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2002 Nov; 17(11): 1071–1072.

Sender E. Maladie d'Alzheimer : l'espoir d'un médicament. [Internet]. *Sci. Avenir*. 2012 Sep. [cited 2015 Sept 20]. Available from: <http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20120921.OBS3150/maladie-d-alzheimer-l-espoir-d-un-medicament.html>

Shankar GM, Bloodgood BL, Townsend M, Walsh DM, Selkoe DJ, Sabatini BL. Natural oligomers of the Alzheimer amyloid-beta protein induce reversible synapse loss by modulating an NMDA-type glutamate receptor-dependent signaling pathway. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci*. 2007 Mar 14; 27(11): 2866–2875.

Shankar kk, Walker m, Frost d, Orrell mw. The development of a valid and reliable scale for rating anxiety in dementia (RAID). *Aging Ment. Health*. 1999 Feb 1; 3(1): 39–49.

Sheline YI, West T, Yarasheski K, Swarm R, Jasielec MS, Fisher JR, et al. An Antidepressant Decreases CSF A $\beta$  Production in Healthy Individuals and in Transgenic AD Mice. *Sci. Transl. Med*. 2014 May 14; 6(236): 236re4–236re4.

Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*. 1995 Jun 29; 375(6534): 754–760.

Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2000 Jun; 15(6): 548–561.

Signoret J-L. Batterie d'efficience mnésique, BEM 144. Paris, France: Elsevier; 1991.

Sindic C, Seron X, Fardeau M. *Sémiologie des maladies nerveuses*. Laterre E-C, editor. Bruxelles, Belgique: De Boeck; 2008.

Snowden JS, Thompson JC, Neary D. Knowledge of famous faces and names in semantic dementia. *Brain J. Neurol*. 2004 Apr; 127(Pt 4): 860–872.

De Souza LC, Sarazin M, Uspenskaya O, Habert M-O, Lamari F, Lehéricy S, et al. Les marqueurs de la maladie d'Alzheimer prodromale. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2012 Nov; 168(11): 815–824.

Spector A, Davies S, Woods B, Orrell M. Reality Orientation for Dementia A Systematic Review of the Evidence of Effectiveness from Randomized Controlled Trials. *The Gerontologist*. 2000 Apr 1; 40(2): 206–212.

Squire L.R, Zola M. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*. 1998; 8: 205-211

Stopford CL, Thompson JC, Neary D, Richardson AMT, Snowden JS. Working memory, attention, and executive function in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav*. 2012 Apr; 48(4): 429–446.

Sudres J-L, Roux G, Laharie M, La Fournière F de, editors. *La personne âgée en art-thérapie: de l'expression au lien social*. Paris, France; 2004.

Takasugi N, Tomita T, Hayashi I, Tsuruoka M, Niimura M, Takahashi Y, et al. The role of presenilin cofactors in the  $\gamma$ -secretase complex. *Nature*. 2003 Mar 27; 422(6930): 438–441.

Teichmann M, Ferrieux S. Aphasia(s) in Alzheimer. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2013 Oct; 169(10): 680–686.

Teixeira CVL, Gobbi LTB, Corazza DI, Stella F, Costa JLR, Gobbi S. Non-pharmacological interventions

on cognitive functions in older people with mild cognitive impairment (MCI). *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2012 Feb; 54(1): 175–180.

Thivierge S, Jean L, Simard M. A randomized cross-over controlled study on cognitive rehabilitation of instrumental activities of daily living in Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry.* 2014 Nov; 22(11): 1188–1199.

Thomas-Antérion C, Borg C. La mémoire sémantique : une mémoire que l'on oublie trop souvent. *NPG Neurol. - Psychiatr. - Gériatrie.* 2009 Aug; 9(52): 191–195.

Thomas P, Hazif-Thomas C, editors. *Traité de psychogériatrie.* Paris, France: Med-Line Editions, impr. 2005.

Tierney MC, Yao C, Kiss A, McDowell I. Neuropsychological tests accurately predict incident Alzheimer disease after 5 and 10 years. *Neurology.* 2005 Jun 14; 64(11): 1853–1859.

Touchon J, Portet F. *La maladie d'Alzheimer.* Issy-les-Moulineaux, France: Masson; 2004.

Touraine M, Fioraso G, Rossignol L. Le plan maladies neuro-dégénératives 2014-2019 [Internet]. *Gouvernement.fr.* 2014 [cited 2015 Aug 23]. Available from: <http://www.gouvernement.fr/action/le-plan-maladies-neuro-degeneratives-2014-2019>

Trouvé E, editor. *Ergothérapie en gériatrie: approches cliniques.* Marseille, France: Solal, DL 2008; 2008.

Tual M, Le Tual P. Expérience d'art-thérapie à dominante musique auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, favorise l'estime de soi dans un contexte de retrait social. *École d'art-thérapie de Tours,* editor. France; 2010.

Tuzi J. Perception de l'orthophonie par les médecins spécialisés, gériatres et neurologues, et les orthophonistes dans la maladie d'Alzheimer. *Ecole d'orthophonie,* France: Université Henri-Poincaré; 2011.

Ueda T, Suzukamo Y, Samo T, Izumi SI. Effects of music therapy on behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Ageing res Rev.* 2013 Mar ; 12(2): 628-641

Ueki A, Kawano M, Namba Y, Kawakami M, Ikeda K. A high frequency of apolipoprotein E4 isoprotein in Japanese patients with late-onset nonfamilial Alzheimer's disease. *Neurosci. Lett.* 1993 Dec 12; 163(2): 166–168.

Vandel P, Haffen E, Sechter D. Traitements pharmacologiques des troubles psychocomportementaux dans la maladie d'Alzheimer. *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* 2009 Apr; 167(3): 219–223.

Vanderheyden J-E, Kennes B, Pepersack T, Moulias R. *La prise en charge des démences: approches transdisciplinaires du patient et de sa famille.* Bruxelles, Belgique; 2009.

Vargas ML, Fitsiori A, Nguyea D, Lovblad KO, Delavelle J. Le corps calleux (CC): le reseau de telecommunications du cerveau. *J. Radiol.* 2009 Oct; 90(10): 1212.

Vassar R, Bennett BD, Babu-Khan S, Kahn S, Mendiaz EA, Denis P, et al. Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE. *Science.* 1999 Oct 22; 286(5440): 735–741.

Vellas BJ, Robert P, Fédération nationale des centres mémoire de ressources et de recherche, editors. *Traité*

sur la maladie d'Alzheimer. Paris, France; 2013.

Verdurand M. Vers l'imagerie TEP de la neurotransmission sérotoninergique dans la maladie d'Alzheimer : du radiotracer au modèle animal. Th D Neurosciences et Cognition, Claude Bernard - Lyon 1, 2008.

Verkaik R, van Weert JCM, Francke AL. The effects of psychosocial methods on depressed, aggressive and apathetic behaviors of people with dementia: a systematic review. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005 Apr; 20(4): 301–314.

Vilain I. Une pratique d'art-thérapie à dominante arts plastiques avec l'art postal auprès de personnes institutionnalisées atteintes de MA. *Mem d'Art-thérapie*. Francois Rabelais-UFR de Medecine-Tours; 2011.

van Weert JCM, van Dulmen AM, Spreeuwenberg PMM, Ribbe MW, Bensing JM. Effects of snoezelen, integrated in 24 h dementia care, on nurse–patient communication during morning care. *Patient Educ. Couns*. 2005 Sep; 58(3): 312–326.

Whitehead A, Perdomo C, Pratt RD, Birks J, Wilcock GK, Evans JG. Donepezil for the symptomatic treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual patient data from randomised controlled trials. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2004 Jul; 19(7): 624–633.

Wilkinson DG, Hock C, Farlow M, van Baelen B, Schwalen S. Galantamine provides broad benefits in patients with “advanced moderate” Alzheimer's disease (MMSE < or = 12) for up to six months. *Int. J. Clin. Pract*. 2002 Sep; 56(7): 509–514.

Woods B, Aguirre E, Spector AE, Orrell M. Cognitive stimulation to improve cognitive functioning in people with dementia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012; 2: CD005562.

Woods B, Spector A, Jones C, Orrell M, Davies S. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2005; (2): CD001120.

Woods S, Cummings JL, Hsu MA, Barclay T, Wheatley MV, Yarema KT, et al. The use of the neuropsychiatric inventory in nursing home residents. Characterization and measurement. *Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry*. 2000; 8(1): 75–83.

Yagi R, Miyamoto R, Morino H, Izumi Y, Kuramochi M, Kurashige T, et al. Detecting gene mutations in Japanese Alzheimer's patients by semiconductor sequencing. *Neurobiol. Aging*. 2014 Jul; 35(7): 1780.e1–1780.e5.

Ziv N, Granot A, Hai S, Dassa A, Haimov I. The effect of background stimulative music on behavior in Alzheimer's patients. *J. Music Ther*. 2007; 44(4): 329–343.

ARICEPT [Internet]. EurekaSantefr Par Vidal. [cited 2015 Sept 13]. Available from: <http://www.eurekaSante.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gf520007-ARICEPT.html>

# **ABREVIATIONS**

AA = acide aminé

ACDJT = accueil de jour thérapeutique

ADAS-Cog = échelle de mesure de la fonction cognitive  
ADL = activities of daily living

AFRATAPEM = association française de recherches et applications des techniques artistiques en pédagogie et médecine

AINS = anti-inflammatoire non stéroïdiens

AMM = autorisation de mise sur le marché

ANAES = agence nationale de l'accréditation et de l'évaluation de santé

APA = allocation personnalisée à l'autonomie

APNF = aphasie progressive non fluente

APOE = apolipoprotéine

APP = protéine précurseur de l'amyloïde

APPsem = aphasie progressive primaire sémentique

ARS = agence responsable de santé

ASMR = amélioration du service médical rendu

AVC = accident vasculaire cérébral

AVK = anti-vitamine K

BEC = Batterie d'Evaluation Cognitive de Signoret

BHE = barrière hémato encéphalique

BZD = benzodiazépine

CAT = choline acétyltransférase

CBR = échelle de mesure des activités du patients liées à la vie en société

CIBIC = clinician.s interview based impression of change = échelle de mesure de la fonction globale

CMRR = centre mémoire de ressources et de recherches

COX = cyclo-oxygénase

CYP = cytochrome P

DAD = disability assessment for dementia

DCL = démence à corps de Lewy

DFT = démence fronto-temporale

DNF = dégénérescence neurofibrillaire

DSM48 = delayed matching sample 48

DT2 = diabète de type 2

EDF = échelle de dysfonctionnement frontal

IRM = imagerie par résonance magnétique

EHPAD = établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes  
FLAIR = fluid attenuation inversion recovery  
GECCO = grille d'évaluation des capacités de communication  
HAS = haute autorité de santé  
HTI = hypométabolisme temporal interne  
IAChe = inhibiteurs de l'acétylcholinestérase  
IMAO-A = inhibiteur sélectif de la mono-amine oxydase de type A  
INSERM = institut national de la santé et de la recherche  
IRM = imagerie par résonance magnétique  
ISRS = inhibiteur de la recapture de la sérotonique  
LCS = liquide cébrospinal  
LPA = aphasie progressive lopo-génique  
MA = maladie d'alzheimer  
MCI = mild cognitive impairment  
MMSE = mini mental state examination  
MP = maladie de parkinson  
NAA = N-acétylaspartate  
NMDA = acide N-méthyl-D-aspartique  
NPI = neuropsychiatric inventory  
NSC = noyau suprachiasmatique  
OMS = organisation mondiale de sécurité  
PASA = pôle d'activités de soins adaptés  
PET = tomographie par émission de positon  
PHF = paired helical filaments  
PSEN = préséniline  
SRQoL = self reported quality of scale = échelle de qualité de vie  
RMN = résonance magnétique nucléaire  
SATH = syndrome amnésique hippocampique  
SCPD = symptômes comportementaux et psychologiques de la démence  
SES = social engagement scale = échelle d'engagement social  
SMS = stimulation multisensorielle  
SMTI = soins médico-techniques importants  
SNC = système nerveux central  
SNP = polymorphisme nucléotidique simple  
SNV = système nerveux végétatif  
TDM = tomodensitométrie

TEC = thérapie écosystémique

TEP = tomographie par émission de positons

TPC = troubles psycho-comportementaux

TSH = thyroestimuline hypophysaire

UCC = unités cognitivo comportementales

USLD = unité de soins longue durée

UHR = unité d'hébergement renforcée

UNADREO = union nationale pour le développement de la recherche et de l'évaluation en orthophonie

## **JOIN Julie**

### **Intérêt des thérapies par l'Art et des autres thérapies non médicamenteuses dans la prise en charge du patient atteint de la maladie d'Alzheimer**

Th. D. Pharm., Rouen, 2015, 176 p.

---

#### **RESUME**

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative progressive, majoritairement liée à l'âge qui se caractérise par la présence de dégénérescences neurofibrillaires et de la pathologie Tau. Elle atteint 25 à 50 % de la population de plus de 85 ans et se manifeste sous forme de troubles cognitifs, de troubles de la communication et d'atteintes psycho-comportementales. Actuellement, deux familles de médicaments sont indiquées dans cette affection : les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et les modulateurs des récepteurs NMDA. Toutefois, leur efficacité sur les troubles de la cognition est modeste et elle ne se limite qu'à un groupe restreint de patients. A cela s'ajoutent des comportements perturbateurs qui nécessitent des traitements symptomatiques tels que les antidépresseurs, les anxiolytiques et en dernier recours, les neuroleptiques. C'est dans ce but qu'a été mis en place le plan Alzheimer de 2008-2012 afin de trouver des alternatives à ces traitements. Le nombre d'études sur les thérapies par l'Art et les autres thérapies dans la prise en charge des troubles de l'humeur a alors fortement augmenté. Parmi ces pratiques, on trouve la musicothérapie, les ateliers d'écriture, de peinture, de théâtre, les séances Snoezelen et d'autres encore. Aujourd'hui, la HAS recommande de faire appel à ces pratiques, en première intention, dans les troubles du comportement. Toutefois, il faut qu'elles soient adaptées au stade de la maladie et aux attentes des patients. Elles ne doivent pas se substituer aux traitements spécifiques mais doivent s'inscrire dans un programme de soins complet, organisé et adapté à chaque patient.

---

**MOTS CLES :** Alzheimer – Art-thérapie – Thérapies non médicamenteuses – Cognition – Comportement

---

#### **JURY**

Président : Mr VAUGEOIS Jean Marie

Membres : Mr KADRI Nadir

Mme DOURMAP Nathalie

---

**DATE DE SOUTENANCE :** 2 octobre 2015