



HAL
open science

Étude de l'intérêt des thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou qui souhaitent prévenir son apparition

Pierre-Édouard Robiolle

► **To cite this version:**

Pierre-Édouard Robiolle. Étude de l'intérêt des thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou qui souhaitent prévenir son apparition. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02117284

HAL Id: dumas-02117284

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02117284>

Submitted on 2 May 2019

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.

THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Etude de l'intérêt des thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ou qui souhaitent prévenir son apparition.

Présentée par
Pierre-Edouard ROBIOLLE

**Soutenue publiquement le 17 décembre 2018
devant le jury composé de**

Mme Valérie Collot	Docteur en Pharmacie, Professeur des Universités, UFR Santé de Caen	Président du jury
M. Jean-Pierre Jourdan	Docteur en Pharmacie, Praticien Hospitalier, CHU de Caen	Examineur
M. Frédéric Disson	Docteur en Pharmacie, Pharmacien d'officine, Pharmacie Normande à Saint-Pierre-d'Entremont	Examineur

Thèse dirigée par Valérie COLLOT

LISTE DES ENSEIGNANTS – CHERCHEURS
Année Universitaire 2017 / 2018

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs
Professeur Frédéric FABIS
Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Directrice administrative et Directrice administrative adjointe
Madame Sarah CHEMTOB
Madame Alexandra HOUARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine – HDR

Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas – HDR

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe – HDR

Biologie cellulaire et moléculaire,

Biochimie, Cancérologie

DHALLUIN Anne

Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR

Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire

Pharmacie galénique

KIEFFER Charline

Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier)

Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine

Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre – HDR

Santé publique

LECHEVREL Mathilde – HDR

Toxicologie

LEGER Marianne

Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban – HDR

Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique

Parasitologie, Mycologie médicale,

Biochimie clinique

PAIZANIS Eleni

Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie – HDR

Chimie analytique, Nutrition, Education

thérapeutique du patient

QUINTIN Jérôme

Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc

Chimie analytique

VILLEDIEU Marie

Biologie et thérapies innovantes des

Cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Je tiens à remercier Mme Collot pour avoir dirigé ma thèse, je vous remercie pour votre patience et pour votre réactivité vis-à-vis du planning serré concernant la soutenance de celle-ci.

Je tiens ensuite à remercier M. Jourdan pour avoir répondu à ma sollicitation pour faire partie du jury de ma thèse, je vous remercie d'avoir répondu si vite à ma demande.

Je tiens à remercier M. Disson pour avoir réussi à prendre de son temps si précieux pour faire partie du jury de ma thèse, je vous remercie pour votre disponibilité, pour les connaissances que j'ai acquises à votre contact et pour m'avoir lancé dans le bain de l'officine en vous remplaçant dès la validation de ma 6^{ème} année d'études pharmaceutiques.

Je tiens enfin à remercier mes proches qui m'ont soutenu ces dernières années, ils se reconnaîtront...

Table des matières

Remerciements.....	4
Liste des abréviations :	8
Liste des figures :	11
Liste des tableaux :	13
1. Introduction	14
2. Thérapies non conventionnelles	15
2.1. Définition	15
2.2. Thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine.....	16
2.2.1. Phytothérapie	16
2.2.2. Aromathérapie.....	17
2.2.3. Homéopathie	17
2.2.4. Gemmothérapie	18
2.2.5. Compléments alimentaires	19
3. Maladie d'Alzheimer.....	20
3.1. Définition	20
3.2. Tableau clinique	20
3.3. Physiopathologie.....	22
3.3.1. Plaques séniles.....	23
3.3.2. Dégénérescence neurofibrillaire	27
3.4. Diagnostic.....	27
3.4.1. Evaluation des troubles par des tests standardisés	28

3.4.2.	Tests paracliniques	28
3.5.	Traitements actuels	30
3.5.1.	Inhibiteurs de la cholinestérase	31
3.5.2.	Antiglutamate : la mémantine.....	35
3.6.	Traitements en développement	36
3.6.1.	Hypothèse amyloïde	37
3.6.2.	Approches thérapeutiques ciblant la protéine Tau.....	39
3.6.3.	Approches complémentaires	41
4.	Prise en charge de patients atteints de la maladie d'Alzheimer par des thérapies non conventionnelles.....	44
4.1.	Introduction	44
4.2.	Soulagement des symptômes survenant dans la progression de la maladie d'Alzheimer.....	45
4.2.1.	Les troubles du comportement perturbateurs et les troubles du sommeil ..	46
4.2.2.	Les troubles du comportement déficitaires	65
4.2.3.	La dénutrition et les troubles gastro-intestinaux.....	74
4.3.	Ralentissement de l'évolution de la maladie d'Alzheimer	79
4.3.1.	Modulation de l'inflammation	80
4.3.2.	Chélation d'ions métalliques	90
4.3.3.	Utilisation d'antioxydants.....	91
4.3.4.	Maintien d'un équilibre favorable à la diminution du nombre de plaques séniles et modulation de l'hyperphosphorylation de la protéine tau	101

4.4.	Prévention de l'apparition de la maladie d'Alzheimer	104
	Diminution des facteurs de risques	104
4.4.1.	Système cardio-vasculaire	105
4.4.2.	Métabolisme énergétique	112
4.4.3.	Dyslipidémie	113
4.4.4.	Hyperhomocystéinémie	115
4.5.	Récapitulatif et mise en avant des traitements à recommander	115
5.	Prise en charge d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer ou d'une personne qui souhaite prévenir son apparition : l'entretien pharmaceutique	118
5.1.	Etablissement d'un diagnostic selon le stade de la maladie d'Alzheimer	118
5.2.	Etude des troubles rencontrés par le patient.....	119
5.3.	Eléments de prise en charge.....	122
5.4.	Etude d'un cas de comptoir	123
6.	Conclusion	125
	Bibliographie.....	127
	Annexes	140

Liste des abréviations :

5-HT₄ : 5-hydroxytryptamine 4

5-HTP : 5-Hydroxytryptophane

^{99m}Tc-HMPAO : Technetium 99 métastable hexaméthyl-propylène amine oxime

ADN : Acide désoxyribonucléique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

APP : Amyloid Precursor Protein

APPs α : soluble α -amyloid precursor protein

APPs β : soluble β -amyloid precursor protein

ATP : Adénosine triphosphate

AVC : Accident vasculaire cérébral

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CDK5 : Cyclin-dependant kinase 5

CH : Centésimale Hahnemannienne

CoQ10 : Coenzyme Q10

Cox : Cyclo-oxygénase

CRP : C réactive protein

CYP2D6 : Cytochrome P450 2D6

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

DH : Décimale Hahnemannienne

DHA : acide docosahexaénoïque

DHEA : déhydroépiandrostérone

DPC : Développement professionnel continu

DSM V : Diagnostic and statistical manual of mental disorders 5

ECG : Electrocardiogramme

EGb 761 : Extrait standardisé de *Ginkgo biloba* 761

EPA : acide eicosapentaénoïque

EPS : Extrait de plantes standardisé

ERK2 : Extracellular signal-regulated kinase 2

ETP : Education thérapeutique du patient

FDG : ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose

GABA : acide γ-aminobutyrique

GAG : Glycosaminoglycanes

GSK3 : Glycogen synthase kinase 3

HAS : Haute autorité de santé

HE : Huile essentielle

HMG-CoA : 3-hydroxy-3-méthylglutaryl Coenzyme A

IL 1 : Interleukine 1

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

IRM : Imagerie par résonance magnétique nucléaire

ISRS : Inhibiteur sélectif de recapture de la sérotonine

L-dopa : Lévodopa (3,4-dihydrophenylalanine)

LCR : Liquide céphalorachidien

LDL : Low density lipoprotein

Lox : Lipo-oxygénase

LRP 1 : LDL Receptor-related Protein

MA : Maladie d'Alzheimer

MAP : Microtubule associated protein

MCI : Mild cognitive impairment

MMSE : Mini mental state examination

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NPI : Neuropsychiatric Inventory

PAF : Platelet activating factor

Peptide Aβ : Peptide amyloïde

pH : potentiel hydrogène

Potentiel redox : potentiel oxydo-réduction

PP2A : Protein phosphatase 2 A

PROSPER : PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk

ROS : Reactive Oxygen Species

SAMe : S-adénosyl-méthionine

SMN : Syndrome malin des neuroleptiques

SNC : Système nerveux central

SOD : Superoxyde dismutase

Tau : Tubulin associated unit

TEMP : Tomographie d'émission monophotonique

TEP : Tomographie par émission de positons

THS : Traitement hormonal substitutif

TM : Teinture mère

TSH : Thyroestimuline hypophysaire

VS : Vitesse de sédimentation

Liste des figures :

Figure 1 : Evolution topographique de la dégénérescence neurofibrillaire

Figure 2 : Schéma explicatif de l'hypothèse de la cascade amyloïde

Figure 3 : Formation du peptide A β

Figure 4 : Structure chimique de la rivastigmine

Figure 5 : Structure chimique de la galantamine

Figure 6 : Structure chimique du donépézil

Figure 7 : Structure chimique de la mémantine

Figure 8 : Classification des composés aromatiques selon leur charge électrique et leur polarité

Figure 9 : Illustration de sommités fleuries de Lavande officinale

Figure 10 : Illustration d'inflorescences de Passiflore

Figure 11 : Illustration des parties aériennes de Mélisse officinale

Figure 12 : Illustration de sommités fleuries de Marjolaine à coquilles

Figure 13 : Illustration de sommités fleuries de Millepertuis

Figure 14 : Illustration de parties aériennes de Fenugrec

Figure 15 : Illustration des parties aériennes de Myrrhe

Figure 16 : Illustration des parties aériennes et souterraines de Curcuma

Figure 17 : Illustration des parties aériennes de Laurier noble

Figure 18 : Illustration des parties aériennes de Théier

Figure 19 : Illustration de parties aériennes de Vigne

Figure 20 : Schéma illustrant la formation des espèces réactives de l'oxygène

Figure 21 : Illustration de sommités fleuries de Bacopa

Figure 22 : Structure chimique du 3'-O-méthyl-5-épicatéchine-O-β- glucuronide

Figure 23 : Illustration de parties aériennes femelles de *Ginkgo biloba*

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Stades de la maladie d'Alzheimer et troubles correspondants.

Tableau 2 : Souches homéopathiques utilisables en cas de troubles du comportement perturbateurs.

Tableau 3 : Souches homéopathiques utilisables en cas de troubles du sommeil.

Tableau 4 : Souches homéopathiques utilisables en cas de troubles du comportement perturbateurs.

Tableau 5 : Souches homéopathiques utilisables en cas de dénutrition.

Tableau 6 : Effets de molécules d'origine naturelle sur l'amyloïdogenèse

Tableau 7 : Récapitulatif des thérapies non conventionnelles recommandées.

Tableau 8 : Classification de la maladie d'Alzheimer selon le stade de sévérité.

Tableau 9 : Caractérisation du stade de la maladie d'Alzheimer où le patient se trouve.

Tableau 10 : Caractérisation des troubles observés chez le patient.

Tableau 11 : Thérapies utilisables selon le trouble observé.

Tableau 12 : Caractérisation des troubles observés chez Madame X.

1. Introduction

Le traitement de la maladie d'Alzheimer est un enjeu majeur de santé publique¹. En 2015, la maladie d'Alzheimer touchait environ 900000 français et la prévalence de celle-ci est estimée à 17,8% de la population de plus de 75 ans². C'est donc la première cause de démence en France et dans le monde. Soigner les patients atteints de la maladie d'Alzheimer implique de connaître au mieux les mécanismes qui conduisent à la pathologie. En traitant les causes, il est logique de pouvoir trouver des pistes pour endiguer la progression de la maladie, réduire les symptômes de celle-ci, voire même de prévenir son apparition. Les traitements actuels réussissent à réduire partiellement les symptômes de la maladie d'Alzheimer sans toutefois parvenir à freiner sa progression.

Face à la relative impuissance de la médecine conventionnelle à pouvoir traiter la maladie d'Alzheimer, ainsi que d'autres maladies dites de civilisation³, de plus en plus de personnes se tournent vers des thérapies non conventionnelles. Ces médecines naturelles, traditionnelles, alternatives, douces ou complémentaires ne sont pas anodines : elles peuvent retarder la prise en charge d'un malade, conduire à l'obtention d'effets indésirables si elles ne sont pas utilisées de façon appropriées⁴. Le plus souvent, ces médecines ne sont pas reconnues ni enseignées au cours de la formation initiale des professionnels de santé. Devant ce constat, faut-il exclure totalement et définitivement le recours à ces thérapies ? Je ne le pense pas, c'est pourquoi les professionnels de santé tels que les pharmaciens doivent se former pour répondre à cette demande sans cesse croissante.

¹ H. Ramarosan et al., « [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort] », *Revue Neurologique* 159, n° 4 (avril 2003), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12773869>.

² « Alzheimer (inserm) », <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>.

³ « Les maladies de civilisation : recherches anthropologiques en psychopathologie et en psychosomatique », *Actions et recherches sociales*, 1982, <http://www.patrick-schmoll.com/pdf/1982-MaladiesCivilisation.pdf>.

⁴ DGS, « Les pratiques de soins non conventionnelles », Ministère des Solidarités et de la Santé, 19 février 2016, <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>.

2. Thérapies non conventionnelles

2.1. Définition

Une difficulté se présente quant à la définition des thérapies non conventionnelles⁵ : comment définir des pratiques de soins sans prendre position et dénigrer soit la médecine classique, conventionnelle, soit les médecines naturelles, complémentaires ou autres appellations possibles ? Le parlement européen a opté pour l'utilisation du terme « médecines non conventionnelles », j'ai donc fait le choix d'utiliser l'expression « thérapies non conventionnelles » car cette thèse porte principalement sur les produits en vente en pharmacie⁶.

Il convient de définir les thérapies non conventionnelles comme la somme des thérapies ne faisant pas partie des médecines conventionnelles. La médecine conventionnelle s'appuie sur des traitements qui ont obtenu une validation scientifique, soit par des essais cliniques, soit parce qu'ils bénéficient d'un consensus professionnel fort obtenu avec l'accord et l'expérience de la majorité des professionnels de la discipline concernée. Ces traitements disposent donc d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) qui garantit l'efficacité et la sécurité des médicaments.

Les thérapies non conventionnelles comprennent quant à elles des médecines systémiques comme la médecine traditionnelle chinoise ou la naturopathie, des techniques plus spécifiques comme la sophrologie ou l'auriculothérapie, ou l'utilisation de produits dits

⁵ « OMS médecine traditionnelle : définitions », http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/

⁶ « Rapport sur le statut des médecines non conventionnelles - commission de l'environnement, de la santé publique et de la protection des consommateurs », <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+REPORT+A4-1997-0075+0+DOC+XML+V0//FR>.

naturels avec les produits de phytothérapie ou d'aromathérapie⁷. Un consensus tend à se mettre en place en ce qui concerne l'utilisation de ces disciplines non conventionnelles, mais la recherche scientifique dans ce domaine est actuellement insuffisante pour obtenir une validation de l'ensemble des acteurs de santé, seules quelques thérapies non conventionnelles sont reconnues légalement (la chiropraxie ou l'homéopathie par exemple).

Cette thèse concerne les produits disponibles en pharmacie, il convient donc de fixer ce que le pharmacien peut faire ou ne pas faire au sein de l'officine. Le pharmacien ne peut vendre dans son officine que les produits naturels qui entrent dans la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce (arrêté du 15 février 2002)⁸. Le pharmacien d'officine ne peut donc pas faire usage de thérapies globales ou de techniques spécifiques telles que l'acupuncture ou la médecine traditionnelle tibétaine par exemple.

2.2. Thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine

2.2.1. Phytothérapie

La phytothérapie concerne l'utilisation de plantes pour soigner. La pharmacopée française est l'ouvrage de référence de cette discipline⁹. Elle fixe la liste des plantes médicinales : la liste A définit les plantes médicinales utilisées traditionnellement et la liste B définit les plantes utilisées traditionnellement dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique attendu. La vente des plantes médicinales est réservée aux pharmaciens à l'exception de 148 plantes dont l'usage alimentaire ou cosmétique est autorisé.

⁷ DGS, « Les pratiques de soins non conventionnelles », <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>.

⁸ « Arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine », <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000593784&categorieLien=id>.

⁹ « Pharmacopée française XIème édition », janvier 2017.

L'efficacité des traitements de phytothérapie repose sur le postulat que les principes actifs contenus dans les plantes agissent en synergie. C'est pourquoi de nombreuses formulations galéniques de plantes entières ou d'extraits de plantes visent à conserver cette synergie. Ces traitements phytothérapeutiques peuvent donc être mis à disposition en officine sous forme de tisanes, de gélules, d'alcoolature, d'extrait de plantes standardisé (EPS) ou de macérat glycéринé.

2.2.2. Aromathérapie

L'aromathérapie est l'art de soigner par les huiles essentielles. La pharmacopée européenne définit une huile essentielle comme un produit odorant de composition complexe obtenu d'une matière végétale botaniquement définie, après séparation de la phase aqueuse, soit par entraînement à la vapeur d'eau, soit par distillation sèche, soit par un procédé mécanique sans chauffage¹⁰.

Les huiles essentielles font l'objet d'une réglementation imprécise et n'ont pas le statut de médicament et donc n'ont pas d'AMM. Les huiles essentielles pures et leurs mélanges relèvent ainsi, soit d'un statut de compléments alimentaires, soit d'un statut de produit cosmétologique, voire même d'un statut de dispositif médical ou de produits chimiques/parfum d'ambiance.

2.2.3. Homéopathie

L'homéopathie est une méthode thérapeutique qui consiste à soigner les malades en employant à des doses infinitésimales des substances susceptibles de provoquer chez un sujet sain des symptômes analogues à ceux de la maladie que l'on veut traiter¹¹. Cette discipline repose sur les principes de similitude, de globalité et d'infinitésimalité. Les médicaments homéopathiques sont obtenus à partir d'une souche homéopathique par un

¹⁰ « Pharmacopée européenne IXème édition », février 2017.

¹¹ Alain Sarembaud et Bernard Poitevin, *Homéopathie*, Elsevier Masson édition, 19 décembre 2011.

procédé de fabrication homéopathique (dilution hahnemannienne ou korsakovienne) défini par la pharmacopée française ou européenne¹².

L'étude de l'efficacité en homéopathie est une source d'assez nombreuses publications scientifiques¹³. Globalement, les méta-analyses des études sur les médicaments homéopathiques n'ont pas réussi à démontrer une supériorité d'action de produits homéopathiques en comparaison avec l'utilisation d'un placebo. Une autre branche de l'homéopathie est source de controverse : L'organothérapie, qui consiste à utiliser comme souches homéopathiques des extraits d'organes animaux dans le but de corriger les dysfonctionnements de ces mêmes organes chez l'homme, n'a été l'objet que de très peu de publications scientifiques.

2.2.4. Gemmothérapie

La gemmothérapie ou phytembryothérapie est une branche de la phytothérapie qui utilise des bourgeons ou des jeunes pousses de plantes préparés par macération dans un mélange eau-alcool-glycérine permettant ainsi d'extraire le maximum de composés d'intérêt¹⁴. Ces macérats glycélinés concentrés présentent les propriétés de toutes les parties d'une plante. Par exemple le macérat glycéliné concentré de bourgeons de tilleul additionne les propriétés sédatives liées aux fleurs et les propriétés diurétiques et dépuratives de l'aubier. Le macérat glycéliné dilué à la 1^{ère} Décimale Hahnemannienne est la seule forme médicinale en gemmothérapie, définie par la pharmacopée française, les autres formes sont considérées comme des compléments alimentaires.

¹² Ministère des Solidarités et de la Santé, « Les médicaments homéopathiques », Ministère des Solidarités et de la Santé, 13 juin 2016, <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>.

¹³ « Evidence on the effectiveness of homeopathy for treating health conditions », *NHMRC information paper*, mars 2015, https://www.homeowatch.org/research/nhmrc_2015.pdf.

¹⁴ Pol Henry, *Phytembryothérapie. Thérapeutique par les extraits embryonnaires végétaux*, 1959.

2.2.5. Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires sont des denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal, afin d'obtenir un effet nutritionnel recherché¹⁵. Le ou les effets nutritionnels recherchés peuvent être décrits par des allégations nutritionnelles (source de calcium) et de santé (contribue au maintien d'une cholestérolémie normale). Dans les 222 allégations de santé autorisées¹⁶, certaines peuvent être utiles dans le cadre de cette thèse : Contribution au fonctionnement normal du cerveau, à des performances intellectuelles normales, au fonctionnement normal du système nerveux, à une fonction cognitive normale.

Trois disciplines qui font partie des compléments alimentaires méritent d'être explicités : l'utilisation des probiotiques, la mycothérapie et l'oligothérapie.

2.2.5.1. Probiotiques

Les probiotiques sont des microorganismes vivants qui, administrés en quantités adéquates, sont bénéfiques pour la santé de l'hôte. Ils regroupent majoritairement les souches de bactéries ou de levures suivantes : *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Saccharomyces*. Les prébiotiques quant à eux regroupent les fibres alimentaires non digestibles qui favorisent la croissance des bactéries intestinales¹⁷.

2.2.5.2. Mycothérapie

La mycothérapie s'intéresse à l'utilisation d'extraits de champignons (sporophores) pour apporter des éléments nutritifs afin de compenser des carences ou de compléter des thérapies conventionnelles.

¹⁵ « Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. », 2006-352 § (2006).

¹⁶ « RÈGLEMENT (UE) No 432/2012 DE LA COMMISSION du 16 mai 2012 », <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02012R0432-20140513&rid=1>.

¹⁷ « Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes », octobre 2001, <http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf>.

2.2.5.3. Oligothérapie

L'oligothérapie repose sur l'utilisation thérapeutique des oligo-éléments dans le but de compenser une carence d'apport, afin de soutenir ou de rétablir des fonctions enzymatiques déficientes.

3. Maladie d'Alzheimer

3.1. Définition

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative qui conduit à un déclin des fonctions cognitives et de la mémoire des personnes touchées par celle-ci¹⁸. Elle est décrite pour la première fois par Aloïs Alzheimer en 1906 lors du 37^{ème} congrès des aliénistes du sud-ouest de l'Allemagne à Tübingen¹⁹. Il y décrit le cas clinique d'une de ses patientes alors décédée, Auguste Deter, qui présentait des troubles de la mémoire, une désorientation, une agitation. Il présente en parallèle les coupes histologiques du cerveau de celle-ci. Il y décrit la présence de plaques séniles et d'amas neurofibrillaires dans les coupes de cortex cérébral atrophié.

3.2. Tableau clinique

La maladie d'Alzheimer est définie cliniquement par la perte progressive de la mémoire (amnésie), puis par des troubles du langage (aphasie), du mouvement (apraxie) et par l'émergence d'une difficulté à reconnaître des personnes ou des objets (agnosie). À ces troubles s'ajoutent de façon non systématique une désorientation, des troubles du

¹⁸ « La maladie d'Alzheimer (orphanet) », <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-alzheim.pdf>.

¹⁹ « Dossier : Alzheimer : 100 ans », http://www.alz.ch/tl_files/PDFs/PDF-F-Diverses/Alois%20Alzheimer_F.pdf.

raisonnement, des épisodes de dépression ou d'anxiété, une agressivité et plus tardivement des troubles moteurs²⁰.

La figure 1 illustre la dégénérescence neurofibrillaire (représentée par un assombrissement de la zone touchée) en termes de localisation et de façon chronologique²¹.

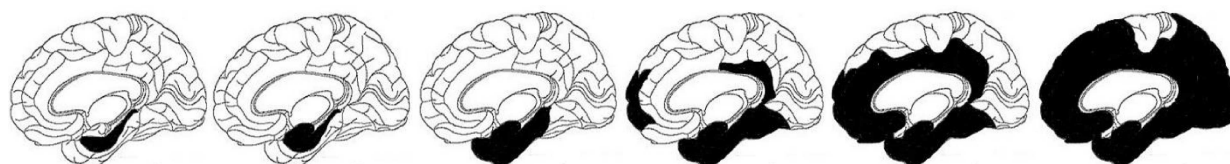


Figure 1 : Evolution topographique de la dégénérescence neurofibrillaire.²²

Cette progression de la maladie permet de définir les différents stades (précliniques ou non) de la maladie d'Alzheimer²³. Le tableau 1 résume les zones touchées, illustrées par l'image ci-dessus, les troubles cognitifs correspondants à l'atteinte de ces zones et le stade de la maladie d'Alzheimer correspondant.

Stade de la maladie d'Alzheimer	Zones du cerveau touchées	Troubles cognitifs correspondant
Phase asymptomatique	Cortex trans-entorhinal et entorhinal Hippocampe	Troubles de l'olfaction, légers troubles mnésiques
Troubles cognitifs légers	Cortex temporal antérieur, inférieur et médian Système limbique (dont l'hippocampe)	Amnésie antérograde, troubles de l'orientation spatiotemporelle

²⁰ American Psychiatric Association, « DSM IV TR » (Masson, 2004).

²¹ André Delacourte, Inserm, « La pathologie tau dans la maladie d'Alzheimer - ppt télécharger », <http://slideplayer.fr/slide/3571260/>.

²² Delacourte, Inserm, « La pathologie tau dans la maladie d'Alzheimer - ppt télécharger », <http://slideplayer.fr/slide/3571260/>.

²³ Fondation pour la recherche médicale « Maladie d'Alzheimer : plusieurs stades d'évolution | frm.org », <https://www frm.org/alzheimer/alzheimer-stades-evolution.html>.

Stade léger de la maladie d'Alzheimer	Régions corticales associatives (Cortex frontal antérieur, cortex temporal supérieur, cortex pariétal inférieur)	Troubles du traitement des informations sensorielles provenant des régions corticales primaires. Les 4 troubles caractéristiques de la maladie d'Alzheimer sont présents (amnésie, aphasie, apraxie, agnosie) de façon peu intense
Stade modéré de la maladie d'Alzheimer	Aire de Broca Atteinte plus importante des zones précédentes	Troubles importants du langage Augmentation des troubles précités
Stade sévère de la maladie d'Alzheimer	Régions corticales primaires (visuelles et/ou motrices)	Troubles sévères de la maladie d'Alzheimer (amnésie, aphasie, apraxie, agnosie)

Tableau 1 : Stades de la maladie d'Alzheimer et troubles correspondants.

3.3. Physiopathologie

Dans la maladie d'Alzheimer, on observe au niveau moléculaire la présence de plaques séniles et une dégénérescence neurofibrillaire²⁴. Ce constat a permis de formuler l'hypothèse de la cascade amyloïde pour expliquer les mécanismes pathologiques de la maladie d'Alzheimer. Cette cascade pathologique est initiée par le peptide A β qui en s'agrégeant conduit à obtenir des plaques amyloïdes, à la formation des dégénérescences neurofibrillaires (en faisant intervenir l'action néfaste de l'hyperphosphorylation de la protéine tau), puis au dysfonctionnement neuronal, à des processus inflammatoires et à l'apoptose de ces neurones conduisant au final à la démence. La figure 2 illustre la cascade amyloïde.

²⁴ Inserm « Cascade amyloïde », 2007, http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_2.html.

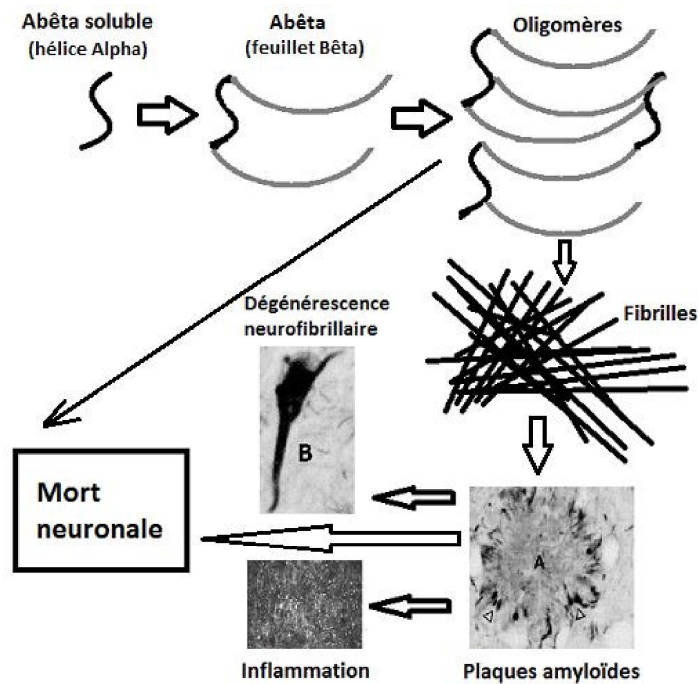


Figure 2 : Schéma explicatif de l'hypothèse de la cascade amyloïde.

3.3.1. Plaques séniles

Les plaques amyloïdes (ou séniles) sont des agrégats extracellulaires de peptides amyloïdes ($A\beta$). Ces peptides amyloïdes sont obtenus après clivage de l'APP (Amyloid Precursor Protein), une protéine transmembranaire ubiquitaire, par la β secrétase et la γ secrétase, ceci correspond à la voie de clivage de l'APP dite amyloïdogénique. Une forme soluble de fragments protéiques est obtenue après l'action de l' α secrétase et de la γ secrétase (par la voie non amyloïdogénique). La figure 3 illustre les voies de clivage de l'APP et la formation du peptide $A\beta$.

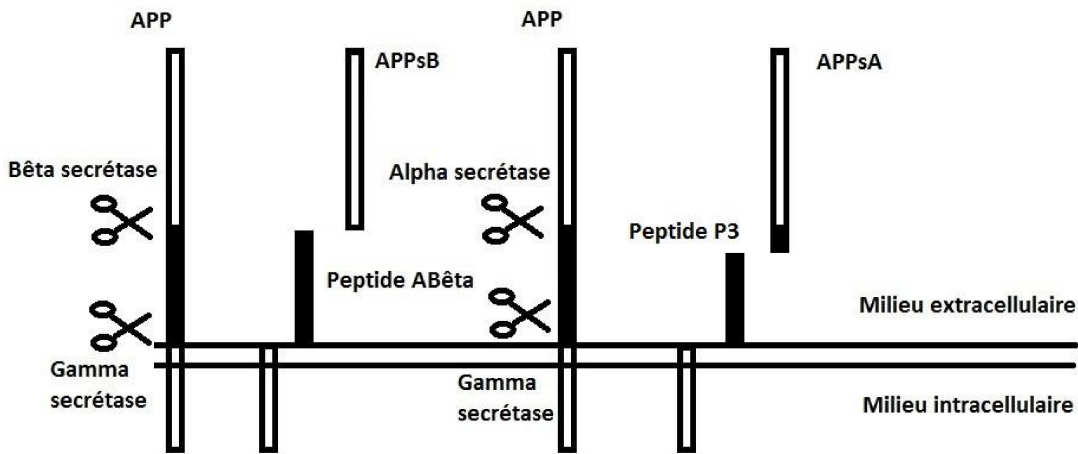


Figure 3 : Formation du peptide Aβ.

Les peptides amyloïdes aussi appelés Aβ s'agrègent ensuite en présence d'ions métalliques (Cu^{2+} , Zn^{2+})²⁵ et de glycosaminoglycanes²⁶ lorsque leur conformation est en feuillets β ²⁷. Ceci conduit à l'obtention *in fine* d'agrégats de peptides amyloïdes sous forme de fibrilles qui s'organisent pour former des plaques amyloïdes aussi appelés plaques séniles²⁸.

L'hypothèse de la cascade amyloïde comme mécanisme pathogène implique les effets toxiques des peptides amyloïdes et des plaques séniles, selon les concentrations de chacun d'eux :

²⁵ Luc Gilloreau « Le complexe Cull Amyloïde-bêta lié à la Maladie d'Alzheimer : Etude structurale, thermodynamique et réactivité », 2006, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00142748/document>.

²⁶ Jack van Horssen et al., « Heparan Sulphate Proteoglycans in Alzheimer's Disease and Amyloid-Related Disorders », *The Lancet. Neurology* 2, n° 8 (août 2003), [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(03\)00484-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(03)00484-8/fulltext).

²⁷ Aneta T. Petkova, Wai-Ming Yau, et Robert Tycko, « Experimental Constraints on Quaternary Structure in Alzheimer's Beta-Amyloid Fibrils », *Biochemistry* 45, n° 2 (17 janvier 2006), <https://doi.org/10.1021/bi051952q>.

²⁸ Math P. Cuajungco, Christopher J. Frederickson, et Ashley I. Bush, « Amyloid-Beta Metal Interaction and Metal Chelation », *Sub-Cellular Biochemistry* 38 (2005), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15709482>.

- Les peptides amyloïdes en faible concentration entraînent une perturbation des conductances membranaires et de la plasticité synaptique²⁹, conduisant ainsi à la souffrance des neurones, sans toutefois entraîner la mort cellulaire³⁰.
- L'augmentation de la concentration en peptides amyloïdes provoque des réponses de type inflammatoire avec la production de cytokines³¹. Ces médiateurs déstabilisent la transmission synaptique et entraîne l'apoptose des neurones par l'activation du complément (grâce aux cellules gliales)³² et la baisse de la transmission cholinergique par l'intervention de l'interleukine 1 (par augmentation de l'activité de l'acétylcholinestérase)³³. Cette réponse inflammatoire est entretenue par l'intervention de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène qui ont des effets toxiques directs sur les cellules et déclenchent aussi la transcription de gènes pro-inflammatoires ou pro-apoptotiques³⁴.
- Les formes agrégées (plaques séniles) sont quant à elles toxiques pour les cellules qui les entourent et provoquent l'apoptose des neurones adjacents, cette apoptose étant

²⁹ Michael J. Rowan et al., « Mechanisms of the inhibitory effects of amyloid β -protein on synaptic plasticity », *Experimental Gerontology* 39, n° 11 (1 novembre 2004), <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.06.020>.

³⁰ S. P. Yu et al., « Enhancement of Outward Potassium Current May Participate in Beta-Amyloid Peptide-Induced Cortical Neuronal Death », *Neurobiology of Disease* 5, n° 2 (août 1998), <https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0186>.

³¹ H. Akiyama et al., « Cell Mediators of Inflammation in the Alzheimer Disease Brain », *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 14 Suppl 1 (2000), <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=10850730>.

³² Y. Shen et al., « Neuronal Expression of MRNAs for Complement Proteins of the Classical Pathway in Alzheimer Brain », *Brain Research* 769, n° 2 (26 septembre 1997), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899397008500?via%3Dihub>.

³³ Y. Li et al., « Neuronal-Glial Interactions Mediated by Interleukin-1 Enhance Neuronal Acetylcholinesterase Activity and mRNA Expression », *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 20, n° 1 (1 janvier 2000), <http://www.jneurosci.org/content/20/1/149.long>.

³⁴ B. Kaltschmidt et al., « Transcription Factor NF-KappaB Is Activated in Primary Neurons by Amyloid Beta Peptides and in Neurons Surrounding Early Plaques from Patients with Alzheimer Disease », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, n° 6 (18 mars 1997), <http://www.pnas.org/content/94/6/2642.long>.

favorisée par l'hyperphosphorylation de la protéine Tau déstabilisant ainsi le cytosquelette des neurones³⁵.

Une hypothèse intéressante concernant la formation de ces plaques séniles consiste à voir ces plaques comme la conséquence de l'apoptose de neurones, ces reliquats entraînant l'apoptose de neurones adjacents³⁶.

Pour contrebalancer ce mécanisme toxique, il existe des mécanismes permettant de diminuer le taux de plaques séniles et de peptides amyloïdes au niveau cérébral comme par exemple un mécanisme de clairance de ces peptides amyloïdes qui permet de transporter vers le sang ces peptides à travers la barrière hémato encéphalique via le transporteur LRP-1 (LDL Receptor-related Protein 1)³⁷ en présence d'apolipoprotéine E. Un autre de ces mécanismes met en jeu plusieurs protéases qui permettent de dégrader ces peptides amyloïdes, à savoir la néprilysine³⁸, l'enzyme de conversion de l'endothéline³⁹ et l'enzyme de dégradation de l'insuline⁴⁰.

³⁵ J. Yuan et B. A. Yankner, « Apoptosis in the Nervous System », *Nature* 407, n° 6805 (12 octobre 2000), <https://doi.org/10.1038/35037739>.

³⁶ Nicolas Arbez « Etude des effets des peptides amyloïdes : du fonctionnement de la synapse aux modifications du cytosquelette dans l'apoptose neuronale », 2006, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00069706v2/document>.

³⁷ M. Shibata et al., « Clearance of Alzheimer's Amyloid-Ss(1-40) Peptide from Brain by LDL Receptor-Related Protein-1 at the Blood-Brain Barrier », *The Journal of Clinical Investigation* 106, n° 12 (décembre 2000), <https://doi.org/10.1172/JCI10498>.

³⁸ E. Hama et al., « Clearance of Extracellular and Cell-Associated Amyloid Beta Peptide through Viral Expression of Neprilysin in Primary Neurons », *Journal of Biochemistry* 130, n° 6 (décembre 2001), https://www.jstage.jst.go.jp/article/biochemistry1922/130/6/130_6_721/_article.

³⁹ Elizabeth A. Eckman et al., « Alzheimer's Disease Beta-Amyloid Peptide Is Increased in Mice Deficient in Endothelin-Converting Enzyme », *The Journal of Biological Chemistry* 278, n° 4 (24 janvier 2003), <https://doi.org/10.1074/jbc.C200642200>.

⁴⁰ Wesley Farris et al., « Insulin-Degrading Enzyme Regulates the Levels of Insulin, Amyloid Beta-Protein, and the Beta-Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain in Vivo », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, n° 7 (1 avril 2003), <https://doi.org/10.1073/pnas.0230450100>.

3.3.2. Dégénérescence neurofibrillaire

La dégénérescence neurofibrillaire est obtenue lorsque la protéine Tau (Tubulin associated unit) est hyperphosphorylée⁴¹. La protéine Tau est une protéine associée aux microtubules (MAP) qui exerce le rôle de chaperon des microtubules des neurones. Lorsqu'elle est hyperphosphorylée, elle s'agrège et ne permet donc pas la bonne conformation des microtubules. Le cytosquelette des neurones ainsi perturbé conduit à la déstabilisation des axones puis à la dégradation du neurone par apoptose. La phosphorylation de la protéine Tau est modulée par un ensemble de kinases tel que CDK5 ou GSK3 β (qui augmentent la phosphorylation)⁴² et de phosphatases tel que PP2A (qui diminuent la phosphorylation)⁴³.

3.4. Diagnostic

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer se fait en plusieurs étapes⁴⁴. Tout d'abord le patient ou son entourage fait part de troubles évocateurs tels que la perte de mémoire, des troubles de l'humeur ou des difficultés de gestion administratives. Pour approfondir le diagnostic, des tests cliniques et paracliniques peuvent être faits⁴⁵.

⁴¹ Inserm, André Delacourte « La pathologie tau dans la maladie d'Alzheimer - ppt télécharger » <http://slideplayer.fr/slide/3571260/>.

⁴² L. Buée et al., « Tau Protein Isoforms, Phosphorylation and Role in Neurodegenerative Disorders », *Brain Research. Brain Research Reviews* 33, n° 1 (août 2000), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017300000199?via%3Dihub>.

⁴³ K. Iqbal et I. Grundke-Iqbal, « Inhibition of Neurofibrillary Degeneration: A Promising Approach to Alzheimer's Disease and Other Tauopathies », *Current Drug Targets* 5, n° 6 (août 2004), <http://www.eurekaselect.com/62935/article>.

⁴⁴ « Les deux grandes étapes du diagnostic de la maladie d'Alzheimer », *Fondation Vaincre Alzheimer* (blog), 18 mars 2015, <https://www.vaincrealzheimer.org/2015/03/18/les-2-grandes-etapes-du-diagnostic-de-la-maladie-dalzheimer/>.

⁴⁵ « recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf », https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf.

3.4.1. Evaluation des troubles par des tests standardisés

Les tests cliniques permettant l'évaluation des troubles mnésiques du patient comprennent des tests de mémoire et un bilan neuropsychologique. Ce bilan neuropsychologique permet d'objectiver la présence d'une démence de type Alzheimer comme définie dans le DSM-V. Pour affirmer la présence d'une maladie d'Alzheimer, il faut mettre en évidence une apparition de déficits cognitifs multiples avec une altération de la mémoire, associée à au moins une des altérations suivantes : aphasie, apraxie, agnosie, perturbation des fonctions exécutives. Ces troubles doivent altérer significativement le fonctionnement social ou professionnel de la personne, avec une évolution progressive et continue de ces troubles.

Pour évaluer l'efficacité cognitive de la personne, il existe un test de mémoire, à savoir le MMSE (Mini Mental State Examination)⁴⁶ qui est illustré dans l'annexe 1. Ce test permet d'établir le diagnostic approfondi des fonctions cognitives : le score maximal à ce test est de 30 points ; un score au MMSE entre 20 et 26 correspond à une démence légère ; entre 10 et 19, une démence modérée ; entre 0 et 9, une démence sévère. Ces correspondances sont à nuancer en fonction du niveau d'éducation de la personne qui effectue ce MMSE.

3.4.2. Tests paracliniques

Les tests paracliniques sont effectués lorsqu'un trouble cognitif est avéré, ils correspondent à des examens biologiques ou d'imagerie. Ils permettent d'exclure toutes les autres causes possibles de la démence.

⁴⁶ T. N. Tombaugh et N. J. McIntyre, « The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review », *Journal of the American Geriatrics Society* 40, n° 9 (septembre 1992), <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>.

3.4.2.1. Diagnostic par imagerie médicale

L'IRM cérébrale permet d'exclure une autre cause (par exemple des séquelles d'accident vasculaire) et de mettre en évidence une atrophie par perte de substance grise au niveau de l'hippocampe et du cortex, en particulier dans la région temporale antéro-interne, et une dilatation ventriculaire.⁴⁷

La scintigraphie cérébrale comprend la tomographie d'émission monophotonique (TEMP) qui permet de visualiser la perfusion cérébrale grâce à l'utilisation de biomarqueurs qui passent la barrière hémato-encéphalique et qui restent piégés au niveau cérébral (formation d'un complexe hydrophile du ^{99m}Tc-HMPAO) et la tomographie par émission de positons (TEP) qui permet de caractériser le métabolisme cérébral du glucose à l'aide du ¹⁸F-fluoro-deoxy-glucose (FDG). Ces techniques d'imagerie sont utiles dans le cas des patients atteints de la maladie d'Alzheimer pour lesquels les tests neuropsychologiques sont difficiles à interpréter. Ce marquage topographique permet de refléter un dysfonctionnement synaptique ou une perte neuronale et signe la maladie d'Alzheimer de façon indirecte.⁴⁸

La TEP permet aussi de visualiser directement le processus physiopathologique en caractérisant les plaques amyloïdes à l'aide de ligands tels que le ¹⁸F-Florbetapir, ces ligands n'ont pas obtenus un intérêt clinique suffisant selon la commission de transparence de la haute autorité de santé (HAS).⁴⁹

⁴⁷ Marie-Cécile Henry-Feugeas, « Haute Autorité de Santé - Imagerie médicale et maladie d'Alzheimer », 1 décembre 2011, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194345/fr/imagerie-medicale-et-maladie-d-alzheimer.

⁴⁸ Marie-Odile Habert et al., « Interest and role of brain scintigraphy in the diagnosis of dementia in 2014 », *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, n° 4 (décembre 2014), <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0497>.

⁴⁹ HAS « vizamyl_synthese_ct15532.pdf », mars 2017, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir21/vizamyl_synthese_ct15532.pdf.

3.4.2.2. Recherche de marqueurs spécifiques de la maladie

L'examen biologique vise à écarter d'autres causes de démence. Il est recommandé d'effectuer le dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH), un hémogramme, une CRP (dosage de la protéine C réactive, marqueur d'une inflammation), un ionogramme, une glycémie à jeun, une albuminémie, un bilan rénal. De plus, certains examens peuvent être pratiqués selon les éléments cliniques à disposition, à savoir un dosage de la vitamine B12, des folates, un bilan hépatique, une sérologie syphilitique ou de la maladie de Lyme.

L'analyse du LCR permet, lorsque le diagnostic est atypique (comme chez les sujets jeunes), de quantifier les peptides amyloïdes $A\beta_{42}$ et les protéines tau phosphorylées et totales présents. En effet, le profil biochimique qui suggère la présence d'une maladie d'Alzheimer est défini par l'augmentation dans le LCR des concentrations en protéines tau totales et en protéines tau phosphorylées associée à la diminution de la concentration dans le LCR en peptides amyloïdes $A\beta_{42}$ ⁵⁰. L'évolution de ces biomarqueurs reflète la progression de l'amyloïdogenèse avec une diminution de la clairance cérébrale des peptides $A\beta_{42}$ et de la dégénérescence neurofibrillaire avec une accumulation dans le LCR des protéines tau totales et phosphorylées.

3.5. Traitements actuels

La dégénérescence progressive au décours de la maladie d'Alzheimer entraîne des anomalies des systèmes de neurotransmission, le système cholinergique semblant être le plus touché, celui-ci étant fortement impliqué dans les mécanismes de la mémoire. La stratégie adoptée actuellement est de pallier le manque de transmission cholinergique⁵¹. De plus, le système glutamatergique, lorsqu'il est stimulé de façon pathologique, entraîne une

⁵⁰ « Schraen - Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et $A\beta_{1-42}$ dans le LCR.pdf », http://biologiepathologie.chru-lille.fr/catalogue-analyses/Biomarqueurs_Alzheimer.pdf.

⁵¹ J. Birks, « Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1 (25 janvier 2006), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>.

excitotoxicité. Cette neurotoxicité est observée dans la maladie d'Alzheimer. L'inhibition raisonnée de ce système glutamatergique conduit alors à une baisse de l'excitotoxicité associée à une réduction des symptômes observés dans la maladie d'Alzheimer.

Les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer actuellement sur le marché comprennent donc des inhibiteurs de la cholinestérase et un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA (spécifiquement activé par le N-Méthyl-D-Aspartate) au glutamate, aussi appelé antiglutamate.

Les médicaments précités sont utilisés selon le stade de la démence ; ainsi à un stade léger de la maladie d'Alzheimer (MMSE > 20), on peut seulement utiliser un inhibiteur de la cholinestérase, à un stade modéré (10 < MMSE < 20), on préconise l'utilisation d'un inhibiteur de la cholinestérase ou d'un antiglutamate, et à un stade sévère (MMSE < 10), on utilise un antiglutamate seul⁵².

Les traitements spécifiques actuels permettent seulement l'amélioration des symptômes cognitifs, ils n'ont pas d'influence sur la dégénérescence neuronale⁵³.

3.5.1. Inhibiteurs de la cholinestérase

Les inhibiteurs de la cholinestérase sont au nombre de trois : La rivastigmine, la galantamine et le donépézil.

52

HAS
« recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf », décembre 2011, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf.

⁵³ Hans-Wolfgang Klafki et al., « Therapeutic Approaches to Alzheimer's Disease », *Brain* 129, n° 11 (1 novembre 2006), <https://doi.org/10.1093/brain/awl280>.

3.5.1.1. Rivastigmine

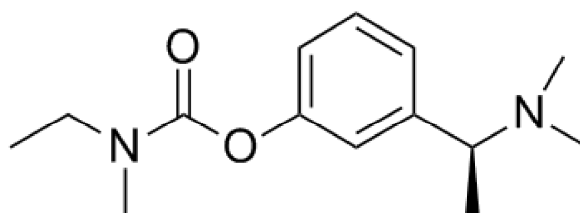


Figure 4 : Structure chimique de la rivastigmine⁵⁴

3.5.1.1.1. Mécanisme d'action

La rivastigmine (Exelon) est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase et de la butyrylcholinestérase. Elle facilite donc la transmission cholinergique en ralentissant sa dégradation au niveau synaptique, cette action présuppose l'intégrité des neurones cholinergiques. L'inhibition de ces enzymes est réversible et entraîne une amélioration des déficits cognitifs liés aux voies cholinergiques dans la maladie d'Alzheimer⁵⁵.

3.5.1.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

La rivastigmine en tant qu'inhibiteur de la cholinestérase potentialise les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine. Elle ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques, ni avec des anticholinergiques. Il ne semble pas y avoir d'interactions d'ordre métaboliques avec la rivastigmine.

Comme tout cholinomimétique, la rivastigmine peut interagir avec les médicaments bradycardisants et ceux qui peuvent entraîner l'apparition d'une torsade de pointes. Il est recommandé dans ces conditions de pratiquer un électrocardiogramme (ECG).

Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux avec nausées, vomissements, diarrhées. Ces troubles sont dose-dépendants et sont plus fréquents chez les

⁵⁴ « Rivastigmine | S-Rivastigmine | CAS 123441-03-2 Buy Rivastigmine from supplier medchemexpress.com », <https://www.medchemexpress.com/Rivastigmine.html>.

⁵⁵ « RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EXELON », http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140407128470/anx_128470_fr.pdf.

femmes. La prise de rivastigmine peut être associée à une perte de poids nécessitant une surveillance particulière du poids et de l'état d'hydratation de ces patients. D'autres troubles dose-dépendants ont été rapportés, à savoir une hypertension, l'apparition ou l'aggravation de symptômes extrapyramidaux.

3.5.1.2. Galantamine

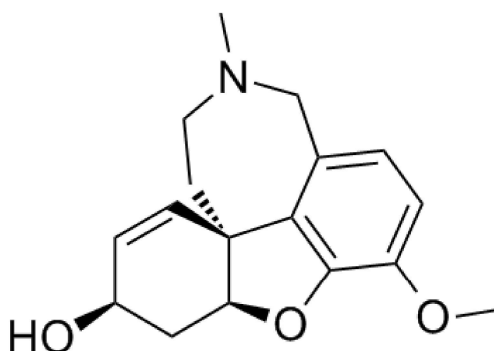


Figure 5 : Structure chimique de la galantamine⁵⁶

3.5.1.2.1. Mécanisme d'action

La galantamine (Reminyl) est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase, elle est aussi un agoniste allostérique des récepteurs nicotiques à l'acétylcholine⁵⁷. Elle potentialise la transmission cholinergique permettant d'améliorer des fonctions cognitives chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade léger ou modéré⁵⁸.

3.5.1.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

La galantamine en tant qu'inhibiteur de la cholinestérase potentialise les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine. Elle ne doit pas être administrée simultanément à d'autres cholinomimétiques, ni avec des anticholinergiques.

⁵⁶ « Galanthamine|Galantamine|CAS 357-70-0 Buy Galanthamine from supplier medchemexpress.com », <https://www.medchemexpress.com/Galanthamine.html>.

⁵⁷ R. Bordet, « Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique », *La lettre du pharmacologue* - vol. 17 - n°1, janvier - février 2003, <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6654.pdf>.

⁵⁸ « Résumé des caractéristiques du produit REMINYL 4 mg - Base de données publique des médicaments », <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61513124&typedoc=R>

Comme tout cholinomimétique, la galantamine peut interagir avec les médicaments bradycardisants et ceux qui peuvent entraîner l'apparition d'une torsade de pointes. Il est recommandé dans ces conditions de pratiquer un électrocardiogramme (ECG).

La galantamine est partiellement métabolisée au niveau hépatique par le CYP2D6 et le CYP3A4, nécessitant une éventuelle diminution de la posologie en cas d'utilisation d'inhibiteurs puissants de ces cytochromes.

Les effets indésirables les plus fréquents sont gastro-intestinaux avec des nausées et des vomissements. Ces troubles apparaissent le plus souvent lors de l'adaptation posologique, nécessitant au besoin l'emploi d'antiémétique et une surveillance de l'état d'hydratation des patients.

3.5.1.3. Donépézil

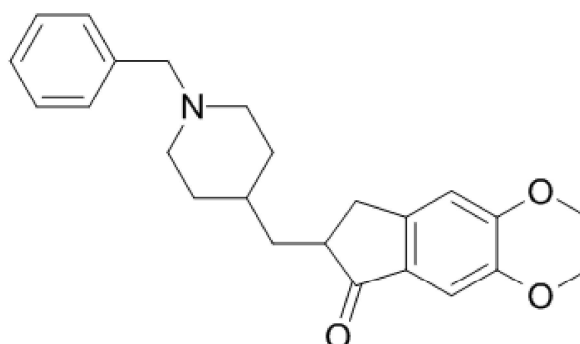


Figure 6 : Structure chimique du donépézil⁵⁹

3.5.1.3.1. Mécanisme d'action

Le donépézil (Aricept) est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase. Il potentialise la transmission cholinergique permettant d'améliorer des fonctions cognitives chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer à un stade léger ou modéré⁶⁰.

⁵⁹ « Donepezil|E2020|CAS 120014-06-4 Buy Donepezil from supplier medchemexpress.com », <https://www.medchemexpress.com/donepezil.html>.

⁶⁰ « Résumé des caractéristiques du produit ARICEPT 10 mg - Base de données publique des médicaments », <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62650485&typedoc=R>.

3.5.1.3.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Le donépézil en tant qu'inhibiteur de la cholinestérase potentialise les effets des myorelaxants analogues de la succinylcholine. Il ne doit pas être administré simultanément à d'autres cholinomimétiques, ni avec des anticholinergiques.

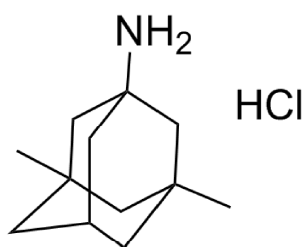
Le donépézil ayant des effets vagotoniques, il peut interagir avec les médicaments bradycardisants et ceux qui peuvent entraîner l'apparition d'une torsade de pointes. Il est recommandé dans ces conditions de pratiquer un électrocardiogramme (ECG).

Le donépézil est partiellement métabolisée au niveau hépatique par le CYP3A4, nécessitant l'utilisation avec précautions d'inducteurs ou d'inhibiteurs puissants de ce cytochrome.

De rares cas de syndrome malin des neuroleptiques (SMN) ont été rapportés chez des patients traités par le donépézil et recevant également des antipsychotiques. Le traitement doit être interrompu en cas d'hyperthermie suspecte ou d'autres signes évocateurs d'un SMN.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une fatigue, une insomnie, des crampes musculaires, des troubles gastro-intestinaux avec des nausées, des vomissements et des diarrhées.

3.5.2. Antiglutamate : la mémantine



3.5.2.1.1. Mécanisme d'action

La mémantine (Ebixa) est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA. Elle module les effets de taux anormalement élevés de glutamate chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer à un stade modéré ou sévère⁶².

3.5.2.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Les effets de la L-dopa, des agonistes dopaminergiques et des anticholinergiques peuvent être augmentés lors de l'utilisation de la mémantine. Les effets des barbituriques et les neuroleptiques sont quant à eux diminués en association à la mémantine. Il ne semble pas y avoir d'interactions d'ordre métaboliques avec la mémantine.

L'association avec d'autres antagonistes NMDA (kétamine, dextrométhorphan) doit être évitée, les effets indésirables liés au système nerveux central peuvent être plus fréquents.

L'élimination de la mémantine se fait au niveau rénal et est dépendante du pH urinaire. Une diminution de l'élimination est observée lors de l'alcalinisation des urines nécessitant une surveillance particulière lors de l'utilisation de tampons gastriques ou lors d'un changement brusque du régime alimentaire.

Les effets indésirables les plus fréquents sont une hypertension, des vertiges, des céphalées, une constipation, des somnolences.

3.6. Traitements en développement

Plusieurs stratégies thérapeutiques sont étudiées en vue de réduire les symptômes de la maladie d'Alzheimer ou de ralentir sa progression^{63 64}. Les traitements actuellement sur le

⁶¹ « Memantine hydrochloride | CAS 41100-52-1 Buy Memantine hydrochloride from supplier medchemexpress.com », <https://www.medchemexpress.com/Memantine-hydrochloride.html>.

⁶² « RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EBIXA », http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170914138902/anx_138902_fr.pdf.

marché agissent, comme il est décrit dans la partie précédente, sur le système cholinergique ou sur le système glutamatergique. Cibler d'autres neurotransmetteurs semble être une stratégie complémentaire⁶⁵.

C'est ainsi que le donécopride a été envisagé comme un bon candidat dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer. Le donécopride est un ligand multi-cible qui est à la fois inhibiteur de l'acétylcholinestérase et agoniste des récepteurs 5HT₄ à la sérotonine. De plus, son utilisation in vivo chez la souris a permis de montrer une libération accrue de sAPP α (soluble alpha-amyloid precursor protein) qui signe la promotion de la voie non amyloïdogénique de la dégradation de l'APP⁶⁶.

Une autre hypothèse de recherche consiste à réduire la cascade de lésions observée dans la maladie d'Alzheimer. Une première approche est basée sur l'hypothèse de la cascade amyloïde, elle vise à rétablir un équilibre entre les voies amyloïdogénique et non amyloïdogénique de dégradation de l'APP. Trois types de traitement sont en développement : les modulateurs de secrétases, l'immunothérapie active (vaccin) ou passive, les inhibiteurs de l'agrégation fibrillaire des peptides amyloïdes.

3.6.1. Hypothèse amyloïde

3.6.1.1. Modulateurs de secrétases

L'équilibre entre les voies amyloïdogénique et non amyloïdogénique de la dégradation de l'APP est perturbé dans la maladie d'Alzheimer. Cet équilibre fait intervenir les α secrétase, β

⁶³ Françoise Forette, « Maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques, ALZHEIMER'S DISEASE: THERAPEUTIC PERSPECTIVES », *Gérontologie et société* 32 / n° 128-129, n° 1 (1 septembre 2009), <https://doi.org/10.3917/g.s.128.0209>.

⁶⁴ Michel Clanet, « Quel parcours pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.pdf », 11 avril 2017, http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_pr_michel_clanetdf.pdf.

⁶⁵ R. Bordet « Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique », *La lettre du pharmacologue*, vol. 17, n°1 (janvier-février 2003), <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6654.pdf>.

⁶⁶ Christophe Rochais et al., « Novel Multitarget-Directed Ligands (MTDLs) with Acetylcholinesterase (AChE) Inhibitory and Serotonergic Subtype 4 Receptor (5-HT₄R) Agonist Activities As Potential Agents against Alzheimer's Disease: The Design of Donecopride », *Journal of Medicinal Chemistry* 58, n° 7 (9 avril 2015), <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00115>.

secrétase et γ secrétase. Pour rétablir cet équilibre, l'objectif est de stimuler l' α secrétase ou d'inhiber la β secrétase.

Des expériences ont été conduites pour obtenir des inhibiteurs de β secrétase, cependant les conditions nécessaires au développement de ces molécules ne sont pas remplies⁶⁷. Un activateur de l' α secrétase est actuellement à l'essai dans le traitement de cancers, il s'agit de la bryostatine 1, un activateur de la protéine kinase C, qui augmenterait l'activité de l' α secrétase et réduirait ainsi la concentration de peptide amyloïde dans le cerveau de souris transgénique Alzheimer⁶⁸.

3.6.1.2. Immunothérapie

La stratégie adoptée ici est d'éliminer le peptide amyloïde soit grâce à l'immunité acquise (vaccin), soit par l'utilisation d'anticorps dirigés contre le peptide amyloïde⁶⁹.

L'utilisation de peptides amyloïdes en tant que vaccin chez des souris transgéniques Alzheimer montre une réduction de la formation des plaques séniles. Ces résultats ont conduits à une expérimentation humaine qui a malheureusement été arrêtée, certains patients ayant développés des méningo-encéphalites⁷⁰.

L'utilisation d'anticorps anti peptide amyloïde montre, quant à elle, une clairance du peptide amyloïde du liquide céphalo-rachidien (LCR) vers le sang, avec une amélioration chez les patients testés de leurs performances cognitives. Une étude sur un échantillon plus grand

⁶⁷ Ivory D. Hills et Joseph P. Vacca, « Progress toward a Practical BACE-1 Inhibitor », *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 10, n° 4 (juillet 2007), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659479>.

⁶⁸ René Etcheberrigaray et al., « Therapeutic Effects of PKC Activators in Alzheimer's Disease Transgenic Mice », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, n° 30 (27 juillet 2004), <https://doi.org/10.1073/pnas.0403921101>.

⁶⁹ D. Schenk et al., « Immunization with Amyloid-Beta Attenuates Alzheimer-Disease-like Pathology in the PDAPP Mouse », *Nature* 400, n° 6740 (8 juillet 1999), <https://doi.org/10.1038/22124>.

⁷⁰ J.-M. Orgogozo et al., « Subacute Meningoencephalitis in a Subset of Patients with AD after Abeta42 Immunization », *Neurology* 61, n° 1 (8 juillet 2003), <http://n.neurology.org/content/61/1/46.long>.

(cette étude incluait seulement cinq patients) permettrait de tirer d'avantages d'enseignements⁷¹.

3.6.1.3. Inhibiteurs de l'agrégation des peptides amyloïdes

Un candidat médicament est à l'essai : l'Alzhemed (tramiprosate). C'est un GAG mimétique (il imite les glycosaminoglycanes) qui interférerait avec les peptides amyloïdes inhibant ainsi leurs liaisons avec les glycosaminoglycanes et donc empêchant la formation de feuillets β , cette liaison conduisant à l'agrégation des peptides amyloïdes⁷². Cependant, le suivi de l'Alzhemed n'a pas été poursuivi du fait de l'inefficacité clinique de ce médicament candidat⁷³.

Un autre facteur intervient dans l'agrégation des peptides amyloïdes, à savoir l'influence de métaux tels que le zinc et le cuivre comme catalyseurs de cette agrégation. Un chélateur des ions Zn^{2+} et Cu^{2+} , le clioquinol (PBT-1) a été testé sur un petit échantillon de patients lors d'une étude de phase II. Cette étude montrait une diminution du taux de peptides amyloïdes chez les patients traités, avec une modeste amélioration des performances cognitives⁷⁴.

3.6.2. Approches thérapeutiques ciblant la protéine Tau

Les approches thérapeutiques ciblant l'agrégation amyloïdes n'ayant pas obtenus les résultats attendus, d'autres stratégies ont été étudiées. Ces stratégies concernent la dégénérescence neurofibrillaire et ciblent donc l'agrégation de la protéine Tau. Cette agrégation est favorisée par l'hyperphosphorylation de celle-ci, une première approche

⁷¹ R. C. Dodel et al., « Intravenous Immunoglobulins Containing Antibodies against Beta-Amyloid for the Treatment of Alzheimer's Disease », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, n° 10 (octobre 2004), <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.033399>.

⁷² Jack van Horssen et al., « Heparan Sulphate Proteoglycans in Alzheimer's Disease and Amyloid-Related Disorders », *The Lancet. Neurology* 2, n° 8 (août 2003), [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(03\)00484-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(03)00484-8/fulltext).

⁷³ Paul S. Aisen et al., « Alzhemed: A Potential Treatment for Alzheimer's Disease », *Current Alzheimer Research* 4, n° 4 (septembre 2007), <http://www.eurekaselect.com/78814/article>.

⁷⁴ Craig W. Ritchie et al., « Metal-Protein Attenuation with Idochlorhydroxyquin (Clioquinol) Targeting Abeta Amyloid Deposition and Toxicity in Alzheimer Disease: A Pilot Phase 2 Clinical Trial », *Archives of Neurology* 60, n° 12 (décembre 2003), <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1685>.

concerne donc l'hyperphosphorylation de la protéine Tau.⁷⁵ Une deuxième stratégie vise à inhiber l'agrégation de la protéine Tau en utilisant des agents intercalants.

3.6.2.1. Inhibition de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau

La phosphorylation de la protéine Tau est le résultat de l'équilibre entre l'action de kinases (GSK3 β , CDK5, ERK2 ...) et l'action de phosphatase (PP2A). Certains inhibiteurs de kinases tels que l'alsterpaullone dirigé contre la CDK5 et la GSK3 β ou le CHIR-98014 dirigé contre la GSK3 β ont été étudiés sur des modèles murins⁷⁶. Cependant, la plupart des inhibiteurs de kinases sont dirigés contre les sites de fixation de l'ATP et ne sont donc pas spécifiques de GSK3, de CDK5 ou d'ERK2.

3.6.2.2. Inhibition de l'agrégation de la protéine Tau

L'inhibition de l'agrégation de la protéine Tau peut aussi se faire grâce à l'utilisation d'agents intercalants. L'identification de molécules inhibitrices de l'agrégation Tau a pu se faire grâce au criblage de banques de molécules. Cette méthode a permis de mettre en évidence les propriétés inhibitrices de l'agrégation de la protéine Tau d'antraquinones, de phénothiazines, de porphyrines et de polyphénols.⁷⁷ Par exemple, le bleu de méthylène (méthylthioninium) a été testé dans un essai clinique de phase II dans ce sens et les résultats de cette étude suggèrent un effet thérapeutique important.⁷⁸

⁷⁵ Michael P. Mazanetz et Peter M. Fischer, « Untangling Tau Hyperphosphorylation in Drug Design for Neurodegenerative Diseases », *Nature Reviews Drug Discovery* 6, n° 6 (juin 2007), <https://doi.org/10.1038/nrd2111>.

⁷⁶ Ian Churcher, « Tau Therapeutic Strategies for the Treatment of Alzheimers Disease », *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 28 février 2006, <http://www.eurekaselect.com/57086/article>.

⁷⁷ Anthony Daccache, « Etude du mécanisme d'agrégation de la protéine Tau et son inhibition par des composés polyphénoliques », 2011, <https://ori-nuxeo.univ-lille1.fr/nuxeo/site/esupversions/f17eed6e-8263-45ed-af7c-5b23bf764850>.

⁷⁸ Claude M. Wischik et al., « Tau Aggregation Inhibitor Therapy: An Exploratory Phase 2 Study in Mild or Moderate Alzheimer's Disease », *Journal of Alzheimer's Disease* 44, n° 2 (1 janvier 2015), <https://doi.org/10.3233/JAD-142874>.

3.6.3. Approches complémentaires

D'autres stratégies de prise en charge de la maladie d'Alzheimer s'appuient sur des constats émis dans des études épidémiologiques. Ces études, dont les résultats n'ont pas été confirmés par des essais contrôlés, suggèrent une influence positive sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer des anti-inflammatoires, des statines, des œstrogènes et des antihypertenseurs⁷⁹.

3.6.3.1. Anti-inflammatoires

La production des peptides amyloïdes entraîne une réponse inflammatoire médiée par des cytokines dont les interleukines 1 et 6, qui augmenterait la production de l'APP et *in fine* permettrait l'augmentation de la concentration en peptides amyloïdes⁸⁰. L'utilisation d'anti-inflammatoires serait donc intéressante pour interrompre ce cercle vicieux.

Malgré des observations épidémiologiques encourageantes⁸¹, les essais contrôlés réalisés avec l'utilisation d'inhibiteurs de cyclo-oxygénases (Cox) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) n'ont pas apportés la preuve d'une prévention ou d'un ralentissement de la maladie d'Alzheimer⁸².

3.6.3.2. Modulation du cholestérol

Le cholestérol a un rôle important dans le mécanisme pathologique de la maladie d'Alzheimer. La voie amyloïdogénique du clivage de l'APP est favorisée lorsque les

⁷⁹ Sandrine Andrieu et al., « Prevention of Sporadic Alzheimer's Disease: Lessons Learned from Clinical Trials and Future Directions », *The Lancet. Neurology* 14, n° 9 (septembre 2015), [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00153-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00153-2).

⁸⁰ Edith G. McGeer et Patrick L. McGeer, « Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease », *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27, n° 5 (août 2003), [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00124-6).

⁸¹ Christine A. Szekely et al., « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for the Prevention of Alzheimer's Disease: A Systematic Review », *Neuroepidemiology* 23, n° 4 (août 2004), <https://doi.org/10.1159/000078501>.

⁸² Paul S. Aisen et al., « Effects of Rofecoxib or Naproxen vs Placebo on Alzheimer Disease Progression: A Randomized Controlled Trial », *JAMA* 289, n° 21 (4 juin 2003), <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.2819>.

membranes cellulaires sont riches en cholestérols et, à l'inverse, défavorisée lorsque la bicouche lipidique contient beaucoup de phospholipides⁸³.

Les études faites sur l'utilisation des inhibiteurs de la 3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase ou statines rapportent des résultats contradictoires^{84 85} : Bien que l'utilisation de statines permette une diminution significative de la prévalence de la maladie d'Alzheimer chez les patients concernés⁸⁶, l'étude PROSPER conclue à l'absence d'un effet significatif de la pravastatine sur la fonction cognitive⁸⁷.

3.6.3.3. Œstrogènes

Des travaux épidémiologiques ont montré une action bénéfique sur la cognition des traitements hormonaux substitutifs (THS utilisant des œstrogènes)⁸⁸. Cependant, les essais contrôlés n'ont pas confirmés cette hypothèse^{89 90}. De plus, l'utilisation des traitements hormonaux substitutifs augmente le risque d'apparition ou d'aggravation d'autres pathologies, notamment cardiovasculaires ou de cancers.

⁸³ Benjamin Wolozin, « Cholesterol and the Biology of Alzheimer's Disease », *Neuron* 41, n° 1 (8 janvier 2004), [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00840-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00840-7).

⁸⁴ B. Wolozin et al., « Re-Assessing the Relationship between Cholesterol, Statins and Alzheimer's Disease », *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum* 185 (2006), <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00687.x>.

⁸⁵ H. Jick et al., « Statins and the Risk of Dementia », *Lancet (London, England)* 356, n° 9242 (11 novembre 2000), [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)03155-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)03155-X/fulltext).

⁸⁶ B. Wolozin et al., « Decreased Prevalence of Alzheimer Disease Associated with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors », *Archives of Neurology* 57, n° 10 (octobre 2000), <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/777715>.

⁸⁷ James Shepherd et al., « Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): A Randomised Controlled Trial », *The Lancet* 360, n° 9346 (23 novembre 2002), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X).

⁸⁸ Erin S. LeBlanc et al., « Hormone Replacement Therapy and Cognition: Systematic Review and Meta-Analysis », *JAMA* 285, n° 11 (21 mars 2001), <https://doi.org/10.1001/jama.285.11.1489>.

⁸⁹ Ruth A. Mulnard et al., « Estrogen Replacement Therapy for Treatment of Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial », *JAMA* 283, n° 8 (23 février 2000), <https://doi.org/10.1001/jama.283.8.1007>.

⁹⁰ Eva Hogervorst et al., « Hormone Replacement Therapy to Maintain Cognitive Function in Women with Dementia », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1 (21 janvier 2009), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003799.pub2>.

3.6.3.4. Antioxydants

D'après le mécanisme pathologique de la maladie d'Alzheimer, l'utilisation d'antioxydants semble être intéressante pour prévenir l'apparition ou limiter le développement de la maladie. Mais les résultats des études menées à ce sujet sont contradictoires^{91 92}. Les observations épidémiologiques permettent de conclure à l'intérêt d'une alimentation riche en antioxydants, avec notamment la vitamine A et la vitamine E, dans la prévention de l'apparition de la maladie d'Alzheimer⁹³. Par contre, les essais randomisés qui testent l'utilisation de la vitamine E ne concluent pas à la diminution significative de l'évolution d'une déficience cognitive légère vers la maladie d'Alzheimer⁹⁴.

3.6.3.5. Antihypertenseurs

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque d'apparition de démence chez les patients hypertendus⁹⁵. La démence vasculaire est explicable par l'apparition de lésions cérébrales au décours d'un accident vasculaire cérébral (AVC)⁹⁶, par contre, le lien entre la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer est peu

⁹¹ Martha Clare Morris et al., « Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study », *JAMA* 287, n° 24 (26 juin 2002), <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195057>.

⁹² M. Sano et al., « A Controlled Trial of Selegiline, Alpha-Tocopherol, or Both as Treatment for Alzheimer's Disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study », *The New England Journal of Medicine* 336, n° 17 (24 avril 1997), <https://doi.org/10.1056/NEJM199704243361704>.

⁹³ Marianne J. Engelhart et al., « Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease », *JAMA* 287, n° 24 (26 juin 2002), <https://doi.org/10.1001/jama.287.24.3223>.

⁹⁴ Ronald C. Petersen et al., « Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment », *The New England Journal of Medicine* 352, n° 23 (9 juin 2005), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050151>.

⁹⁵ Françoise Forette et al., « Prevention of Dementia in Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial », *The Lancet* 352, n° 9137 (24 octobre 1998), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03086-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03086-4).

⁹⁶ Christophe Tzourio et al., « Effects of Blood Pressure Lowering with Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients with Cerebrovascular Disease », *Archives of Internal Medicine* 163, n° 9 (12 mai 2003), <https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>.

clair⁹⁷. L'utilisation de médicaments antihypertenseurs permet une diminution du risque d'apparition de démences, toutes causes confondues⁹⁸.

4. Prise en charge de patients atteints de la maladie d'Alzheimer par des thérapies non conventionnelles

4.1.Introduction

La recherche d'autres traitements que ceux disponibles aujourd'hui sur le marché a conduit à émettre d'autres stratégies que le rétablissement de la transmission cholinergique, déficiente chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les axes de recherche abordés dans la partie précédente mettent en jeu des médicaments déjà existants (antihypertenseurs) ou en voie de développement (donécopride). Les constats épidémiologiques décrits succinctement donnent des perspectives intéressantes quant à l'utilisation d'antioxydants, d'anti-inflammatoires ou de réduction de la synthèse endogène du cholestérol. Ces actions peuvent être exercées par des thérapies non conventionnelles. L'acérola et les baies de goji sont par exemple une source alimentaire d'antioxydants ; le curcuma et le gingembre sont utilisés traditionnellement comme anti-inflammatoires naturels ; la levure de riz rouge contient des monacolines, des inhibiteurs naturels de l'HMG-CoA réductase. Cependant, comme nous le verrons par la suite, il existe peu de données concernant les doses recommandées, l'efficacité et la sécurité de ces thérapies non conventionnelles.

⁹⁷ I. Skoog et al., « 15-Year Longitudinal Study of Blood Pressure and Dementia », *Lancet (London, England)* 347, n° 9009 (27 avril 1996), [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)90608-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)90608-X/fulltext).

⁹⁸ Olivier Hanon et al., « Relationship between Antihypertensive Drug Therapy and Cognitive Function in Elderly Hypertensive Patients with Memory Complaints », *Journal of Hypertension* 24, n° 10 (octobre 2006), <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244961.69985.05>.

Les thérapies non conventionnelles que nous verrons par la suite peuvent être utilisées à différents stades de la maladie d'Alzheimer. Elles peuvent être utilisées, dans une prise en charge globale, comme outils de prévention de l'apparition de la maladie d'Alzheimer, comme traitements complémentaires en vue de ralentir la progression de la maladie, ou comme thérapie de soutien pour soulager des symptômes de la maladie⁹⁹. En résumé, ces thérapies non conventionnelles peuvent avoir leur place en tant qu'outils de prévention primaire, secondaire ou tertiaire dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

4.2.Soulagement des symptômes survenant dans la progression de la maladie d'Alzheimer

L'objectif est d'utiliser ici les thérapies non conventionnelles comme des traitements adjuvants dans la prévention tertiaire de la maladie d'Alzheimer, ou dans d'autres termes, pour soulager des symptômes qui apparaissent dans la progression de cette maladie. Les symptômes qui seront traités dans la suite de cette thèse sont les troubles du comportement perturbateurs et les troubles du sommeil, les troubles du comportement déficitaires, la dénutrition.

D'autres troubles, qui ne seront qu'évoqués dans cette thèse tels que certains effets secondaires des traitements conventionnels, à savoir l'inhibition de la cholinestérase et la régulation de l'activité glutamatergique, peuvent être traités par des thérapies non conventionnelles. Ces effets indésirables peuvent être des troubles gastro-intestinaux avec nausées, vomissements, diarrhées, des crampes musculaires, une bradycardie et parfois des troubles extrapyramidaux.

⁹⁹ Michel Clanet « Quel parcours pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.pdf », 11 avril 2017, http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_pr_michel_clanetdf.pdf.

La prise en charge des symptômes survenant dans la progression de la maladie d'Alzheimer peut faire l'objet d'une thèse à part entière, le nombre de traitements existant étant très grand, il sera seulement fait état ici des traitements naturels existants et seule la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs et des troubles du sommeil sera plus détaillée.

4.2.1. Les troubles du comportement perturbateurs et les troubles du sommeil

Les troubles du comportement perturbateurs sont définis et évalués par l'inventaire neuropsychiatrique (NPI, soit Neuropsychiatric Inventory)¹⁰⁰. Ils regroupent les idées délirantes, les hallucinations, l'agitation et/ou l'agressivité, l'exaltation de l'humeur, la désinhibition, l'irritabilité, et les comportements moteurs aberrants¹⁰¹. Le NPI évalue aussi la dépression, l'anxiété et l'apathie qui sont des troubles du comportement déficitaires, et les troubles du sommeil et de l'appétit, que nous aborderons dans les prochaines parties.

Des troubles du sommeil peuvent apparaître chez des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer, ils sont dus au grand âge (avec un besoin de sommeil différent de la personne jeune), à des effets indésirables des traitements utilisés, ou à des troubles induits par la progression de la maladie. Des thérapies non conventionnelles peuvent contribuer à normaliser le sommeil, en n'ayant pas l'impact négatif sur la progression de la maladie que l'on observe avec l'utilisation des benzodiazépines et des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines.

¹⁰⁰ J. L. Cummings et al., « The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive Assessment of Psychopathology in Dementia », *Neurology* 44, n° 12 (décembre 1994), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7991117>.

¹⁰¹ HAS « maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf », mai 2009, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf.

Les troubles du sommeil sont à rapprocher des troubles du comportement perturbateurs quant à leur prise en charge par des thérapies non conventionnelles, ce sont les propriétés sédatives communes des thérapies utilisées qui permettent la résolution de ces troubles.

4.2.1.1. Aromathérapie

Plusieurs études ont été publiées sur l'intérêt de l'utilisation des huiles essentielles de lavande vraie (*Lavandula angustifolia*) et de mélisse (*Melissa officinalis*) dans la prise en charge de l'agitation chez des patients atteints de démences séniles^{102 103}. L'utilisation des huiles essentielles est le domaine où les thérapies non conventionnelles sont le plus étudiées dans la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs et donc qui s'appuie sur les bases scientifiques les plus solides actuellement.

De nombreuses autres huiles essentielles peuvent être utilisées pour traiter les troubles du comportement perturbateurs et les troubles du sommeil, cependant leur utilisation n'a pas fait l'objet d'études aussi complètes que celles qui concernent les deux huiles essentielles déjà citées. Ces huiles essentielles contiennent des molécules aromatiques négatives telles que des esters, des cétones ou des aldéhydes qui confèrent à ces huiles essentielles leur propriété sédative. La figure 8 présente les propriétés excitantes ou sédatives des composés aromatiques selon leur charge électrique et leur polarité.

¹⁰² L. Thorgrimsen et al., « Aroma Therapy for Dementia », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 3 (2003), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003150>.

¹⁰³ Clive Holmes et Clive Ballard, « Aromatherapy in Dementia », *Advances in Psychiatric Treatment* 10, n° 4 (juillet 2004), <https://doi.org/10.1192/apt.10.4.296>.

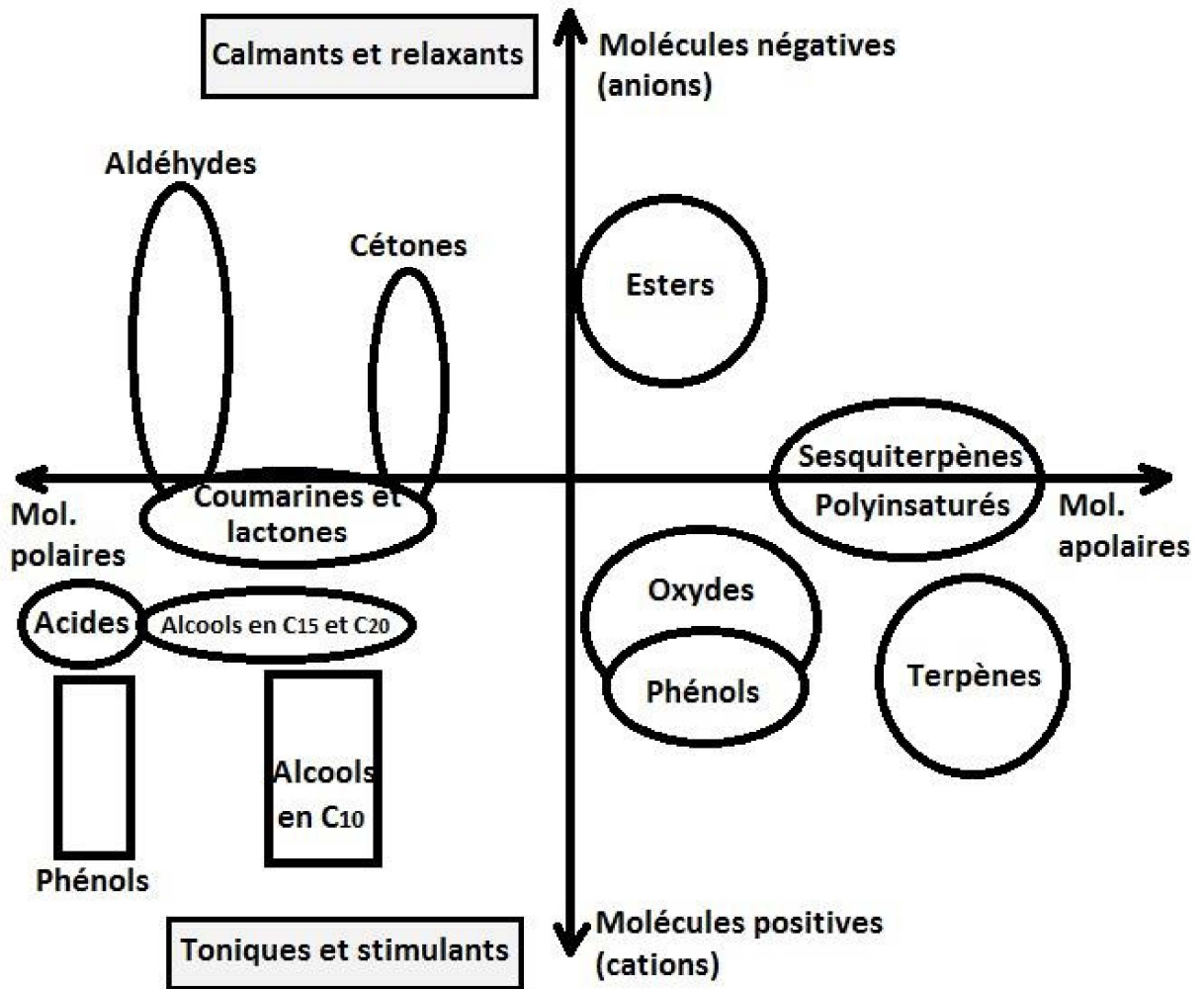


Figure 8 : Classification des composés aromatiques selon leur charge électrique et leur polarité¹⁰⁴.

4.2.1.1.1. *Lavandula angustifolia*



Figure 9 : Illustration de sommités fleuries de Lavande officinale

¹⁰⁴ Pierre Franchomme, Roger Jollois, et Daniel Péroël, *L'aromathérapie exactement*, Roger Jollois édition, août 2001.

L'huile essentielle de lavande vraie (ou officinale) est composée de 20 à 45 % de linalol, de 25 à 47 % d'acétate de linalyle, et dans des proportions moindres, de terpinèn-4-ol, de β caryophyllène, de β ocimène et d'acétate de lavandulyle. L'acétate de linalyle et le linalol donnent à cette huile essentielle ses propriétés sédatives¹⁰⁵.

4.2.1.1.1.1. Conseils d'utilisation

En prévention des crises, cette huile essentielle peut être diffusée dans le lieu de vie à raison de 15 gouttes dans un diffuseur, pendant 2 h, ceci une à deux fois par jour.

On peut utiliser cette huile essentielle en inhalation, à savoir appliquer 1 à 2 gouttes sur un support, un mouchoir en tissu par exemple et respirer profondément en appliquant délicatement ce mouchoir contre le nez pendant une minute, en cas d'accès d'agressivité.

4.2.1.1.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 à 2 gouttes au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant la diffusion de cette huile essentielle.

A cause de ses propriétés hypotensives (vasodilatation), cette huile essentielle est à utiliser avec précaution chez les sujets à risque.

Un usage prolongé d'huile essentielle de lavande officinale, dont la composition est riche en esters, tend à dessécher les téguments, il est recommandé de diluer cette huile essentielle dans une huile végétale pour limiter cet effet indésirable lors d'une utilisation par voie cutanée au long cours.

¹⁰⁵ Florine Harnist « L'huile essentielle de lavande officinale : état des connaissances sur ses potentialités thérapeutiques », 15 juin 2013, <http://www.au-bonheur-dessences.com/wp-content/uploads/2016/02/these-florine-harnist.pdf>.

4.2.1.1.2. *Melissa officinalis*

L'huile essentielle de mélisse officinale est composée de 35 à 75 % de citral (avec en mélange du géraniol et du néral), de 2 à 23 % de β caryophyllène, de 2 à 15 % de citronellal et de moins de 12 % de germacrène D. Ce sont les aldéhydes terpéniques et les sesquiterpènes de cette huile essentielle qui lui confèrent ses propriétés sédatives¹⁰⁶.

4.2.1.1.2.1. Conseils d'utilisation

En prévention des crises, il est possible de diffuser 15 gouttes d'huile essentielle de mélisse dans le lieu de vie pendant 1 heure, ceci 1 à 2 fois par jour¹⁰⁷.

En cas de crise (agitation et/ou agressivité), il est possible de prendre par voie orale 1 goutte d'huile essentielle de mélisse sur un support (à savoir un comprimé neutre, une cuillère à café de miel ou d'huile végétale, ou sur un sucre) à laisser fondre en bouche.

4.2.1.1.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 à 2 gouttes au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant la diffusion de cette huile essentielle.

En raison du caractère dermocaustique à l'état pure de cette huile essentielle, il est conseillé de la diluer au dixième s'il on veut l'utiliser par voie cutanée, pour les mêmes raisons, il est déconseillé de l'inhaler.

A cause de ses propriétés hypotensives (vasodilatation), cette huile essentielle est à utiliser avec précaution chez les sujets à risque.

¹⁰⁶ Nathalie Ronat « La mélisse (*Melissa officinalis* L.) », 14 mai 2001, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01468146/document>.

¹⁰⁷ Clive G. Ballard et al., « Aromatherapy as a Safe and Effective Treatment for the Management of Agitation in Severe Dementia: The Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Melissa », *The Journal of Clinical Psychiatry* 63, n° 7 (juillet 2002), <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2002/v63n07/v63n0703.aspx>.

De plus, son utilisation est contre-indiquée chez les personnes en hypothyroïdie ou prenant des hormones thyroïdiennes (la prise de cette huile essentielle entraîne une diminution de la concentration sérique et hypophysaire en TSH).

4.2.1.1.3. Autres huiles essentielles

Les huiles essentielles qui contiennent des substances aromatiques négativantes possèdent des propriétés sédatives¹⁰⁸. Ces substances négativantes sont les aldéhydes, à savoir les citrals de la verveine citronnée et de la mélisse officinale, et le cuminal du cumin, cependant les aldéhydes sont dermocaustiques ; les éthers et les esters (camomille noble, ylang-ylang, feuilles de mandarine, zestes ou feuilles de bergamote) ; les alcaloïdes terpéniques de la racine d'angélique. Dans *Ravensara aromatica*, le couple eucalyptol et α -terpinéol facilite l'induction du sommeil. Certains auteurs indiquent une activité hypnotique du linalol. Certains composés azotés comme l'antranylate de méthyle des feuilles et des zestes de mandarine développent des propriétés anxiolytiques.

De plus, les coumarines sont à la fois anticoagulantes et sédatives, ceci par diminution de l'excitabilité réflexe au niveau central. Les coumarines sont présentes dans les huiles essentielles d'Apiacées (*Ammi*, *Angelica*, *Apium*, *Pastinaca*, *Peucedanum*, *Petroselinum* et *Laserpitium*), des Astéracées (*Artemisia* et *Tagetes*), des Rutacées (*Citrus*, *Ruta*, *Fagara* et *Skimmia*), des Lamiacées (*Lavendula*), des Pittosporacées (*Pittosporum*). Cependant l'utilisation de ces coumarines peut entraîner une photosensibilisation.

4.2.1.2. Phytothérapie

Il n'existe pas d'études spécifiques qui traitent de l'utilisation de plantes ou d'extraits de plantes en vue de prévenir ou de traiter des épisodes d'agitation ou d'agressivité chez la

¹⁰⁸ Michel Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.

personne âgée démente¹⁰⁹. Cependant, l'usage traditionnel de plantes pour exploiter leurs propriétés calmantes ou sédatives ouvre des perspectives intéressantes¹¹⁰. Il serait intéressant de contrôler l'intérêt de l'utilisation de ces plantes grâce à des études spécifiques. La liste de plante qui suit n'est pas exhaustive, beaucoup de plantes ont en effet des propriétés sédatives qui peuvent être mises à contribution ici¹¹¹.

4.2.1.2.1. *Passiflora incarnata*



Figure 10 : Illustration d'inflorescences de Passiflore

La passiflore est un arbuste grimpant originaire d'Amérique latine, appartenant à la famille des Passifloracées, dont les parties aériennes sont utilisées traditionnellement dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes (et des enfants) notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. Actuellement, des hypothèses ont été émises sur les principes actifs responsables de cette activité sédative, mais ces hypothèses n'ont pas été vérifiées scientifiquement (par des essais contrôlés en double aveugle in situ et in vitro par exemple). Les substances qui seraient responsables de l'activité sédative des extraits de passiflore sont le maltol qui possède un effet dépresseur (inhibition de la locomotion spontanée et prolongation de la narcose barbiturique), les alcaloïdes dont les β -

¹⁰⁹ Jean Bruneton, *Phytothérapie les données de l'évaluation*, Lavoisier édition, 12 avril 2002.

¹¹⁰ Jean Bruneton, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Lavoisier édition, 4^{ème} édition, 2 décembre 2009.

¹¹¹ Max Wichtl et Robert Anton, *Plantes thérapeutiques Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, Tec et Doc Lavoisier édition, 10 novembre 2003.

carbolines qui interagissent avec les récepteurs centraux, certains flavonoïdes (5,7-dihydroxyflavone...) qui sont des ligands des récepteurs aux benzodiazépines.

4.2.1.2.1.1. Conseils d'utilisation

La passiflore peut être administrée sous forme d'infusion, de teintures, d'extraits fluides, de sirops ou de gélules, ou associée dans des spécialités à visée sédatrice ou anxiolytique.

En infusion, il est conseillé de boire 2 à 3 tasses, renfermant 2 g de drogue végétale, dans la journée ou 1 à 2 tasses au coucher. En ce qui concerne les gélules, prendre 200 mg 1 à 2 fois par prise, jusqu'à 3 fois par jour.

4.2.1.2.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Un surdosage en extrait de passiflore peut entraîner des céphalées. L'association des extraits de passiflore avec un autre sédatif majora la sédation. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.2.1.2.2. *Humulus lupulus*

Le houblon est une herbacée vivace et dioïque, appartenant à la famille des Cannabacées, dont l'inflorescence femelle appelée cône est utilisée traditionnellement pour stimuler l'appétit et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes (et des enfants) notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. L'efficacité neurosédatrice des extraits de houblon a été confirmée cliniquement sans pour autant avoir identifié les constituants responsables de cette activité. Les substances qui seraient responsables de l'activité pharmacologique des extraits de houblon seraient des dérivés du phloroglucinol à action antispasmodique, l'humulone et la lupulone qui sont des composés amers responsables de l'activité stomacale et apéritive et probablement d'une activité sédatrice, le méthylbuténol à activité neurosédatrice.

4.2.1.2.2.1. Conseils d'utilisation

Le houblon peut être administré sous forme d'infusion, de sirop, de teinture, d'extrait ou de gélules, ou associé dans des spécialités à visée sédative.

Pour toutes les formes galéniques, prendre l'équivalent de 200 mg d'extrait de houblon matin et soir.

4.2.1.2.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Un surdosage en extrait de houblon peut entraîner des céphalées, des nausées ou des vertiges. Du fait de la présence de molécules œstrogène-like dans les extraits de houblon, son utilisation est contre-indiquée chez la femme souffrant d'un cancer hormono-dépendant (sein, ovaire). L'association des extraits de houblon avec un autre sédatif majore la sédation. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.2.1.2.3. *Tilia cordata*

Le tilleul est un arbre de la famille des Tiliacées dont l'aubier est utilisé traditionnellement pour stimuler les organes émonctoires (foie, reins, poumons, peau, intestins) entre autres par son action cholérétique, et dont l'inflorescence est utilisé traditionnellement dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes (et des enfants) notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. Les composés responsables de l'activité sédative de l'inflorescence de tilleul sont majoritairement des composés aromatiques contenus dans celle-ci, à savoir le linalol, le géraniol, l'alcool benzylique et le farnésol.

4.2.1.2.3.1. Conseils d'utilisation

L'inflorescence de tilleul peut être consommée en infusion, en teinture, en gélules ou associée dans des spécialités à visée sédative.

Quel que soit la forme galénique, prendre 2 à 4 g de drogue végétale par jour.

4.2.1.2.3.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Un surdosage en inflorescence de tilleul peut entraîner des troubles digestifs sans gravité (diarrhées). L'association d'inflorescence de tilleul avec un autre sédatif majore la sédation. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.2.1.2.4. *Melissa officinalis*



Figure 11 : Illustration des parties aériennes de Mélisse officinale.

La mélisse est une herbacée appartenant à la famille des Lamiacées dont les feuilles sont utilisées traditionnellement dans le traitement symptomatique des états neurotoniques (troubles mineurs du sommeil). Les composés responsables de l'activité sédatrice des feuilles de mélisse sont principalement les dérivés aromatiques contenus dans celles-ci, à savoir le géraniol, le néral et le β -caryophyllène.

4.2.1.2.4.1. Conseils d'utilisation

Les feuilles de mélisse peuvent être administrées sous forme de tisanes, d'alcoolature, d'hydrolat, de gélules ou associée dans des spécialités à visée sédatrice.

Quel que soit la forme galénique, prendre 300 à 600 mg d'extrait de mélisse par jour.

4.2.1.2.4.2. Mise en garde et précautions d'emploi

A cause de ses propriétés hypotensives (vasodilatation), les feuilles de mélisse sont à utiliser avec précaution chez les sujets à risque.

De plus, son utilisation est contre-indiquée chez les personnes en hypothyroïdie ou prenant des hormones thyroïdiennes (la prise de cette plante entraîne une diminution de la concentration sérique et hypophysaire en TSH). L'association de feuilles de mélisse avec un autre sédatif majore la sédation. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.2.1.2.5. *Valeriana officinalis*

La valériane est une herbacée bisannuelle dont les parties souterraines sont utilisées traditionnellement dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes (et des enfants) notamment en cas de troubles du sommeil. Les composés responsables de l'activité sédatrice des rhizomes de valériane sont les composés aromatiques dont la valéranone et l'acétate de bornyle, les valépotriates (des iridoïdes), et les lignanes. Ces composés pris isolément ne démontrent pas l'effet observé lors de l'utilisation de ces substances en mélange, il y a donc une synergie d'action de ces composés. La valéranone diminue la motilité de la souris, les acides valéréniques, métabolites des valépotriates, inhibent la métabolisation de l'acide γ -aminobutyrique (GABA), les lignanes possèdent une affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A}.

4.2.1.2.5.1. Conseils d'utilisation

Les parties souterraines de valériane peuvent être consommées sous forme de tisane, d'extrait, de teinture, de gélules ou associées avec d'autres plantes à visée sédatrice.

La posologie diurne d'extrait sec de valériane est de 45 à 125 mg (soit 250 à 650 mg de drogue végétale) par jour. Cette prise dans la journée permet la prise en charge des

manifestations anxieuses ou de l'agitation. La posologie nocturne est de 700 mg le soir et de nouveau 700 mg avant le coucher pour traiter les troubles mineurs du sommeil.

4.2.1.2.5.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Les extraits de parties souterraines de valériane contenant des valépotriates sont à proscrire du fait de la cytotoxicité de ces valépotriates sur des cellules tumorales (souche HTC hépatocytaire) et sur des cellules saines (souche fibroblastique 3T3).

L'association de rhizomes de valériane avec un autre sédatif majeure la sédation. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.2.1.2.6. *Eschscholzia californica*

Le pavot de Californie est une Papavéracée originaire de l'ouest des États-Unis. On utilise en phytothérapie soit la plante entière, soit les parties aériennes, sous forme de broyat contenu dans des gélules ou à infuser, d'extrait de plante standardisé (EPS), ou de teinture mère. Cette plante contient des alcaloïdes isoquinoléiques (pavines, aporphine), des hétérosides cyanogénétiques (linamarine), des flavonoïdes, des caroténoïdes et des mucilages. Cette plante peut être utilisée ici pour ses propriétés sédatives, hypnotiques et anxiolytiques. Bien qu'appartenant à la famille des Papavéracées, cette plante ne possède pas de propriétés narcotiques.

4.2.1.2.6.1. Conseils d'utilisation

Les alcaloïdes sédatifs contenus dans cette plante sont insolubles dans l'eau, il est donc inapproprié d'utiliser les tisanes à base d'eschscholzia.

On peut utiliser la teinture mère à raison de 100 à 150 gouttes le soir, ½ à 1 heure avant le coucher.

Les gélules contenant 300 mg d'extrait sec standardisé de pavot de Californie peuvent être prises à raison de 2 gélules le soir, ½ à 1 heure avant le coucher.

4.2.1.2.6.2. Mise en garde et précautions d'emploi

L'association d'extrait de pavot de Californie avec un autre sédatif majeure la sédation. Cette plante contient des alcaloïdes qui contre-indiquent son utilisation en cas d'antécédents de glaucome (même si la sanguinarine incriminée est présente surtout dans les racines de la plante). Cette plante faisant partie des Papavéracées, son association avec des opioïdes est déconseillée. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.2.1.2.7. *Crataegus monogyna*

L'aubépine est un arbuste de la famille des Rosacées dont les sommités fleuries sont utilisées traditionnellement dans les troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte (cœur sain) et dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes (et des enfants) notamment en cas de troubles du sommeil. Les composés responsables de l'activité de l'aubépine sont les procyanidines (flavan-3-ols dimères ou polymères) et les flavonoïdes (hyperoside, rutoside, vitexine).

4.2.1.2.7.1. Conseils d'utilisation

Les sommités fleuries d'aubépine peuvent être utilisées sous forme de tisane, de teinture, d'extrait fluide, de gélules ou associées à d'autres plantes à visée sédative et/ou cardiaque.

Sous forme de tisane, prendre 1 à 1,5 g de drogue végétale à raison de 3 à 4 fois par jour. Pour les gélules, prendre 350 mg 3 fois par jour.

4.2.1.2.7.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Les sommités fleuries d'aubépine ont un tropisme cardiaque important, il est donc déconseillé de prendre des remèdes à base d'aubépine en cas d'insuffisance coronarienne

sévère. L'apparition de symptômes d'angor (douleurs thoraciques irradiant ou non dans le bras) ou de dyspnée ne dispense pas d'une consultation médicale en urgence. Une utilisation à doses élevées en extrait d'aubépine peut entraîner une hypotension. L'association d'extraits d'aubépine et d'un autre sédatif majeure la sédation. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.2.1.3. Homéopathie

L'utilisation de l'homéopathie pour traiter les troubles du comportement perturbateurs ne repose que sur un usage empirique. Aucune étude ne démontre l'efficacité d'une telle pratique. Celle-ci ne doit pas se substituer à la prise en charge classique de ces troubles chez la personne âgée démente. Voici néanmoins le tableau 2 représentant les souches homéopathiques utilisables selon les symptômes observés avec un schéma posologique correspondant¹¹² :

Symptômes	Remèdes homéopathiques	Posologie
Personne âgée agitée avec parfois exhibitionnisme (ou autres idées délirantes)	Hyoscyamus niger 9 CH	2 granules 3 fois par jour
Changement brutal de l'humeur, agressivité soudaine	Mercurius solubilis 9 CH	1 dose par semaine
Agitation avec réveils nocturnes, sujet maniaque avec des idées morbides	Arsenicum album 9 CH	2 granules 3 fois par jour
Angoisse avec légère paranoïa et logorrhée	Lachesis 9 CH	2 granules 3 fois par jour
Agitation générale de tous les membres	Tarentula hispanica 9 CH	2 granules 3 fois par jour
Agitation améliorée par le mouvement et aggravé par l'humidité froide	Rhus toxicodendron 9 CH	2 granules 3 fois par jour

Tableau 2 : Souches homéopathiques utilisables en cas de troubles du comportement perturbateurs.

¹¹² Sarembaud et Poitevin, *Homéopathie*, Elsevier Masson édition, 19 décembre 2011.

En ce qui concerne les troubles du sommeil, l'homéopathie est une source de traitement intéressant malgré l'absence d'étude démontrant son effet *versus* placebo. Voici le tableau 3 récapitulatif des traitements homéopathiques utilisables en cas de troubles du sommeil :

Symptômes	Remèdes homéopathiques	Posologie
Insomnie avec agitation	Argentum nitricum 9 CH	2 granules au coucher
Absence de sommeil la nuit	Luesinum 9 CH	2 granules au coucher
Réveil à minuit sans pouvoir se rendormir	Aconitum napellus 9 CH	2 granules au coucher
Réveil entre 1 heure et 3 heures du matin, avec agitation et anxiété	Arsenicum album 9 CH	2 granules au coucher
Réveil entre 2 heures et 4 heures du matin, avec fatigue	Kalium carbonicum 9 CH	2 granules au coucher
Pour se désintoxiquer des somnifères	Draineur hépato-urinaire Associé à Isothérapeutique du somnifère 5 CH	10 gouttes 3 fois par jour ; 2 granules 3 fois par jour et au coucher
En général	1 cuillère à soupe de Tilia TM dans un bain	Le soir au coucher

Tableau 3 : Souches homéopathiques utilisables en cas de troubles du sommeil.

4.2.1.4. Gemmothérapie

L'emploi de remèdes de gemmothérapie dans la prise en charge de troubles du comportement perturbateurs doit se faire de façon préventive. Ces traitements de phytembryothérapie reposent la plupart du temps sur une modulation hormonale, ou sur d'autres mécanismes d'action lents qui ne permettent pas de traiter des accès d'agitation¹¹³. Les macérâts utilisés ici doivent être pris sur le long cours. Malheureusement, les études descriptives ou épidémiologiques concernant l'utilisation de ces traitements sont rares et ne permettent pas de démontrer l'intérêt de l'utilisation des produits de gemmothérapie.

¹¹³ Gérard Guéniot et Franck Ledoux, *La phytembryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie*, Amyris édition, 16 avril 2012.

Le schéma posologique concernant la prise de remèdes de phytembryothérapie est constant. Il est conseillé de prendre ces traitements à jeun, de préférence le soir, à raison de 5 à 15 gouttes (de macérât glycéринé concentré) pures ou diluées dans un verre d'eau, à garder en bouche 5 minutes avant d'avalier, ceci 5 jours sur 7.

Les précautions d'emploi qui garantissent l'innocuité de ces traitements sont peu ou pas étudiées, la composition chimique des macérâts utilisés n'étant pas décrite. Ces précautions concernent donc la présence d'alcool et de glycérine dans ces traitements, et des précautions connues concernant l'utilisation phytothérapique de ces plantes¹¹⁴.

4.2.1.4.1. *Salix alba* :

Le macérât de bourgeon de saule blanc permet de traiter les excès au niveau mental et sexuel. Ainsi, il permet donc au niveau psychique de freiner les hystéries, les angoisses, l'anxiété et l'insomnie nerveuse.

La plante contenant des salicylates, le macérât de bourgeons de saule est à utiliser avec prudence en cas de prise d'un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire, d'anti-inflammatoires, ou en cas d'antécédents d'ulcère gastroduodéal.

4.2.1.4.2. *Tilia tomentosa* :

L'action du macérât de bourgeons de tilleul a un tropisme essentiellement nerveux, c'est un sédatif et un hypnotique doux : il apaise les troubles du sommeil, il traite les dépressions, les névroses d'angoisse et obsessionnelles. Ce macérât contient en effet du farnésol qui lui confère ses propriétés sédatives¹¹⁵.

L'association de macérât de bourgeons de tilleul avec d'autres substances sédatives majore la sédation.

¹¹⁴ Henry, *Phytembryothérapie. Thérapeutique par les extraits embryonnaires végétaux*, 1959.

¹¹⁵ Anne-Claire Viriot, « UN point sur la gemmothérapie en 2012 », <http://thesesante.ups-tlse.fr/754/1/2015TOU32010.pdf>.

4.2.1.4.3. *Crataegus oxycantha / Crataegus laevigata :*

Le macérât de jeunes pousses d'aubépine est un sédatif central permettant de traiter les troubles du sommeil. Il est aussi modulateur des systèmes nerveux sympathique et parasympathique normalisant ainsi la tension artérielle et le rythme cardiaque.

Les effets sur le système cardiovasculaire des extraits d'aubépine invitent à la prudence en ce qui concerne l'utilisation de ces macérâts glycélinés de jeunes pousses d'aubépine, lorsqu'ils sont pris par des patients ayant des troubles de la sphère cardiovasculaire.

4.2.1.4.4. *Fraxinus excelsior :*

Le macérât de bourgeons de frêne a une action accessoire sur le catabolisme azoté, il permet de réguler le taux de noradrénaline et donc il contribue à traiter la dépression et les névroses d'angoisse.

Le frêne contenant des substances ayant des propriétés diurétiques et purgatives, l'utilisation du macérât glycéliné de bourgeons de frêne peut s'accompagner d'une perturbation de l'homéostasie, notamment de la kaliémie et donc ce macérât est à utiliser avec prudence en cas de troubles du rythme cardiaque et en cas de prise de traitement hypokaliémiant ou hyperkaliémiant.

4.2.1.4.5. *Acer campestre :*

Le macérât de bourgeons d'érable a une action accessoire cérébrale et permet de traiter la dépression et les névroses d'angoisse.

L'utilisation de macérât glycéliné d'érable champêtre ne s'accompagne pas de mesures de prudence particulières.

4.2.1.5. Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires qui ne font pas partie des thérapies déjà évoquées et permettant de traiter des troubles du comportement perturbateurs et des troubles du sommeil sont nombreux. Seuls les compléments alimentaires dont l'utilisation a fait l'objet d'études suffisantes pour établir un niveau de preuve conséquent seront abordés¹¹⁶.

4.2.1.5.1. Mélatonine

La mélatonine est sécrétée par la glande pinéale en absence de lumière, elle participe à la régulation des cycles du sommeil et plus largement des cycles circadiens. Cette substance n'entraîne pas de dépendance, d'accoutumance et l'arrêt de son utilisation ne provoque pas de syndrome de manque.

4.2.1.5.1.1. Conseils d'utilisation

Prendre 1 à 2 mg de mélatonine 15 minutes avant le coucher. Diminuer la dose si le réveil est difficile le lendemain. Choisir une forme à libération prolongée en cas de réveils nocturnes multiples.

4.2.1.5.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

L'association de mélatonine avec d'autres substances sédatives majore la sédation. Elle est contre-indiquée en association avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les corticostéroïdes. Ne pas l'utiliser en cas de schizophrénie, de maladie auto-immune ou d'asthme. À utiliser avec prudence en cas de diabète.

4.2.1.5.2. L-tryptophane

Le tryptophane est un précurseur de la sérotonine, de la mélatonine et de la vitamine B3. La sérotonine intervient dans la régulation du sommeil et de l'humeur. Il semble être

¹¹⁶ Brigitte Karleskind, Bruno Mercier, et Philippe Veroli, *Guide pratique des compléments alimentaires* Thierry Souccar édition, 01 juillet 2013.

efficace dans les insomnies légères lorsque les troubles du sommeil concernent l'endormissement.

4.2.1.5.2.1. Conseils d'utilisation

Prendre 250 mg à 2 g de L-Tryptophane avant le coucher.

4.2.1.5.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

L'association du L-tryptophane avec d'autres substances sérotoninergiques est à éviter (IMAO, ISRS notamment).

4.2.1.6. Probiotiques

Les connaissances à propos de l'influence du microbiote intestinal face aux troubles du comportement et aux troubles du sommeil sont assez pauvres. Ce sont les troubles du comportement déficitaires (anxiété, dépression) qui sont le plus souvent l'objet de travaux quant à la modulation du microbiote intestinal¹¹⁷. Malgré ce constat, les travaux effectués sur l'influence du microbiote intestinal sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien permettent de conclure à l'intérêt d'un microbiote sain pour maintenir un bon équilibre thymique¹¹⁸. En effet, une de ces études montre un effet anxiolytique et antidépresseur de *Lactobacillus rhamnosus* JB-1 qui repose sur une modulation GABA-ergique et sur la participation du nerf vague¹¹⁹.

Les résultats obtenus dans ces études sont encourageants et incitent à passer du modèle murin à l'homme. Pour pouvoir utiliser de manière sûre des probiotiques dans le traitement des troubles du comportement, il est nécessaire d'identifier quelles souches bactériennes

¹¹⁷ Kirsten Tillisch et al., « Consumption of Fermented Milk Product with Probiotic Modulates Brain Activity », *Gastroenterology* 144, n° 7 (juin 2013), <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>.

¹¹⁸ H. M. Savignac et al., « Bifidobacteria Exert Strain-Specific Effects on Stress-Related Behavior and Physiology in BALB/c Mice », *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 26, n° 11 (novembre 2014), <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>.

¹¹⁹ Javier A. Bravo et al., « Ingestion of Lactobacillus Strain Regulates Emotional Behavior and Central GABA Receptor Expression in a Mouse via the Vagus Nerve », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, n° 38 (20 septembre 2011), <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>.

sont indiquées dans la prise en charge de ces troubles du comportement et quelles sont les conditions d'utilisation de ces souches pour garantir leur efficacité et leur innocuité¹²⁰.

4.2.2. Les troubles du comportement déficitaires

Les troubles du comportement déficitaires, à savoir la dépression, l'anxiété et l'apathie, peuvent apparaître chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. La prise en charge de ses troubles peut être délicate, les médicaments conventionnels utilisés peuvent être des facteurs de risques d'aggravation de la pathologie, notamment les benzodiazépines qui permettent de traiter les troubles anxieux. Des solutions existent dans l'arsenal des thérapies non conventionnelles, mais la sécurité qui garantit leur utilisation est peu documentée.

4.2.2.1. Aromathérapie

Certaines huiles essentielles sont modulatrices du système nerveux autonome, et en particuliers celles qui contiennent des substances sympathicomimétiques, modifiant ainsi la neurotransmission adrénargique et contribuant ainsi au traitement d'épisodes dépressifs¹²¹.

De façon contre-intuitive, le cinnamaldéhyde contenu dans les huiles essentielles de cannelle de Ceylan est stimulant du système nerveux lui conférant des propriétés antidépressives par stimulation adrénargique¹²².

¹²⁰ Philippe Marteau et Joël Doré, *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*, John Libbey Eurotext, 2017.

¹²¹ Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.

¹²² Franchomme, Jollois, et Péroël, *L'aromathérapie exactement*, Roger Jollois édition, août 2001.

4.2.2.1.1. *Origanum majonara*



Figure 12 : Illustration de sommités fleuries de Marjolaine à coquilles.

L'huile essentielle de marjolaine à coquille contient des monoterpénols (25 à 35 % de terpinène-1-ol-4, 10 % de cis et de trans thuyanol-4) aux propriétés anxiolytiques et des monoterpènes (17 % de γ -terpinène, 10 % de α -terpinène, 8 % de sabinène) aux propriétés toniques qui lui confère donc des propriétés à la fois toniques et calmantes permettant ainsi de rééquilibrer l'humeur.

4.2.2.1.1.1. **Conseils d'utilisation**

Par voie orale, 2 gouttes d'huile essentielle de marjolaine à coquille 3 fois par jour.

Par voie locale, 2 gouttes d'huile essentielle de marjolaine à coquille à appliquer sur le plexus solaire et sur la face interne des poignets 3 fois par jour.

4.2.2.1.1.2. **Mise en garde et précautions d'emploi**

Cette huile essentielle présente un risque de néphrotoxicité à fortes doses, il convient donc de respecter les doses maximales.

En raison de ses propriétés hypotensives, cette huile essentielle est à utiliser avec précaution chez les sujets à risque.

Pour rappel, son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte de moins de 3 mois et chez le nourrisson de moins de 3 mois.

4.2.2.1.2. *Citrus aurantium ssp amara (fleur)*

L'huile essentielle de fleur d'oranger amère autrement appelé néroli contient des monoterpénols (45 % de linalol et de géraniol), des monoterpènes (40 % de β -pinène et de limonène) et des esters (10 % d'acétate de linalyle) lui conférant des propriétés neurotoniques et rééquilibrantes mises à contribution dans le traitement adjuvant de la dépression.

4.2.2.1.2.1. Conseils d'utilisation

Par voie locale, 1 goutte d'huile essentielle de néroli dilué avec 4 gouttes d'une huile végétale à appliquer sur le plexus solaire et sur la face interne des poignets 2 fois par jour et ceci 3 semaines sur 4.

4.2.2.1.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 à 2 gouttes au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant la diffusion de cette huile essentielle.

Cette huile essentielle présente un risque de néphrotoxicité à fortes doses et en usage prolongé par voie orale, il convient donc de préférer son utilisation par voie cutanée en cas d'usage prolongé. Cette huile essentielle est dermocaustique à l'état pur, il convient de la diluer à 20 % avec une huile végétale. À cause de ses propriétés hypotensives (vasodilatation), cette huile essentielle est à utiliser avec précaution chez les sujets à risque.

Pour rappel, son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte de moins de 3 mois et chez l'enfant de moins de 6 ans.

4.2.2.1.3. *Ledum groenlandicum*

L'huile essentielle de lédon du Groenland contient des monoterpènes (67 % d'un mélange d' α et de β -pinènes, de limonène, de sabinène) et de sesquiterpènes (24 % d'un mélange

d'α-sélinène et de sélinadiène) lui conférant des propriétés fortement sédatives et une action sympathomimétique utile dans le traitement de la dépression.

4.2.2.1.3.1. Conseils d'utilisation

Par voie locale, 1 goutte d'huile essentielle de lédon du Groenland dilué avec 4 gouttes d'une huile végétale à appliquer sur le plexus solaire et sur la face interne des poignets 2 fois par jour et ceci 3 semaines sur 4.

4.2.2.1.3.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 à 2 gouttes au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant la diffusion de cette huile essentielle.

Cette huile essentielle est déconseillée pour des sujets épileptiques ou asthmatiques.

Cette huile essentielle est dermocaustique à l'état pur, il convient de la diluer à 20 % avec une huile végétale. De plus, elle est irritante pour les voies respiratoires et donc son utilisation ne peut se faire que par voie cutanée ou par voie orale que sur de courtes périodes.

Pour rappel, son utilisation est contre-indiquée chez la femme enceinte de moins de 3 mois et chez l'enfant de moins de 12 ans.

4.2.2.2. Phytothérapie

La prise en charge des troubles du comportement déficitaires par l'utilisation de plantes est assez bien documentée¹²³. Cependant, seules les études concernant le millepertuis aboutissent à des conclusions permettant son utilisation dans ce cadre. D'autres plantes

¹²³ Bruneton, *Phytothérapie les données de l'évaluation*, Lavoisier édition, 12 avril 2002.

semblent posséder des propriétés antidépressives sans en avoir montré la preuve, telles que le kava, le safran, le groffonia ou la rhodiola¹²⁴. Seul le millepertuis sera étudié ici¹²⁵.

4.2.2.2.1. *Hypericum perforatum*



Figure 13 : Illustration de sommités fleuries de Millepertuis.

Le millepertuis est une Hypericacée dont les feuilles présentent de petites glandes translucides à l'aspect de petits trous qui explique le nom de cette plante (mille pertuis). On utilise en phytothérapie les sommités fleuries, contenant au minimum 0.08 % d'hypéricines totales, sous forme de broyat contenu dans des gélules, d'extrait de plante standardisé (EPS), ou d'alcoolature. Cette plante contient des naphthodianthrones (hypéricine), des dérivés du phloroglucinol (hyperforine) et des flavonoïdes (hypéroside, rutoside). Ce mélange de substances confère aux extraits de cette plante une activité inhibitrice de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline¹²⁶. L'hypothèse de l'inhibition par cette plante de la monoamine oxydase n'est pas encore confirmée. Cette plante peut être utilisée ici pour ses propriétés antidépressives et anxiolytiques, elle est traditionnellement utilisée dans les manifestations dépressives légères et transitoires. Le millepertuis peut être utilisé aussi dans le traitement d'appoint des affections dermatologiques.

¹²⁴ Bruneton, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Lavoisier édition, 4^{ème} édition, 2 décembre 2009.

¹²⁵ Wichtl et Anton, *Plantes thérapeutiques Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, Tec et Doc Lavoisier édition, 10 novembre 2003.

¹²⁶ A DeliniStula, J Lorenz, et E HolsboerTrachsler, « Antidépresseurs végétaux », *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*, 27 novembre 2002, <https://doi.org/10.4414/fms.2002.04709>.

4.2.2.2.1.1. Conseils d'utilisation

On peut utiliser la teinture mère à raison de 30 gouttes 3 fois par jour.

Sous forme de gélules, prendre 300 mg de millepertuis 1 à 3 fois par jour.

Sous forme d'extrait fluide standardisé, prendre 5 mL une à deux fois par jour.

L'utilisation d'extrait de millepertuis quel que soit la forme choisie doit se faire de façon prolongée et l'arrêt de son utilisation doit se faire de manière progressive (tout comme les antidépresseurs « classiques »).

4.2.2.2.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

L'hypéricine est une substance photosensibilisante, d'où l'intérêt d'être prudent en cas d'exposition solaire.

L'association du millepertuis avec un inhibiteur de recapture de la sérotonine conduit à un excès de sérotonine pouvant déclencher des épisodes maniaques ou un syndrome sérotoninergique. Pour la même raison, la prise de millepertuis est déconseillée chez les patients bipolaires, celle-ci peut entraîner un virage maniaque chez ces patients.

De plus, les extraits de millepertuis sont des inducteurs du cytochrome P450 et de la glycoprotéine P, ce qui conduit à de nombreuses interactions médicamenteuses (contre-indication avec les antivitamines K, la ciclosporine, les antirétroviraux ; déconseillé avec la digoxine, la théophylline, la carbamazépine, la phénytoïne, les contraceptifs oraux ...).

La personne âgée souffrant de la maladie d'Alzheimer qui présente des symptômes dépressifs est le plus souvent polymédiquée, il est déconseillé d'utiliser le millepertuis dans ce cas, malgré les nombreuses preuves scientifiques qui garantissent l'efficacité de l'utilisation du millepertuis dans le traitement des épisodes dépressifs.

4.2.2.3. Homéopathie

L'utilisation de l'homéopathie pour traiter les troubles du comportement déficitaires ne repose que sur un usage empirique. Aucune étude ne démontre l'efficacité d'une telle pratique. Voici néanmoins le tableau 4 représentant les souches homéopathiques utilisables selon les symptômes observés avec un schéma posologique correspondant¹²⁷ :

Symptômes	Remèdes homéopathiques	Posologie
Apathie, abattement dès le début de la journée, somnolence, ralentissement physique et psychique	Baryta carbonica 5 CH puis Baryta carbonica 9 CH puis Baryta carbonica 15 CH	2 granules 3 fois par jour 1 dose par semaine 1 dose par semaine
Apathie avec perte de mémoire, ralentissement général	Baryta carbonica 9 CH	2 granules 2 fois par jour
Apathie, abattement (chronicité de lenteur)	Baryta carbonica 15 CH	2 granules 2 fois par jour ou 1 dose par semaine
Fatigue dans la journée et insomnie la nuit chez la personne âgée	Hyoscyamus niger 15 CH	2 granules au coucher
Fatigue avec trous de mémoire	Phosphoricum acidum 9 CH ou Phosphoricum acidum composé	2 granules 3 fois par jour 10 gouttes 3 fois par jour
Angoisse allant vers la dépression, volonté de s'isoler	Sepia 9 CH	2 granules 3 fois par jour

Tableau 4 : Souches homéopathiques utilisables en cas de troubles du comportement perturbateurs.

4.2.2.4. Gemmothérapie

L'emploi de remèdes de phytembryothérapie dans la prise en charge de troubles du comportement déficitaires doit se faire de façon préventive. Ces traitements permettent une modulation des taux de neurotransmetteurs impliqués dans les processus responsables de l'humeur, à savoir la noradrénaline, la sérotonine ou la dopamine. Les macérâts utilisés ici

¹²⁷ Sarembaud et Poitevin, *Homéopathie*, Elsevier Masson édition, 19 décembre 2011.

doivent être pris sur le long cours. Malheureusement, peu d'études décrivant les mécanismes d'action des substances contenues dans ces macérâts glycélinés permettent de démontrer l'intérêt de l'utilisation des produits de gemmothérapie¹²⁸.

4.2.2.4.1. *Ficus carica* :

Le macérât de bourgeons de figuier a une action sur le stress permettant de traiter les insomnies d'endormissement, il agit aussi sur l'axe cortico-hypothalamique traitant ainsi la dépression.

4.2.2.4.2. *Fraxinus excelsior* :

Le macérât de bourgeons de frêne a une action accessoire sur le catabolisme azoté, il permet de réguler le taux de noradrénaline et donc il contribue à traiter la dépression et les névroses d'angoisse.

4.2.2.4.3. *Acer campestre* :

Le macérât de bourgeons d'érable a une action accessoire cérébrale et permet de traiter la dépression et les névroses d'angoisse.

4.2.2.5. Compléments alimentaires

Les compléments alimentaires qui ne font pas partie des thérapies déjà évoquées et permettant de traiter des troubles du comportement déficitaires sont assez nombreux. Seuls les compléments alimentaires dont l'utilisation a fait l'objet d'études suffisantes pour établir un niveau de preuve conséquent seront évoqués ici¹²⁹.

¹²⁸ Guéniot et Ledoux, *La phytobryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie*, Amyris édition, 16 avril 2012.

¹²⁹ Brigitte Karleskind, Mercier, et Veroli, *Guide pratique des compléments alimentaires Thierry Souccar édition, 01 juillet 2013.*

4.2.2.5.1. S-Adénosyl-Méthionine

Cette molécule est le résultat de l'addition de la méthionine et de l'ATP. C'est un précurseur du glutathion, de la coenzyme A, de la cystéine, de la taurine, elle est nécessaire à la production de sérotonine et des catécholamines. Elle augmente la fluidité des membranes cellulaire, notamment neuronale, améliorant ainsi la transmission synaptique. Son utilisation avec des traitements antidépresseurs améliore leur efficacité.

4.2.2.5.1.1. Conseils d'utilisation

Prendre 400 à 1600 mg de SAME par jour.

4.2.2.5.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

À éviter en cas de troubles bipolaires.

4.2.2.5.2. DHEA (déhydroépiandrosterone)

Son efficacité est comparable aux antidépresseurs classiques. Elle est produite majoritairement par les surrénales et elle entre dans le cycle de production des hormones sexuelles.

4.2.2.5.2.1. Conseils d'utilisation

Prendre 15 à 50 mg par jour pour les femmes ; et 25 à 75 mg par jour pour les hommes.

4.2.2.5.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Ne pas utiliser en cas d'antécédents ou de risque de cancers hormono-dépendants.

4.2.2.5.3. 5-Hydroxytryptophane (5-HTP) et L-tryptophane

Ce sont des précurseurs de la synthèse de la sérotonine dont le déséquilibre entraîne des états dépressifs. Le 5-HTP passe aisément la barrière hémato-encéphalique (BHE) et entraîne des effets similaires à l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans la prise en charge de la dépression.

4.2.2.5.3.1. Conseils d'utilisation

Prendre 50 à 200 mg de 5-HTP par jour ou 500 mg de L-tryptophane par jour à prendre à distance des repas.

4.2.2.5.3.2. Mise en garde et précautions d'emploi

L'association du L-tryptophane ou du 5-HTP avec d'autres substances augmentant les taux de sérotonine est à éviter (IMAO, ISRS notamment).

4.2.2.5.4. L-Tyrosine

La noradrénaline est produite à partir de L-tyrosine. Sachant qu'un déficit en noradrénaline peut entraîner des états dépressifs, l'apport par des compléments alimentaires en L-tyrosine permet de contribuer au soulagement d'épisodes dépressifs.

4.2.2.5.4.1. Conseils d'utilisation

Prendre 500 mg à 1,5 g de tyrosine par jour.

4.2.2.5.4.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Interactions possibles avec les traitements de la thyroïde et avec la L-dopa : à prendre à distance de la L-dopa.

4.2.2.6. Probiotiques

Quelques travaux montrent l'intérêt d'un microbiote sain dans le maintien de l'équilibre thymique, avec les effets anxiolytique et antidépresseur intéressants de *Lactobacillus rhamnosus* JB-1, ceux-ci étant abordés dans la partie précédente.

4.2.3. La dénutrition et les troubles gastro-intestinaux

La dénutrition apparaît souvent dans la progression de la maladie d'Alzheimer, que ce soit par dégoût des aliments, par un effet iatrogène des traitements anticholinestérasiques, ou simplement lié au grand âge de ces patient. Un nombre assez conséquent de plantes ont des

propriétés apéritives, seules quelques plantes utilisées traditionnellement pour remédier au manque d'appétit seront abordés.

4.2.3.1. Aromathérapie

De nombreuses huiles essentielles produites par des plantes apéritives (et donc amères) peuvent être utilisées en cas d'inappétence. Seule l'huile essentielle d'angélique sera évoquée ici¹³⁰.

4.2.3.1.1. *Angelica archangelica*

L'huile essentielle d'angélique contient surtout des monoterpènes (91 % dont 24 % d' α et de β -pinènes, 13 % de limonène, 15 % d' α et de β -phellandrène et 18 % de δ -carène).

4.2.3.1.1.1. Conseils d'utilisation

Il est possible de consommer 10 à 20 mg d'huile essentielle d'angélique (par voie orale) pour traiter le manque d'appétit.

4.2.3.1.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 à 2 gouttes au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant la diffusion de cette huile essentielle.

En raison de ses propriétés cortisone-like, l'usage de l'huile essentielle d'angélique doit s'accompagner de prudence chez les patients sous traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires ou en cas d'insuffisance rénale.

L'usage externe de cette huile essentielle expose à une photosensibilité par la présence de furocoumarines.

Pour rappel, l'utilisation de cette huile essentielle est déconseillée chez la femme enceinte et chez l'enfant de moins de 12 ans.

¹³⁰ Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.

4.2.3.2. Phytothérapie

De nombreuses plantes contiennent des composés amers qui en augmentant les sécrétions gastriques et salivaires, conduisent à stimuler l'appétit. Ces plantes apéritives entrent dans la composition de nombreuses liqueurs et élixirs qui sont traditionnellement utilisées en début de repas. On peut citer l'absinthe, la gentiane, l'armoise ou le pissenlit. Il ne sera évoqué ici que deux plantes dont l'usage traditionnel s'accompagne d'une relative sécurité d'emploi¹³¹.

4.2.3.2.1. *Gentiana lutea*

La gentiane est une Gentianacée dont les racines sont utilisées traditionnellement pour stimuler l'appétit. Les composés responsables de cette activité sont des substances amères de type sécoiridoïdes avec la gentiopicroside et surtout l'amarogentioside. Cette amertume déclenche la stimulation réflexe des sécrétions gastriques et salivaires responsables de l'effet sur l'appétit de cette plante.

4.2.3.2.1.1. Conseils d'utilisation

La racine de gentiane peut être utilisée sous forme de tisane, de poudre, de teinture, l'élixir ou de gélules.

Prendre 1 g de drogue végétale 3 fois par jour avant les repas.

4.2.3.2.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

La stimulation des sécrétions gastriques contre-indique l'utilisation de cette plante en cas d'ulcères gastroduodénaux. La prise de racine de gentiane peut s'accompagner de céphalées ou de troubles digestifs chez les personnes sensibles. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

¹³¹ Wichtl et Anton, *Plantes thérapeutiques Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, Tec et Doc Lavoisier édition, 10 novembre 2003.

4.2.3.2.2. *Trigonella foenum-graecum*



Figure 14 : Illustration de parties aériennes de Fenugrec

Le fenugrec est une Fabacée dont les graines mûres séchées sont utilisées traditionnellement pour faciliter la prise de poids. Les composés responsables de l'activité du fenugrec sont les saponosides stéroïdiques (diosgénine et hétérosides furostanoliques responsables de l'amertume de cette plante) et la 4-hydroxyisoleucine, un acide aminé qui stimule la libération d'insuline induite par le glucose, mécanisme qui entraîne indirectement la prise de poids¹³².

4.2.3.2.2.1. **Conseils d'utilisation**

Les graines mûres séchées de fenugrec peuvent être utilisées sous forme de tisane, de poudre, d'extrait fluide ou de gélules (forme plus adaptée).

Prendre 370 mg de poudre de fenugrec 1 à 3 fois par jour, avant les repas.

4.2.3.2.2.2. **Mise en garde et précautions d'emploi**

Les graines de fenugrec peuvent provoquer des contractions utérines, son utilisation est donc contre-indiquée chez la femme enceinte. L'usage de fenugrec est également contre-indiqué en cas de prise d'anticoagulants. L'effet hypoglycémiant du fenugrec contraint à la prudence en cas de prise de traitement hypoglycémiant. En raison de la concentration

¹³² Y. Sauvaire et al., « 4-Hydroxyisoleucine: A Novel Amino Acid Potentiator of Insulin Secretion », *Diabetes* 47, n° 2 (février 1998), <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/47/2/206.long>.

importante en mucilage des graines, l'utilisation de fenugrec peut conduire à des troubles gastro-intestinaux. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.2.3.3. Homéopathie

L'utilisation de l'homéopathie pour traiter la dénutrition, notamment de la personne âgée, ne repose que sur un usage empirique. Aucune étude ne démontre l'efficacité d'une telle pratique. Voici néanmoins le tableau 5 représentant les souches homéopathiques utilisables selon les symptômes observés avec un schéma posologique correspondant¹³³ :

Symptômes	Remèdes homéopathiques	Posologie
L'appétit n'est pas diminué mais l'amaigrissement touche principalement le haut du corps avec apathie et frilosité	Natrum muriaticum 5 CH associé à Silicea 9 CH	2 granules 3 fois par jour 2 granules 3 fois par jour
L'amaigrissement touche principalement le haut du corps, avec une attirance pour les aliments salés seuls et un dessèchement des muqueuses	Natrum muriaticum 5 CH	2 granules 3 fois par jour pendant au moins 1 mois ou 2
Attirance par les aliments salés	Natrum muriaticum 7 CH	2 granules matin et soir
Amaigrissement avec faiblesse, frilosité, résistance aux infections diminuée	Tuberculinum 9 CH	1 dose 2 fois par semaine
Frilosité, transpiration, déminéralisation et résistance aux infections diminuée	Silicea 9 CH	1 dose 2 fois par semaine
Amaigrissement avec faiblesse, frilosité, résistance aux infections diminuée	Tuberculinum 9 CH	1 dose 2 fois par semaine

Tableau 5 : Souches homéopathiques utilisables en cas de dénutrition.

¹³³ Sarembaud et Poitevin, *Homéopathie*, Elsevier Masson édition, 19 décembre 2011.

4.2.3.4. Gemmothérapie

L'emploi de remèdes de phytembryothérapie dans la prise en charge de la dénutrition ne repose pas sur l'action de composés amers (comme observé en phytothérapie) mais par des propriétés accessoires de ces macérâts (aux propriétés toniques). Malheureusement, peu d'études décrivant les mécanismes d'action des substances contenues dans ces macérâts glycerinés permettent de démontrer l'intérêt de l'utilisation des produits de gemmothérapie¹³⁴.

4.2.3.4.1. *Quercus robur* :

Le macérât de bourgeons de chêne stimule les testicules et les corticosurrénales permettant ainsi de favoriser la convalescence et de lutter contre la dénutrition (par son action hypophysaire accessoire).

4.2.3.4.2. *Erica vulgaris* :

Le macérât de jeunes pousses de bruyère a une action accessoire stimulant l'appétit.

4.2.3.5. Compléments alimentaires

La dénutrition de la personne âgée, atteinte ou non de la maladie d'Alzheimer peut être prise en charge par une supplémentation calorique et protéique grâce aux compléments nutritionnels oraux (produits hypercaloriques et/ou hyperprotéinés). Ceux-ci ne seront pas abordés ici.

4.3. Ralentissement de l'évolution de la maladie d'Alzheimer

La prévention secondaire de la maladie d'Alzheimer, qui sera développée dans cette partie, comprend les mesures permettant de ralentir la progression de la maladie, en modulant les mécanismes physiopathologiques de celle-ci. Cette prévention fait intervenir la

¹³⁴ Guéniot et Ledoux, *La phytembryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie*, Amyris édition, 16 avril 2012.

modulation de l'inflammation, la chélation d'ions métalliques et l'utilisation d'antioxydants qui sont des facteurs aggravants par leur implication dans le processus d'agrégation des protéines amyloïdes. D'autres pistes permettant de prévenir la toxicité des protéines amyloïdes font intervenir les processus de formation de ces peptides A β et les processus de clairance de ces peptides et des plaques amyloïdes. Une autre voie de protection contre la progression de la maladie fait intervenir des substances naturelles qui inhibent la dégénérescence neurofibrillaire impliquant l'hyperphosphorylation de la protéine tau.

4.3.1. Modulation de l'inflammation

L'augmentation de la concentration en peptides amyloïdes observée chez les patients susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer entraîne deux effets néfastes en ce qui concerne les processus inflammatoires. La production de cytokines par les cellules gliales et l'activation du complément qui en découle provoque l'apoptose des neurones adjacents¹³⁵ et une baisse de la transmission cholinergique¹³⁶.

C'est pourquoi la prévention secondaire de la maladie d'Alzheimer peut faire intervenir l'utilisation de thérapies non conventionnelles à visée anti-inflammatoire¹³⁷. Les cibles de ces thérapies étant la cyclo-oxygénase (COX), la 5-lipoxygénase (LOX), l'interleukine 1 ou le complément¹³⁸.

4.3.1.1. Aromathérapie

Les huiles essentielles à sesquiterpènes dont le chamazulène possèdent des propriétés anti-inflammatoires (et antiallergiques), elles sont le plus souvent extraites à partir de

¹³⁵ Shen et al., « Neuronal Expression of MRNAs for Complement Proteins of the Classical Pathway in Alzheimer Brain », *Brain Research*, vol. 769, Issue 2, 26 septembre 1997, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899397008500?via%3Dihub>.

¹³⁶ Li et al., « Neuronal-Glial Interactions Mediated by Interleukin-1 Enhance Neuronal Acetylcholinesterase Activity and mRNA Expression », *J Neurosci*, 1 janvier 2000, <http://www.jneurosci.org/content/20/1/149.long>.

¹³⁷ J. -M. Lecerf, « Agrumes et prévention des maladies neurodégénératives », *Phytothérapie* 12, n° 2 (1 avril 2014), <https://doi.org/10.1007/s10298-014-0846-6>.

¹³⁸ Emanuela Ricciotti et Garret A. FitzGerald, « Prostaglandins and Inflammation », *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 31, n° 5 (mai 2011), <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>.

résines. Ces sesquiterpènes sont inhibiteurs de la COX et de la 5-lipoxygénase, de l'interleukine 1 ; Ils présentent aussi une faible activité antioxydante in vitro¹³⁹.

D'autres composés aromatiques possèdent des propriétés anti-inflammatoires : le citronellal et d'autres aldéhydes aromatiques, les acides aromatiques (qui sont les plus puissants anti-inflammatoires) avec l'acide salicylique, les esters aromatiques surtout s'ils sont formés à partir d'alcools sesquiterpéniques¹⁴⁰.

4.3.1.1.1. *Gaultheria procumbens*

L'huile essentielle de gaulthérie couchée contient plus de 99 % de salicylate de méthyle qui possède des propriétés anti-inflammatoires équivalentes à l'aspirine.

4.3.1.1.1.1. Conseils d'utilisation

Cette huile essentielle ne peut être utilisée que par voie cutanée et limite donc son intérêt dans la prise en charge d'un état inflammatoire qui peut être un facteur aggravant de la maladie d'Alzheimer. Cependant, il est possible d'appliquer cette huile diluée au 5^{ème} dans une huile végétale jusqu'à 4 fois par jour.

4.3.1.1.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 goutte diluée dans 4 gouttes d'huile végétale au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant l'utilisation de cette huile essentielle.

En raison de sa composition en salicylate de méthyle, cette huile essentielle est contre-indiquée chez les patients sous traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires, chez la femme enceinte ou en cas d'allergie aux salicylés.

¹³⁹ Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.

¹⁴⁰ Franchomme, Jollois, et Pénéol, *L'aromathérapie exactement*, Roger Jollois édition, août 2001.

L'huile essentielle de gaulthérie est irritante, ce qui entraîne sa dilution au minimum au 5^{ème} et il est déconseillé de l'appliquer sur des zones étendues ainsi que chez des patients sensibles.

4.3.1.1.2. *Zingiber officinale*

L'huile essentielle de gingembre contient en majorité des sesquiterpènes (α -zingibérène, β -sesquiphellandrène) et des monoterpènes (camphène, α et β -pinène). Cette huile essentielle est surtout utilisée comme tonique digestif, mais la présence de sesquiterpènes permet d'utiliser cette huile essentielle pour ses propriétés anti-inflammatoires (inhibition du thromboxane A2). Cependant, l'intérêt de cette huile essentielle dans la prise en charge de l'inflammation au niveau cérébral est limité : les cibles pharmacologiques des sesquiterpènes anti-inflammatoires contenus dans cette huile essentielle sont situées en majorité dans les thrombocytes (thromboxane synthétase)¹⁴¹ et n'ont pas d'influence directe sur la pathogénicité observée au décours de la maladie d'Alzheimer.

4.3.1.1.2.1. Conseils d'utilisation

Prendre 2 gouttes d'huile essentielle de gingembre diluées dans 10 gouttes d'huile végétale 2 fois par jour, en faisant des cures de 10 jours maximum.

4.3.1.1.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 goutte diluée dans 5 gouttes d'huile végétale au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant l'utilisation de cette huile essentielle.

¹⁴¹ Ricciotti et FitzGerald, « Prostaglandins and Inflammation », *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, vol. 31, n°5, 11 mai 2011, https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.110.207449?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.

En raison de ses propriétés anti-inflammatoires par inhibition de la thromboxane synthétase, cette huile essentielle est déconseillée chez les patients sous traitements anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires et chez la femme enceinte.

L'huile essentielle de gingembre est dermocaustique à l'état pur, ce qui entraîne sa dilution au minimum au 5^{ème} et il est déconseillé de l'appliquer sur des zones étendues ainsi que chez des patients sensibles.

4.3.1.1.3. *Commiphora myrrha*

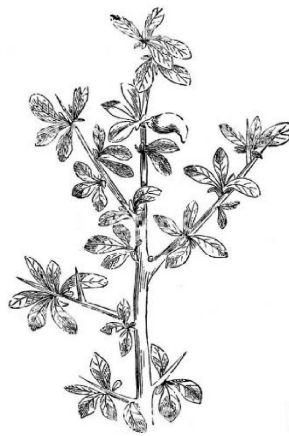


Figure 15 : Illustration des parties aériennes de Myrrhe.

L'huile essentielle de myrrhe contient en majorité des sesquiterpènes (furanoeudesma-1,3-diène, curzérène, furanodiène) qui sont anti-inflammatoires par blocage de l'interleukine 1.

4.3.1.1.3.1. Conseils d'utilisation

Préférer la voie cutanée, en diluant 2 gouttes d'huile essentielle de myrrhe dans 10 gouttes d'huile végétale.

Par voie orale, il est possible de prendre 150 mg 2 fois par jour.

4.3.1.1.3.2. Mise en garde et précautions d'emploi

L'huile essentielle de myrrhe est thyroïdmodulatrice et donc contre-indiquée en cas de troubles thyroïdiens. Cette huile essentielle est contre-indiquée chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 6 ans.

4.3.1.2. Phytothérapie

L'activité anti-inflammatoire retrouvée dans de nombreuses plantes est le plus souvent due à la présence de composés phénoliques avec notamment les polyphénols qui exercent par ailleurs une activité antioxydante, les terpènes (les sesquiterpènes surtout) et les dérivés salicylés¹⁴².

4.3.1.2.1. *Filipendula ulmaria*

La reine des prés est une Rosacée dont les sommités fleuries sont traditionnellement utilisées comme analgésique et dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Les composés responsables de l'activité de la reine des prés sont principalement les hétérosides phénoliques simples avec des dérivés salicylés (dont la monotropitine). Il est à noter que d'autres composants de la drogue végétale que les salicylés sont inhibiteurs du complément et ainsi ont également des propriétés anti-inflammatoires.

4.3.1.2.1.1. Conseils d'utilisation

Les sommités fleuries de reine des prés peuvent être utilisées sous forme de tisane ou de gélules.

Sous forme de gélules, prendre 300 mg 3 fois par jour aux repas.

¹⁴² Bruneton, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Lavoisier édition, 4^{ème} édition, 2 décembre 2009.

4.3.1.2.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Les extraits de reine des prés contiennent des dérivés salicylés, son utilisation est donc contre-indiquée en cas d'hypersensibilité à l'aspirine, d'ulcères gastro-duodénaux, de prise d'anticoagulants. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.3.1.2.2. *Harpagophytum procumbens*

L'harpagophytum est une Pédaliacée dont la racine secondaire tubérisée est utilisée traditionnellement dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Les composés responsables de l'activité de l'harpagophytum sont surtout les iridoïdes avec les harpagosides (glucosides d'iridoïdes) qui inhibe la production de prostaglandines et de leucotriènes pro-inflammatoires.

4.3.1.2.2.1. Conseils d'utilisation

Les racines secondaires tubérisées d'harpagophytum peuvent être utilisées sous forme de poudres, de comprimés ou de gélules.

Prendre 600 mg à 1,2 g d'extrait standardisé à 50 à 100 mg d'harpagosides 3 fois par jour aux repas. Il est à noter que les bénéfices d'un tel traitement sont observés au bout de 2 à 3 mois.

4.3.1.2.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Les extraits d'harpagophytum ont des propriétés anti-inflammatoires équivalentes à de nombreux anti-inflammatoires non stéroïdiens, son utilisation est donc contre-indiquée en cas d'ulcères gastro-duodénaux ou de prise d'anticoagulants. La prise d'harpagophytum peut s'accompagner de céphalées ou de troubles digestifs. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.3.1.2.3. *Ribes nigrum*

Le cassis est une Grossulariacée dont les feuilles sont utilisées traditionnellement et de manière secondaire dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. Les composés responsables de l'activité du cassis sont les flavonoïdes dérivés du quercétol et du kaempférol.

4.3.1.2.3.1. Conseils d'utilisation

Les feuilles de cassis peuvent être utilisées sous forme de tisane, teinture mère ou de gélules.

Sous forme de gélules, prendre 350 mg 3 fois par jour aux repas.

4.3.1.2.3.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Les feuilles de cassis ont des vertus diurétiques qui conduisent à la prudence chez les patients présentant une insuffisance cardiaque ou rénale, et ceux sous traitement diurétique. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.3.1.2.4. *Curcuma longa*



Figure 16 : Illustration des parties aériennes et souterraines de Curcuma.

Le curcuma est une Zingiberacée dont les rhizomes peuvent être utilisés pour leurs propriétés anti-inflammatoires. Cette activité anti-inflammatoire serait due à la fois à la

présence de sesquiterpènes aromatiques¹⁴³ et à l'action antioxydante des curcuminoïdes (dont la curcumine), ceci conduisant à une inhibition de la cyclooxygénase et de la synthèse des prostaglandines.

4.3.1.2.4.1. Conseils d'utilisation

Les rhizomes de curcuma peuvent être utilisés sous forme de poudre, de teinture ou de gélules ; ces formes sont le plus souvent associées à la pipérine pour améliorer la biodisponibilité de la curcumine.

Prendre 400 à 1200 mg d'extrait standardisé à 95% de curcumine par jour.

4.3.1.2.4.2. Mise en garde et précautions d'emploi

L'activité cholagogue de la curcumine contre-indique son utilisation en cas d'obstruction des voies biliaires. La prise à dose élevée de curcuma est également déconseillée en cas d'ulcères gastro-intestinaux. Un surdosage peut entraîner une sécheresse buccale, des troubles digestifs (nausées, diarrhées) ; ces effets indésirables sont exceptionnels lors de la prise de curcuma aux doses recommandées. Les effets anti-inflammatoires du curcuma contre-indiquent son utilisation par des patients sous traitement anticoagulant ou anti-inflammatoire. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.3.1.3. Gemmothérapie

L'emploi de remèdes de phytembryothérapie dans la prise en charge de la cascade inflammatoire observée au décours de la maladie d'Alzheimer repose sur l'effet de ceux-ci dans les affections inflammatoires chroniques. Malheureusement, peu d'études décrivant

¹⁴³ Makabe et al. « Sesquiterpènes anti-inflammatoires de *Curcuma zedoaria* » *Natural Product Research*, Vol 20, No 7, 2006, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786410500462900>.

les mécanismes d'action des substances contenues dans ces macérâts glycélinés permettent de démontrer l'intérêt de l'utilisation des produits de gemmothérapie.

4.3.1.3.1. *Ribes nigrum*

Outre son activité anti-inflammatoire intrinsèque (présence de flavonoïdes, de proanthocyanidols, de vitamine C)¹⁴⁴ le macérât de bourgeons de cassis relance l'activité surrénalienne lui conférant indirectement des propriétés cortisone-like.

4.3.1.3.2. *Betula verrucosa*

Le macérât de bourgeon de bouleau verruqueux possède une action anti-inflammatoire chronique (présence de polyphénols et de vitamine C)¹⁴⁵.

4.3.1.3.3. *Vitis vinifera*

Le macérât de bourgeons de vigne possède des propriétés anti-inflammatoires, son utilisation est possible en cas d'inflammation chronique.

4.3.1.4. Compléments alimentaires

De nombreux compléments alimentaires disponibles à l'officine possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Seuls les compléments alimentaires dont l'utilisation a fait l'objet d'études suffisantes pour établir un niveau de preuve conséquent seront évoqués ici¹⁴⁶.

4.3.1.4.1. Huile de poisson et oméga-3

Les oméga-3 retrouvés dans les huiles de poisson sont en grande partie l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Ils jouent un rôle dans le contrôle de l'inflammation (action inhibitrice sur le cortisol et sur le pic de noradrénaline en situation de stress). De plus, ils sont précurseurs de certains médiateurs cellulaires comme

¹⁴⁴ Viriot, Anne-Claire « Un point sur la gemmothérapie en 2012 », <http://thesesante.ups-tlse.fr/754/1/2015TOU32010.pdf>.

¹⁴⁵ Viriot, Anne-Claire « Un point sur la gemmothérapie en 2012 », <http://thesesante.ups-tlse.fr/754/1/2015TOU32010.pdf>.

¹⁴⁶ Brigitte Karleskind, Mercier, et Veroli, *Guide pratique des compléments alimentaires Thierry Souccar édition, 01 juillet 2013.*

les eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes) qui interviennent dans l'inflammation (et son inhibition).

4.3.1.4.1.1. Conseils d'utilisation

Prendre 2 à 6 g d'huile de poisson par jour. Pour être plus précis, 155 à 1600mg d'EPA et 115 à 1800 mg de DHA par jour.

4.3.1.4.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Ils ont un rôle dans la prévention de la formation de caillots sanguins, ils sont donc déconseillés chez les sujets sous traitements anticoagulants et/ou dans la période qui précède une intervention chirurgicale. Chez certaines personnes, une prise élevée d'oméga-3 entraînerait une hausse du cholestérol et de la glycémie. La prise d'oméga-3 est à éviter en cas d'allergie au poisson (principale source d'oméga-3 sur le marché).

4.3.1.4.2. Bromélaïne

La bromélaïne est une combinaison d'enzymes issue de la tige d'ananas. Elle stimule la production et la libération de prostaglandines anti-inflammatoires tout en inhibant la production de prostaglandines pro-inflammatoires.

4.3.1.4.2.1. Conseils d'utilisation

Prendre 400 à 500 mg de bromélaïne 3 fois par jour, à distance des repas.

4.3.1.4.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

En raison de son mécanisme d'action, la bromélaïne est déconseillée chez les sujets sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. La prise de bromélaïne en association avec l'amoxicilline ou les cyclines est contre-indiquée. La prise de bromélaïne peut parfois s'accompagner de légers troubles digestifs.

4.3.1.5. Probiotiques

Une perméabilité de la barrière intestinale excessive est observée chez un patient sur 2 souffrant d'un syndrome de l'intestin irritable. Ceci a pour conséquence un afflux à travers la barrière intestinale de cellules immunocompétentes et/ou de cytokines pro-inflammatoires. Ceci entraîne la libération de sérotonine, la sensibilisation des afférences sensibles du système nerveux entérique conduisant une altération des réflexes péristaltiques et des systèmes nerveux sympathique et parasympathique.

Tout ceci combiné, les communications bidirectionnelles entre le microbiote intestinal et le cerveau sont perturbés, ce qui peut conduire à une perturbation de la composition du microbiote intestinal en réponse au stress et à l'état émotionnel du patient, et dans l'autre sens, les médiateurs produits directement ou indirectement par le microbiote intestinal peuvent conduire à l'apparition de troubles de l'humeur et/ou d'un état anxieux.

En conséquence, le microbiote intestinal joue un rôle non négligeable dans la relation entre l'inflammation et l'apparition des lésions observées au décours de la maladie d'Alzheimer.

4.3.2. Chélation d'ions métalliques

La chélation des ions Cu^{2+} et Zn^{2+} en vue de limiter l'impact de ces ions sur l'agrégation amyloïde est une piste de travail peu développée actuellement¹⁴⁷. Il existe des molécules issues de plantes qui peuvent exercer une chélation telles que la quercétine, un flavonol issu notamment de la câpre ou de la myrtille, malheureusement l'affinité de cette chélation d'ions divalents est nettement plus faible que celle d'ions trivalents comme le Fe^{3+} ou

¹⁴⁷ Ritchie et al., « Metal-Protein Attenuation with Iodochlorhydroxyquin (Clioquinol) Targeting Abeta Amyloid Deposition and Toxicity in Alzheimer Disease » *Arch Neurol.* 2004 mai, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676042>.

l'Al³⁺¹⁴⁸. Cet axe de recherche repose actuellement sur l'utilisation de molécules synthétiques qui exercerait une chélation spécifique sur les ions Cu²⁺ et Zn²⁺ tout en passant la barrière hémato encéphalique, ceci en absence de toxicité.

4.3.3. Utilisation d'antioxydants

L'inflammation au niveau cérébral, délétère en ce qui concerne les processus pathologique de la maladie d'Alzheimer, est entretenue par l'intervention de radicaux libres et d'espèces réactives de l'oxygène. De plus, les neurones du système nerveux central dépendent presque exclusivement des réactions de phosphorylation oxydative mitochondriale pour la génération d'ATP comme source d'énergie et sont aussi les plus importants consommateurs de glucose et d'oxygène de l'organisme. Ceci accroît la sensibilité du cerveau au stress oxydatif. L'utilisation d'antioxydants d'origine naturelle peut permettre de contrecarrer ce facteur aggravant de la maladie d'Alzheimer¹⁴⁹.

4.3.3.1. Aromathérapie

Certaines molécules aromatiques ont des propriétés antioxydantes *in vitro*. Ce sont surtout les phénols qui sont le plus antioxydant et, dans une moindre mesure, les aldéhydes terpéniques et les phtalides. Mais ceci est contrebalancé par la notion de dose en substance aromatique : à faible dose, le thymol, le carvacrol et le γ -terpinène sont protecteur de l'oxydation ; à plus forte concentration, les dérivés phénoliques sont délétères pour l'ADN cellulaire. Ceci serait dû aux effets affectant les membranes cellulaires (déstabilisation du potentiel redox de la cellule pouvant aboutir à un effet pro-oxydant, concentration-dépendant). Ce basculement d'une activité antioxydante *in vitro* à une propriété pro-oxydante *in vivo* semble résulter de l'intervention des mitochondries. L'huile essentielle

¹⁴⁸ Charlotte Carrër, « Chélation de métaux de transition par des polyphénols du régime alimentaire » (thèse, Université Louis Pasteur (Strasbourg), 2005), <http://www.theses.fr/2005STR13016>.

¹⁴⁹ Magali Dumont et M. Flint Beal, « Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease », *Free Radical Biology and Medicine*, Translational aspects of free radical biology, 51, n° 5 (1 septembre 2011), <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.026>.

d'immortelle sort de ce cadre : en effet elle possède une bonne activité antioxydante *in vivo* tout en ne présentant pas une cytotoxicité sur la cellule (et n'est donc pas antimutagène) car elle n'a pas d'impact sur la mitochondrie et donc elle n'y acquiert pas de propriétés pro-oxydantes¹⁵⁰.

4.3.3.1.1. *Laurus nobilis*



Figure 17 : Illustration des parties aériennes de Laurier noble.

L'huile essentielle de laurier noble présente une composition complexe avec des oxydes (1,8-cinéole), des monoterpènes (α et β -pinènes, sabinène), des esters (acétate d' α -terpinyle), des monoterpénols (linalol, α -terpinéol) qui confèrent à celle-ci de nombreuses propriétés thérapeutiques. Malgré les faibles propriétés antioxydantes que présentent cette huile essentielle, l'action synergique des molécules à visée neurotonique et stimulant cérébral rend l'utilisation de cette huile très intéressante chez des sujets âgés présentant un risque de développer la maladie d'Alzheimer.

4.3.3.1.1.1. Conseils d'utilisation

Par voie orale, prendre 3 gouttes 3 fois par jour.

En inhalation à visée stimulante cérébrale, appliquer 1 à 2 gouttes sur la face interne des poignets et respirer amplement, ceci jusqu'à 6 fois par jour.

¹⁵⁰ Michel Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.

4.3.3.1.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 goutte diluée dans 5 gouttes d'huile végétale au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant l'utilisation de cette huile essentielle.

Cette huile essentielle est irritante pour la peau, il convient donc de diluer au 5^{ème} cette huile en cas d'utilisation par voie cutanée sur des zones étendues. Elle est aussi épiléptogène et narcotique à fortes doses.

4.3.3.1.2. *Curcuma longa*

L'huile essentielle de curcuma est composée majoritairement de sesquiterpènes (α -zinzibérène, ar-curcumène) et de cétones en C15 (α et β -turmérone, germacrone) conférant à cette huile des propriétés antioxydantes puissantes.

4.3.3.1.2.1. Conseils d'utilisation

Cette huile essentielle étant riche en cétones aromatiques, elle présente une neurotoxicité non négligeable qui rend son utilisation par voie orale déconseillée.

Par voie cutanée, appliquer 2 gouttes d'huile essentielle de curcuma diluées dans 5 gouttes d'huile végétale au niveau du plexus solaire, ceci 2 fois par jour en procédant par cures de 5 jours.

4.3.3.1.2.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Pour prévenir tout risque allergique, il est possible d'appliquer 1 goutte diluée dans 5 gouttes d'huile végétale au niveau du pli du coude, ceci 24 heures avant l'utilisation de cette huile essentielle.

Cette huile essentielle est neurotoxique par la présence de cétones aromatiques, elle est donc contre-indiquée chez la femme enceinte et l'enfant de moins de 15 ans.

4.3.3.2. Phytothérapie

De nombreux métabolites secondaires d'origine végétale présentent des propriétés antioxydantes. Ils comprennent les polyphénols, les flavonoïdes, les vitamines, les caroténoïdes. Face au nombre important d'études s'intéressant à ces propriétés antioxydantes, il sera fait mention ici que de plantes dont l'utilisation dans le cadre de la prévention de la maladie d'Alzheimer est la plus documentée.

4.3.3.2.1. *Vaccinium myrtillus*

La myrtille est une Ericacée dont les baies contiennent des tanins catéchiques, des anthocyanosides et des flavonoïdes qui ont des propriétés antioxydantes. Actuellement, l'usage traditionnel de baies de myrtille se limite au traitement symptomatique de l'insuffisance veineuse, dans la prise en charge des troubles fonctionnels digestifs et dans l'amélioration de la vision nocturne.

4.3.3.2.1.1. Conseils d'utilisation

Les baies de myrtille peuvent être utilisées sous forme de tisane, de poudre, de gélules ou dans des spécialités qui les associent à d'autres antioxydants.

Prendre 150 mg d'extrait standardisé de myrtille jusqu'à 3 fois par jour.

4.3.3.2.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Un surdosage en baies de myrtille peut entraîner des troubles digestifs. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.3.3.2.2. *Camellia sinensis*



Figure 18 : Illustration des parties aériennes de Théier.

Le théier est une Théacée dont les feuilles non fermentées constituent la forme la plus intéressante en thérapeutique à savoir le thé vert ; le thé noir quant à lui (feuilles de thé fermentées) présente une composition moins riche en substances antioxydantes. Les substances contenues dans le thé vert responsables de l'activité antioxydante de celui-ci sont les polyphénols dont le plus étudié est le gallate d'épigallocatechine¹⁵¹.

4.3.3.2.2.1. **Conseils d'utilisation**

Le thé vert peut être utilisé sous forme de tisane, de poudre ou de gélules.

Prendre 250 à 500 mg d'extrait standardisé à 50% de polyphénols 2 fois par jour, ou jusqu'à 5 tasses de thé par jour en dehors des repas.

4.3.3.2.2.2. **Mise en garde et précautions d'emploi**

L'astringence des tanins contenus dans le thé vert induit un ralentissement de l'absorption de médicaments avec la formation de complexes avec des substances azotées dont les alcaloïdes (neuroleptiques et antidépresseurs notamment), il convient donc d'espacer la prise de thé vert de celle de médicaments.

¹⁵¹ Higdon et al. « Tea Catechins and Polyphenols : Health Effects, Metabolism, and Antioxidant Functions » *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Vol 43, No 1, 2003, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408690390826464>.

Des effets indésirables dus à la présence de caféine peut apparaître lors de la prise de thé vert avec entre autres des troubles du sommeil, une agitation ou une tachycardie. Il n'y a pas d'autres contre-indications ou interactions médicamenteuses connues.

4.3.3.2.3. *Curcuma longa*

Comme vu dans la partie précédente, les curcuminoïdes présent dans les rhizomes de curcuma ont des propriétés antioxydantes (lors de la métabolisation en dérivés tétrahydroformés).

4.3.3.2.4. *Vitis vinifera*



Figure 19 : Illustration de parties aériennes de Vigne.

La vigne rouge est une Vitacée dont les feuilles et les fruits contiennent des polyphénols (dont le resvératrol) et des flavonoïdes (anthocyanosides et quercétine) aux propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et vasoconstrictrices. Le resvératrol induit en effet l'expression et l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) au niveau mitochondrial, cette enzyme faisant partie de la stratégie endogène de prise en charge du stress oxydant¹⁵². La

¹⁵² Robb El et Melissa Page, « Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: genomic organization, promoter structure and expression. », *Biochemical and Biophysical Research Communications* 367 (2008), <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/fr/object/boreal%3A193817>.

vigne rouge est utilisée traditionnellement dans le traitement symptomatique des insuffisances veineuses.

4.3.3.2.4.1. Conseils d'utilisation

Bien que ce soient l'épicarpe du raisin qui contiennent le plus de resvératrol, molécule la plus intéressante dans la prise en charge du stress oxydatif, la standardisation des extraits de vigne rouge est plus simple avec les feuilles. Celles-ci peuvent être utilisées sous forme de tisane, de teinture-mère, de poudre ou de gélules.

Prendre 200 à 400 mg d'extrait standardisé de resvératrol par jour (soit 1 g d'extrait de vigne rouge par jour).

4.3.3.2.4.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Le resvératrol possédant des propriétés œstrogène-like, son utilisation est contre-indiquée en cas d'antécédents de cancer hormonaux (seins, ovaires). Les effets de la vigne rouge sur la circulation sanguine rendent son utilisation déconseillée chez les patients sous anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. La prise d'extraits de vigne rouge peut conduire à l'apparition de troubles digestifs ou de céphalées chez certaines personnes sensibles. La prise de vigne rouge est déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante et chez l'enfant de moins de 15 ans.

4.3.3.3. Gemmothérapie

L'emploi de remèdes de phytembryothérapie pour leurs propriétés antioxydantes repose sur leur composition en molécules antioxydantes connues. Malheureusement, peu d'études spécifiques à cette discipline décrivant les mécanismes d'action des substances contenues dans ces macérâts glycinés permettent de démontrer l'intérêt de l'utilisation des produits de gemmothérapie dans ce cadre.

4.3.3.3.1. *Ginkgo biloba*

Le macérât de jeunes pousses de *Ginkgo biloba* est antioxydant par piégeage des radicaux libres.

4.3.3.3.2. *Malus communis*

Le macérât de bourgeons de pommier possède des propriétés antioxydantes complémentaires de celles du macérât de *Ginkgo biloba*.

4.3.3.3.3. *Larix decidua*

Le macérât de bourgeons de mélèze possède des propriétés antioxydantes (présence de flavonols de type kaempférol dans ce macérât) et protectrices de la microcirculation, il est donc indiqué chez le sujet âgé pour stimuler la mémoire.

4.3.3.3.4. *Hippophae rhamnoides*

Le macérât de bourgeons d'argousier est riche en flavonoïdes et en vitamines A, C et E. Cette composition justifie l'emploi de ce macérât pour ses propriétés antioxydantes.

4.3.3.3.5. *Rosmarinus officinalis*

Le macérât de jeunes pousses de romarin stimule la production de glutathion et potentialise l'action des vitamines A, C et E. De plus, il renferme des sesquiterpènes aromatiques, des acides phénols (acide rosmarinique) et des flavonoïdes.

4.3.3.4. Compléments alimentaires

De nombreux compléments alimentaires disponibles à l'officine possèdent des propriétés antioxydantes. Seuls les compléments alimentaires dont l'utilisation a fait l'objet d'études suffisantes pour établir un niveau de preuve conséquent seront évoqués ici.

4.3.3.4.1. Superoxyde dismutase (SOD)

La superoxyde dismutase est une métalloprotéine impliquée dans la prise en charge des espèces réactives de l'oxygène (ROS) produites lors de la respiration mitochondriale¹⁵³. Elle existe sous plusieurs isoformes : la MnSOD exerce son action au niveau mitochondrial et la Cu-ZnSOD est située au niveau du cytosol, dans le plasma ou à la surface externe des cellules endothéliales¹⁵⁴. La SOD en association avec la glutathion peroxydase et les catalases réduit l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$) et le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).

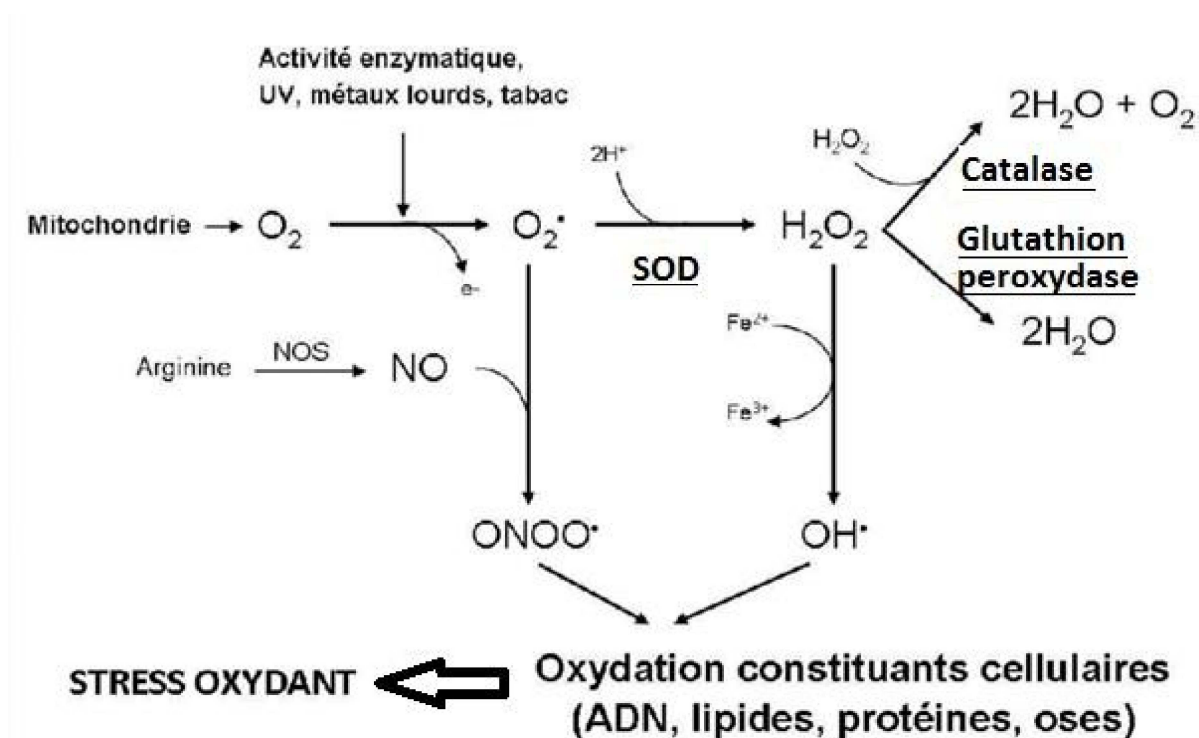


Figure 20 : Schéma illustrant la formation des espèces réactives de l'oxygène¹⁵⁵.

¹⁵³ « Figure 24 : Formation Des Espèces Réactives de l'oxygène. SOD =... », ResearchGate, https://www.researchgate.net/figure/Formation-des-especes-reactives-de-loxygene-SOD-SuperOxyde-Dismutase-GP_fig18_278642780.

¹⁵⁴ Alain Favier, «Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique », *l'actualité chimique*, novembre - décembre 2003, <http://www.lbmroanne.com/docs/stress%20oxydant/Favier.pdf>.

¹⁵⁵ « Figure 24 : Formation Des Espèces Réactives de l'oxygène. SOD =... », ResearchGate, https://www.researchgate.net/figure/Formation-des-especes-reactives-de-loxygene-SOD-SuperOxyde-Dismutase-GP_fig18_278642780.

4.3.3.4.1.1. Conseils d'utilisation

La SOD est présente dans une spécialité qui l'associe avec la gliadine (ayant un rôle protecteur vis-à-vis de la digestion et augmentant son absorption intestinale)¹⁵⁶. Prendre 250 à 500 UI de SOD par jour.

4.3.3.4.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

La prise de SOD est à éviter en cas d'intolérance au gluten.

4.3.3.4.2. Glutathion

Le glutathion est une molécule antioxydante (sous sa forme réduite) ubiquitaire entrant ainsi dans le processus antioxydant endogène. Il est synthétisé à partir de trois acides aminés, à savoir la glutamine, la glycine et la cystéine (porteuse d'un groupement thiol responsable de l'effet réducteur du glutathion).

4.3.3.4.2.1. Conseils d'utilisation

Prendre 500 mg de glutathion par jour en comprimés sublinguaux.

4.3.3.4.3. Vitamines C et E

L'acide ascorbique (vitamine C) est une molécule hydrosoluble qui possède un fort pouvoir antioxydant. Le tocophérol (Vitamine E) est un antioxydant qui possède un tropisme important pour les membranes lipidiques.

4.3.3.4.3.1. Conseils d'utilisation

Prendre 500 mg à 1 g de vitamine C par jour, de préférence le matin. Prendre 100 à 800 UI d' α -tocophérol par jour.

4.3.3.4.3.2. Mise en garde et précautions d'emploi

La vitamine C est déconseillée chez la femme en cas de traitement substitutif hormonal.

¹⁵⁶ Blandine Garait, « LE STRESS OXYDANT INDUIT PAR VOIE METABOLIQUE (REGIMES ALIMENTAIRES) OU PAR VOIE GAZEUSE (HYPEROXIE) ET EFFET DE LA GLISODIN® », novembre 2006, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00120861v1/document>.

En raison de ses propriétés anticoagulantes, la vitamine E est déconseillée chez les patients sous traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire et sa prise doit être interrompue un mois avant toute intervention chirurgicale.

4.3.4. Maintien d'un équilibre favorable à la diminution du nombre de plaques séniles et modulation de l'hyperphosphorylation de la protéine tau

Les stratégies mettant en jeu l'utilisation d'anti-inflammatoires, de chélateurs d'ions métalliques et d'antioxydants vus précédemment participent à la réduction du nombre de plaques séniles. Certains produits naturels ont été étudiés de façon plus spécifique dans le cadre de l'inhibition de l'amyloïdogenèse et de l'inhibition de l'hyperphosphorylation de la protéine tau.

Voici le tableau 6 présentant les effets de molécules d'origine naturelle sur l'amyloïdogenèse¹⁵⁷ ; les cibles thérapeutiques présentées, à savoir la néprilysine et l'enzyme de dégradation de l'insuline, participant à la clairance des peptides A β :

Cible thérapeutique	Molécule étudiée	Effets observés
Néprilysine	Ginsénoside Rg3	Promotion de la dégradation du peptide A β par augmentation de l'expression du gène codant la néprilysine
Néprilysine	Extrait de thé vert (EFLA 85942)	Augmentation de l'activité cellulaire de la néprilysine sans modification de l'activité cellulaire de l'enzyme de conversion de l'angiotensine
Néprilysine	Polyphénols (<i>Epilobium angustifolium</i>)	Induction de l'activité de la néprilysine

¹⁵⁷ Sang-Sun Yoon et Sangmee Ahn Jo, « Mechanisms of Amyloid- β Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease », *Biomolecules & Therapeutics* 20, n° 3 (mai 2012), <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.245>.

Enzyme de dégradation de l'insuline	Acide rétinoïque	Induction de la différenciation neuronale et/ou de la mort cellulaire programmée
-------------------------------------	------------------	--

Tableau 6 : Effets de molécules d'origine naturelle sur l'amyloïdogénèse

4.3.4.1. Caféine

La caféine est un alcaloïde présent dans différentes plantes (caféier, théier, guarana, maté). Outre ses effets stimulants sur le système nerveux central, la caféine possède une activité inhibitrice sur la production du peptide A β ¹⁵⁸ et sur l'agrégation de la protéine tau¹⁵⁹.

4.3.4.2. *Bacopa monniera*



Figure 21 : Illustration de sommités fleuries de Bacopa.

Le bacopa est une Scrofulariacée dont les feuilles contiennent des saponosides dont les bacosides A antioxydantes. Ces saponosides présentent de plus une activité anti-amyloïdogénique (diminution du taux de peptides A β dans un modèle murin)¹⁶⁰.

4.3.4.2.1. Conseils d'utilisation

Prendre 200 à 600 mg d'extrait standardisé par jour répartis en 2 à 3 prises.

¹⁵⁸ G. W. Arendash et al., « Caffeine Protects Alzheimer's Mice against Cognitive Impairment and Reduces Brain Beta-Amyloid Production », *Neuroscience* 142, n° 4 (3 novembre 2006), <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.07.021>.

¹⁵⁹ Cyril Laurent et al., « Beneficial Effects of Caffeine in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease-like Tau Pathology », *Neurobiology of Aging* 35, n° 9 (1 septembre 2014), <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027>.

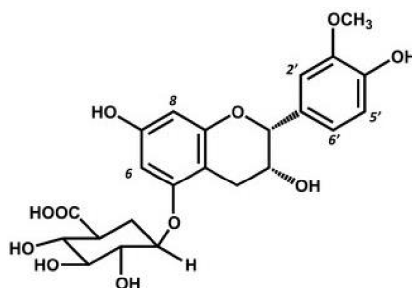
¹⁶⁰ Muralikrishnan Dhanasekaran et al., « Neuroprotective Mechanisms of Ayurvedic Antidementia Botanical Bacopa Monniera », *Phytotherapy Research: PTR* 21, n° 10 (octobre 2007), <https://doi.org/10.1002/ptr.2195>.

4.3.4.2. Mise en garde et précautions d'emploi

Le bacopa peut augmenter les effets sédatifs d'autres médicaments sédatifs. La prise de bacopa peut parfois s'accompagner de nausées, de sécheresse buccale ou de fatigue.

4.3.4.3. *Vitis vinifera*

La vigne rouge contient des polyphénols (dont le resvératrol) et des flavonoïdes (anthocyanosides et quercétine) aux propriétés antioxydantes. C'est le resvératrol qui est le plus étudié dans le cadre de l'inhibition de l'amyloïdogénèse¹⁶¹. En effet, on observe une réduction de la voie amyloïdogénique (et donc la promotion de la voie non amyloïdogénique du clivage de l'APP) après administration dans un modèle murin d'extraits de raisin¹⁶². De plus, l'administration de préparations dérivées de pépins de raisin a conduit à la réduction de la protéine tau. Cependant, la biodisponibilité des produits contenant du resvératrol disponibles à l'officine est à démontrer. Les formes glycosylées d'extraits de raisins ne passent pas la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ne démontrent pas l'efficacité attendue dans les tests in vivo¹⁶³. Par contre, des dérivés d'extraits de raisins tels que le 3'-O-méthyl-5-épicatéchine-O-β- glucuronide, illustrée par la figure 22, passent la BHE et peuvent donc être utilisés dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.



¹⁶¹ Giulio Maria Pasinetti, « Novel Role of Red Wine-Derived Polyphenols in the Prevention of Alzheimer's Disease Dementia and Brain Pathology: Experimental Approaches and Clinical Implications », *Planta Medica* 78, n° 15 (octobre 2012), <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315377>.

¹⁶² Jun Wang et al., « Moderate Consumption of Cabernet Sauvignon Attenuates Abeta Neuropathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease », *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 20, n° 13 (novembre 2006), <https://doi.org/10.1096/fj.06-6281com>.

¹⁶³ Giulio Maria Pasinetti, « Novel Role of Red Wine-Derived Polyphenols in the Prevention of Alzheimer's Disease Dementia and Brain Pathology: Experimental Approaches and Clinical Implications », *Planta Medica* 78, n° 15 (octobre 2012), <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315377>.

Figure 22 : Structure chimique du 3'-O-méthyl-5-épicatéchine-O-β- glucuronide

Par ailleurs, des études montrent l'importance du microbiote intestinal dans l'optique de protéger les polyphénols administrés en prévention de la maladie d'Alzheimer¹⁶⁴. Le microbiote peut en effet convertir ces polyphénols en acides phénoliques qui conservent une activité sur l'agrégation amyloïde¹⁶⁵.

4.4.Prévention de l'apparition de la maladie d'Alzheimer

La prévention primaire de la maladie d'Alzheimer met en jeu des interventions sur les facteurs de risques et les facteurs protecteurs qui sont identifiés grâce aux études épidémiologiques concernant la prise en charge globale des patients âgés susceptibles de développer la maladie d'Alzheimer. Les facteurs protecteurs pouvant être la cible de thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine sont déjà évoqués dans cette thèse. Il s'agit en autres de l'utilisation d'antioxydants ou d'anti-inflammatoires naturels.

Diminution des facteurs de risques

Grâce à de nombreuses études épidémiologiques, un nombre conséquent de facteurs de risques d'apparition de la maladie d'Alzheimer a pu être mis en évidence¹⁶⁶. Le premier d'entre eux est l'âge, malgré les biais de confusion qui apparaissent lorsque l'on émet une corrélation entre l'âge et l'apparition de la maladie d'Alzheimer : les conséquences de la dégénérescence neurofibrillaire et de la cascade amyloïde sont cumulatifs et donc augmentent avec l'âge. Ce constat peut s'appliquer à un autre facteur de risque, à savoir le

¹⁶⁴ Marteau et Doré, *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*, John Libbey Eurotext, 2017.

¹⁶⁵ Dongjie Wang et al., « Role of Intestinal Microbiota in the Generation of Polyphenol-Derived Phenolic Acid Mediated Attenuation of Alzheimer's Disease β-Amyloid Oligomerization », *Molecular Nutrition & Food Research* 59, n° 6 (juin 2015), <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400544>.

¹⁶⁶ Joëlle Gaymu, « Aspects démographiques du vieillissement », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 7 février 2006, <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/BEH/2006/05-06/05-06.pdf#page=6>.

sexe : les femmes ont un risque augmenté de développer la maladie d'Alzheimer¹⁶⁷. Cela peut s'expliquer par l'influence de la déplétion en hormones sexuelles sur le système cardio-vasculaire, et de façon indirecte par la différence d'espérance de vie selon le sexe. Un autre facteur de susceptibilité a été mis en évidence dans des formes sporadiques, à savoir la présence de l'allèle E4 pour le gène codant l'Apolipoprotéine E. Ces facteurs de risques ne peuvent pas être la cible de thérapies (mis à part les traitements hormonaux substitutifs dont l'effet cardio-vasculaire est discuté), ils ne seront pas développés ici¹⁶⁸.

Les facteurs de risques susceptibles d'être pris en charge de façon complémentaire par des thérapies non conventionnelles sont les pathologies conduisant au syndrome métabolique qui comprennent les troubles cardio-vasculaires avec l'hypertension artérielle et l'athérosclérose, le diabète de type II, la dyslipidémie, le surpoids¹⁶⁹.

4.4.1. Système cardio-vasculaire

De nombreuses études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque d'apparition de démence chez les patients hypertendus. La démence vasculaire est explicable par l'apparition de lésions cérébrales au décours d'un accident vasculaire cérébral (AVC), par contre, le lien entre la démence vasculaire et la maladie d'Alzheimer est peu clair. La relation entre pression artérielle et démence dépendrait de la durée d'exposition à ce facteur de risque avec un risque maximal lorsque les troubles cardio-vasculaires sont

¹⁶⁷ A.-L. Dessapt et P. Gourdy, « Ménopause et risque cardiovasculaire », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction* - Vol. 41 - N° 7S - p. F13-F19, 29 octobre 2012, <http://www.em-consulte.com/en/article/763165>.

¹⁶⁸ Joël Ankri, « Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, PREVALENCE, INCIDENCE AND RISK FACTORS IN ALZHEIMER'S DISEASE », *Gérontologie et société* 32 / n° 128-129, n° 1 (1 septembre 2009), <https://doi.org/10.3917/g.s.128.0129>.

¹⁶⁹ Claudine Berr, Marie-Noël Vercambre, et Tasnime Nassime Akbaraly, « Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives », *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement* 7, n° 1 (1 décembre 2009), <https://doi.org/10.1684/pnv.2009.0191>.

présents au milieu de la vie (environ 50 ans)¹⁷⁰. Il convient donc de traiter les troubles cardio-vasculaires dès leur apparition.

Il me semble opportun de préciser que la prise en charge allopathique de l'hypertension artérielle montre un profil de sécurité et d'efficacité qui exclut l'utilisation de thérapies naturelles (sécurité et efficacité insuffisante). Il ne sera développé ici que les thérapies qui ont été étudiées comme agents favorisant la microcirculation cérébrale et ayant une utilité dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.

4.4.1.1. Aromathérapie

Certaines huiles essentielles, qui contiennent des citrals, des coumarines ou des esters aromatiques, ont des propriétés hypotensives. Cependant leur utilisation comme traitement préventif de pathologies neurodégénératives grâce à l'optimisation de circulation cérébrale n'a pas été étudiée.

4.4.1.2. Phytothérapie

De nombreux traitements de phytothérapie peuvent être utilisés dans la prise en charge de l'hypertension. Ceux-ci n'étant pas l'objet d'études spécifiques ayant pour objectif la prévention de pathologies neurodégénératives, ils ne seront pas développés ici. Cependant, de nombreux extraits de plantes qui permettent une meilleure vascularisation cérébrale ont fait l'objet de publications scientifiques dans la prévention de la maladie d'Alzheimer.

¹⁷⁰ Berr, Vercambre, et Akbaraly « Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives ».

4.4.1.2.1. *Ginkgo biloba*

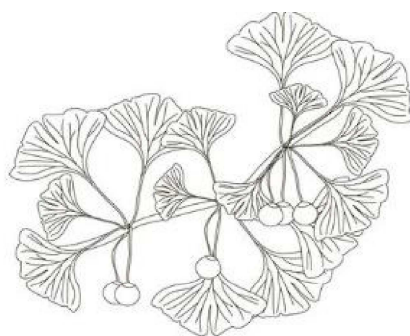


Figure 23 : Illustration de parties aériennes femelles de *Ginkgo biloba*.

Le *Ginkgo biloba* est une Ginkgoacée qui a fait son apparition sur terre pendant l'ère secondaire. Les feuilles de cet arbre contiennent des lactones terpéniques (ginkgolides et bilobalide), des flavonoïdes (hétérosides de flavonols) et des proanthocyanidols. Ces métabolites secondaires présents agissent comme vasorégulateurs par un accroissement du flux sanguin et une amélioration de la tolérance à l'hypoxie. L'extrait standardisé de *Ginkgo biloba* est en outre inhibiteur de l'agrégation plaquettaire et anti-inflammatoire (inhibition du platelet activating factor – PAF). In vivo, c'est un piègeur de radicaux libres qui contribue donc à la prise en charge du stress oxydant¹⁷¹.

Le *Ginkgo biloba* est traditionnellement utilisé comme traitement favorisant la microcirculation cérébrale, avec notamment la prise en charge de démence vasculaire. Une méta-analyse concernant l'utilisation d'extrait de ginkgo dans le traitement des symptômes de démences (de type Alzheimer, vasculaire ou mixte) concluait à la validité méthodologique de 8 études sur 40 avec comme conséquence la validation d'une utilisation d'extraits de ginkgo dans les symptomatologies légères à modérées de l'insuffisance vasculaire cérébrale, en excluant d'autres indications.

¹⁷¹ Bruneton, *Phytothérapie les données de l'évaluation*, Lavoisier édition, 2002.

Par ailleurs, une autre méta-analyse a été faite sur l'utilisation d'extrait de ginkgo chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. 2 études avec de grands échantillons et une durée d'utilisation importante ont été retenues. Ces études concluent à une amélioration faible mais significative de la cognition, du comportement et de l'impression clinique globale.¹⁷² Ces résultats sont comparables avec l'utilisation d'un inhibiteur de la cholinestérase retiré actuellement du marché, à savoir la tacrine.

4.4.1.2.1.1. Conseils d'utilisation

L'extrait de Ginkgo biloba EGb 761 existe sous forme de solution buvable ou de gélule et peut être utilisé dans le traitement des perturbations du fonctionnement cérébral se traduisant par des déficits mnésiques, des difficultés de concentration. Prendre alors 120 à 240 mg d'extrait EGb 761 par jour.

4.4.1.2.1.2. Mises en garde et précautions d'emploi

La prise d'extrait standardisé de ginkgo peut parfois entraîner des troubles digestifs, des céphalées ou des manifestations allergiques. Certaines données de la littérature suggèrent l'implication de l'utilisation de *Ginkgo biloba* dans la survenue d'accidents vasculaires cérébraux de type hémorragique. La prise de ginkgo est donc contre-indiquée en cas de prise de traitements anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire.

De plus, le *Ginkgo biloba* interagit avec certaines chimiothérapies anticancéreuses (létrazole, vinca-alcaloïdes notamment). Malgré ses effets antioxydants pouvant être profitable dans la prévention de la carcinogenèse, la prise de *Ginkgo biloba* est donc

¹⁷² Stefan Weinmann et al., « Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis », *BMC Geriatrics* 10 (17 mars 2010), <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-14>.

déconseillée en cas de prise de chimiothérapie anticancéreuse ou de traitement par radiothérapie¹⁷³.

4.4.1.2.2. *Vinca minor*

La petite pervenche est une Apocynacée dont les feuilles contiennent des flavonoïdes antioxydants et des alcaloïdes indoliques dont la vincamine aux propriétés vasodilatatrices, surtout au niveau cérébral, par la stimulation de la glycolyse à ce niveau¹⁷⁴.

Une autre substance issue de la petite pervenche est source de publication concernant la microcirculation cérébrale : La vinpocétine, dérivé synthétique de la vincamine augmente en effet le flux sanguin cérébral sans modifier la perfusion des autres tissus de l'organisme.

4.4.1.2.2.1. Conseils d'utilisation

Il ne faut pas confondre la petite pervenche et la pervenche de Madagascar qui contient des vinca-alcaloïdes utilisés pour leurs propriétés antimitotiques comme agents anticancéreux. Les extraits de feuilles de petite pervenche ne se montrent pas toxiques par voie orale.

Prendre 20 mg d'équivalents de vincamine 3 fois par jour, aux repas.

Il est à noter qu'une spécialité contenant de la vincamine (la vincarutine)¹⁷⁵ a été retirée du marché en 2016 dans la mesure où l'utilisation de ce médicament dans le cadre de son AMM n'a pas montré un service médical rendu suffisant (Traitement d'appoint à visée

¹⁷³ « Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer », <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20462>.

¹⁷⁴ K. Ghédira et P. Goetz, « Petite pervenche *Vinca minor* L. (Apocynaceae) », *Phytothérapie* 15, n° 3 (1 juin 2017), <https://doi.org/10.1007/s10298-017-1136-x>.

¹⁷⁵ « Résumé des Caractéristiques du Produit - Vincarutine », <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0146452.htm>.

symptomatique du déficit pathologique cognitif et neurosensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences))¹⁷⁶.

4.4.1.2.2. Mises en garde et précautions d'emploi

La vincamine contenue dans les extraits de feuilles de petite pervenche est contre-indiquée en cas de néoformations cérébrales avec hypertension intracrânienne.

On peut parfois observer, après la prise d'extraits de feuilles de petite pervenche, une sédation ou une hypotension. De plus, la vincamine peut provoquer des arythmies en cas de surdosage¹⁷⁷.

4.4.1.3. Gemmothérapie

Aucune étude spécifique n'a été menée dans le cadre de l'utilisation de remèdes de phytembryothérapie permettant de favoriser la microcirculation cérébrale. Cependant, quelques ouvrages font mention de propriétés utiles de traitements de gemmothérapie en prévention de la maladie d'Alzheimer, c'est pourquoi ces thérapies seront présentées ici¹⁷⁸.

4.4.1.3.1. *Ginkgo biloba*

Le macérât de jeunes pousses de *Ginkgo biloba* a des propriétés antioxydantes et protecteur de la microcirculation avec une stimulation de la néoangiogenèse. Il permet donc de limiter les altérations radicalaires observées dans la maladie d'Alzheimer, de limiter les troubles liés à une possible démence vasculaire (comorbidité souvent observée chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer), et d'améliorer conjointement la vascularisation cérébrale.

¹⁷⁶ « vincarutine_02-11-2011_avis_ct-has.pdf », https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/vincarutine_02-11-2011_avis_ct-11363.pdf.

¹⁷⁷ Pubchem, « Vincamine », <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15376>.

¹⁷⁸ Guéniot et Ledoux, *La phytembryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie*, Amyris édition, 16 avril 2012.

4.4.1.3.2. *Malus communis*

Le macérât de bourgeons de pommier a des propriétés antioxydante et protectrice vasculaire, il a une action hypolipémiante et hypocholestérolémiante. Son action sur le cholestérol permet une prévention sur un facteur de risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer. Son action antioxydante est complémentaire de celle du *Ginkgo biloba*, il améliore les problèmes de mémoire, les difficultés d'attention et a un tropisme pour le système limbique ; il permet donc de traiter les troubles de l'émotion (il est sédatif du SNC).

4.4.1.3.3. *Olea europaea*

Le macérât de jeunes pousses d'olivier agit sur la microcirculation notamment au niveau cérébral en réduisant l'athérosclérose cérébrale (fluidifiant, hypoglycémiant et hypocholestérolémiant), il est aussi un protecteur vasculaire et il permet la réparation des tissus cicatriciels surtout cérébraux. Il permet aussi de moduler les névroses phobiques et obsessionnelles.

4.4.1.4. Compléments alimentaires

Peu de compléments alimentaires non évoqués au cours de cette thèse ont été étudiés en vue de favoriser la circulation cérébrale, il ne sera évoqué ici que la supplémentation en acide gras oméga 3.

4.4.1.4.1. Oméga 3 (DHA et EPA)

La supplémentation en oméga 3 provoque une vasodilatation et permet de lutter contre l'athérosclérose, ceci contribuant à une meilleure perfusion cérébrale¹⁷⁹. En effet les omégas

¹⁷⁹ Johanna M. Geleijnse et al., « Blood Pressure Response to Fish Oil Supplementation: Metaregression Analysis of Randomized Trials », *Journal of Hypertension* 20, n° 8 (août 2002), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12172309>.

3 modulent directement la signalisation intracellulaire de Ca^{2+} dans les muscles lisses vasculaires entraînant ainsi une vasodilatation¹⁸⁰.

4.4.2. Métabolisme énergétique

De nombreuses études épidémiologiques ont été menées pour vérifier la corrélation entre une hyperglycémie et la survenue de la maladie d'Alzheimer. Cependant, ces études ne montrent pas un lien clair entre ces deux pathologies¹⁸¹. Par contre une hyperglycémie exerce un effet délétère direct en favorisant un stress oxydatif notamment au niveau cérébral et ainsi conduit à l'accumulation de peptides amyloïdes¹⁸².

Cependant les traitements allopathiques de référence permettant de traiter un diabète de type 2 démontrent une efficacité et une sécurité d'emploi supérieures aux thérapies non conventionnelles. C'est pourquoi il ne sera évoqué ici que certaines thérapies non conventionnelles qui ont des propriétés accessoires intéressantes concernant le métabolisme énergétique.

¹⁸⁰ Brigitte Karleskind, Mercier, et Veroli, *Guide pratique des compléments alimentaires*, Thierry Souccar édition, 01 juillet 2013.

¹⁸¹ Pascale Cowppli-Bony, Jean-François Dartigues, et Jean-Marc Orgogozo, « Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques », *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement* 4, n° 1 (1 mars 2006), http://www.jle.com/fr/revues/pnv/e-docs/facteurs_de_risque_vasculaire_et_risque_de_maladie_dalzheimer_revue_detudes_epidemiologiques_268047/article.phtml?tab=texte.

¹⁸² M. Kumari, E. Brunner, et R. Fuhrer, « Minireview: Mechanisms by Which the Metabolic Syndrome and Diabetes Impair Memory », *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 55, n° 5 (1 mai 2000), <https://doi.org/10.1093/gerona/55.5.B228>.

4.4.2.1. Compléments alimentaires

4.4.2.1.1. Chrome

Le chrome potentialise les effets de l'insuline. Une carence d'apport en chrome peut donc être associée à un risque majoré de diabète de type 2 (par l'augmentation de l'insulinorésistance)¹⁸³.

4.4.2.1.1.1. Conseils d'utilisation

Prendre 100 à 200 µg de picolinate de chrome par jour.

4.4.2.1.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

L'utilisation du chrome, en augmentant la sensibilité des tissus à l'insuline, peut conduire, lorsqu'il est associé à un traitement du diabète, à une hypoglycémie. Un surdosage (doses supérieures à 1,2 mg par jour) peut entraîner des troubles rénaux ou une anémie.

4.4.3. Dyslipidémie

L'effet néfaste d'une dyslipidémie dépend du temps d'exposition de la personne à ce facteur de risque. Une hypercholestérolémie en milieu de vie majore le risque d'apparition de troubles cognitifs et de maladie d'Alzheimer¹⁸⁴. Il est donc intéressant de prendre en charge une éventuelle dyslipidémie au plus tôt.

Cependant, les thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine permettant la prise en charge d'une dyslipidémie ne montrent pas une efficacité et une sécurité d'emploi suffisante pour les substituer aux traitements allopathiques de référence. C'est pourquoi il ne sera évoqué ici que certaines thérapies non conventionnelles qui ont des propriétés accessoires intéressantes pour maintenir une lipidémie normale.

¹⁸³ A. -M. Roussel, « Chrome et syndrome métabolique: Chromium and the metabolic syndrome », *Médecine des Maladies Métaboliques* 3, n° 5 (1 novembre 2009), [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(09\)73294-8](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(09)73294-8).

¹⁸⁴ Berr, Vercambre, et Akbaraly, « Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives » *Psychologie et Neuropsychiatrie du vieillissement*, vol. 7, n° 1, (décembre 2009).

4.4.3.1. Compléments alimentaires

4.4.3.1.1. Levure de riz rouge

La monacoline K contenue dans les extraits de levure de riz rouge est une statine naturelle, c'est-à-dire qu'elle inhibe l'hydroxy-3-méthylglutaryl Coenzyme A réductase (HMG-CoA réductase), enzyme clé responsable entre autres de la synthèse endogène de cholestérol¹⁸⁵.

4.4.3.1.1.1. Conseils d'utilisation

Prendre environ 1,2 g d'extrait de levure de riz rouge standardisé à 4 % de monacolines 1 à 2 fois par jour, aux repas.

4.4.3.1.1.2. Mise en garde et précautions d'emploi

La monacoline K étant une statine naturelle, la prise d'extrait de levure de riz rouge peut s'accompagner d'une rhabdomyolyse, de troubles digestifs, d'une élévation des transaminases. La prise de levure de riz rouge est contre-indiquée en cas de prise d'inhibiteur du CYP3A4 (kétoconazole, inhibiteur de protéases...)¹⁸⁶.

4.4.3.1.2. Coenzyme Q10

La prise de statines peut provoquer une diminution des niveaux de coenzyme Q10 en bloquant la production du pyrophosphate de farnésyl, étape intermédiaire de la synthèse endogène du CoQ10. L'atteinte musculaire parfois observée lors de la prise de statines serait liée à cette baisse du taux de coenzyme Q10¹⁸⁷.

¹⁸⁵ Allison Reiss et Elzbieta Wirkowski, *Statins in Neurological Disorders: Mechanisms and Therapeutic Value*, vol. 9, 2009, <https://doi.org/10.1100/tsw.2009.141>.

¹⁸⁶ « Résumé des caractéristiques du produit SIMVASTATINE 40 mg Base de données publique des médicaments », <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69646557&typedoc=R>.

¹⁸⁷ Leo Marcoff et Paul D. Thompson, « The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy: A Systematic Review », *Journal of the American College of Cardiology* 49, n° 23 (12 juin 2007), <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.049>.

4.4.3.1.2.1. Conseils d'utilisation

Prendre 100 mg 2 fois par jour en cas de prise de statines.

4.4.4. Hyperhomocystéinémie

L'homocystéine est un métabolite de la méthionine, un acide aminé essentiel. Une hyperhomocystéinémie peut être causée par une carence en acide folique, en vitamine B6 ou B12, par la prise de médicaments (méthotrexate) ou par une insuffisance rénale. Cette hyperhomocystéinémie peut aussi majorer le facteur de risque vasculaire et avoir un effet toxique direct sur les neurones glutamatergiques¹⁸⁸.

4.4.4.1. Compléments alimentaires

4.4.4.1.1. Méthylcobalamine et folates

La méthylcobalamine est la forme méthylée de la vitamine B12. Elle participe, avec le 5-méthyltétrahydrofolate à la formation de méthionine à partir d'homocystéine. Ce recyclage de l'homocystéine est l'une des deux voies du métabolisme de l'homocystéine¹⁸⁹.

4.4.4.1.1.1. Conseils d'utilisation

Prendre 1,5 à 6 mg de vitamine B12 par jour et 1 mg de vitamine B9 par jour en cas de carence.

4.5. Récapitulatif et mise en avant des traitements à recommander

Ce récapitulatif sera présenté sous la forme d'un tableau (tableau 7) :

Thérapie utilisée	Mécanisme d'action	Précautions d'emploi	Posologie
HE de lavande vraie	Protection des troubles du	Réactions allergiques possibles,	Diffusion de 15 gouttes pendant 2 h,

¹⁸⁸ Sudha Seshadri et al., « Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease », *The New England Journal of Medicine* 346, n° 7 (14 février 2002), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>.

¹⁸⁹ Jacqueline Zittoun, « Homocystéine et pathologie vasculaire », *Hématologie* 4, n° 1 (27 janvier 1998), http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/homocysteine_et_pathologie_vasculaire_140134/article.phtml?tab=texte.

	comportement perturbateurs	hypotension si usage cutanée	1 à 2 fois par jour dans le lieu de vie
Extraits de passiflore	Sédatif et anxiolytique	Céphalées en cas de surdosage, sédation majorée si association à d'autres sédatifs	200 mg 1 à 2 fois par prise, jusqu'à 3 fois par jour
Mélatonine	En cas de troubles du sommeil	Contre-indiquée en association avec IMAO, corticoïdes	1 à 2 mg au coucher
Millepertuis	En cas de dépression	Nombreuses interactions (médicaments sérotoninergiques, substrats du CYP450), photosensibilisation	300 mg 1 à 3 fois par jour
Fenugrec	En cas de dénutrition	Interaction avec traitement hypoglycémiant, anticoagulants	370 mg 1 à 3 fois par jour
Reine des prés	Anti-inflammatoire	Interactions avec AINS, fluidifiants sanguins ...	30 mg 3 fois par jour
Curcuma	Antioxydant et anti-inflammatoire	Contre-indiqué en cas d'obstruction des voies biliaires, d'ulcère gastrique, de prise d'anticoagulants	200 à 400 mg par jour
Oméga 3 (DHA, EPA)	Anti-inflammatoire, corrige les dyslipidémies	Déconseillé en cas de dyslipidémie non contrôlée	155 à 1600 mg d'EPA et 115 à 1800 mg de DHA par jour
HE de laurier noble	Anti-inflammatoire, antioxydant, neurotonique	Allergies possibles, irritations cutanées possibles. Epilepsie et narcolepsie à fortes doses	1 à 2 gouttes sur la face interne des poignets en inhalation jusqu'à 3 fois par jour
Thé vert	Antioxydant, inhibition amyloïde	Espacer la prise de thé vert des autres médicaments	250 à 500 mg 2 fois par jour

Vigne rouge	Antioxydant, inhibition amyloïde	Œstrogène-like, déconseillé si prise d'anticoagulants	200 à 400 mg de resvératrol par jour
SOD (Glisodin)	Antioxydant	A éviter si intolérance au gluten	250 à 500 mg par jour
Bacopa monniera	Antioxydant, inhibition amyloïde	Sédation, nausées, sécheresse buccale, asthénie	200 à 600 mg par jour
Ginkgo biloba (EGb 761)	Antioxydant, favorise la microcirculation cérébrale	Contre-indication avec anticoagulants, chimiothérapie (létrazole...)	120 à 240 mg d'EGb 761 par jour
Petite pervenche	Favorise la microcirculation cérébrale	Contre-indiqué en cas de tumeur cérébrale, d'hypertension intracrânienne	20 mg 3 fois par jour
Levure de riz rouge	Hypolipémiant par inhibition de l'HMG CoA réductase	Même effets indésirables que les statines (rhabdomyolyse...)	1,2 g d'extraits standardisé à 4 % de monacolines 1 à 2 fois par jour

Tableau 7 : Récapitulatif des thérapies non conventionnelles recommandées.

La prise en charge par des thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine de la maladie d'Alzheimer a été classée arbitrairement dans cette thèse selon l'évolution de la maladie, autrement dit, il s'agit ici d'effectuer une prévention primaire, secondaire ou tertiaire de cette maladie. Dans la partie suivante, un modèle d'entretien pharmaceutique sera développé pour cibler quelles thérapies sont les plus susceptibles d'apporter un bienfait selon le patient auquel le pharmacien d'officine fait face.

5. Prise en charge d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer ou d'une personne qui souhaite prévenir son apparition : l'entretien pharmaceutique

L'accompagnement de la prise en charge d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer à sa demande ou à la demande d'un aidant, ou qui souhaite prévenir son apparition suppose l'établissement d'un diagnostic permettant de savoir à quel stade de la maladie le patient se trouve. À la suite de ce diagnostic, les professionnels de santé qui accompagnent ce patient peuvent établir un protocole de prise en charge et d'accompagnement du patient. Cela peut s'inclure dans le cadre de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Cependant, il ne sera proposé dans la suite de cette thèse qu'une prise en charge à l'aide d'un entretien pharmaceutique, celui-ci se voulant plus complet qu'un conseil au comptoir, mais moins abouti que l'ETP.

5.1.Etablissement d'un diagnostic selon le stade de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est du ressort d'une équipe pluridisciplinaire qui peut faire intervenir le pharmacien d'officine comme le garant de la sécurité des thérapies envisagées. Le médecin généraliste est le pivot du dispositif de santé. Il oriente le patient (et son entourage) vers les spécialistes adaptés à la situation du patient, à savoir le neurologue, le psychiatre ou le gériatre.

Le pharmacien d'officine est, dans beaucoup de situations, le premier interlocuteur quant à l'évocation d'un trouble dans le cadre du conseil officinal. La disponibilité du pharmacien permet d'avoir un maillage territorial optimal pour participer au dispositif de santé de la population. Il peut ainsi orienter le patient vers son médecin généraliste afin de mener des investigations plus poussées pour établir un diagnostic.

La maladie d'Alzheimer peut alors être classée, comme l'illustre le tableau 8 :

	Stade de la maladie d'Alzheimer
0	Troubles cognitifs asymptomatiques ou absents
1	Troubles cognitifs légers (aussi appelés Mild Cognitive Impairment)
2	Stade léger de la maladie d'Alzheimer (26 < MMSE < 20)
3	Stade modéré de la maladie d'Alzheimer (19 < MMSE < 10)
4	Stade sévère de la maladie d'Alzheimer (0 < MMSE < 9)

Tableau 8 : Classification de la maladie d'Alzheimer selon le stade de sévérité.

Lorsque le diagnostic est établi, le pharmacien d'officine a la possibilité de compléter la prise en charge du patient en participant au traitement des facteurs de risques et en favorisant l'emploi de substances protectrices. Ceci nécessite l'établissement d'un diagnostic personnalisé des troubles associés à la maladie d'Alzheimer. Ce diagnostic personnalisé peut être complété à la fois par le médecin généraliste, les médecins spécialistes, l'équipe pluridisciplinaire de soins (infirmier, aides à domicile, ergothérapeute ...), et par le pharmacien d'officine.

5.2. Etude des troubles rencontrés par le patient

Le pharmacien d'officine peut, à l'aide de questions simples, déterminer à quel stade de la maladie d'Alzheimer semble se trouver un patient se plaignant de troubles de la mémoire, comme illustré par le tableau 9 :

Stade de la maladie		Symptômes retrouvés	Situation du patient
Troubles cognitifs asymptomatiques ou absent		Troubles de l'olfaction sans causes retrouvées, légers troubles mnésiques	
Troubles cognitifs	Stade 0	Amnésie antérograde, troubles de	

légers (MCI)		l'orientation spatio-temporelle	
Maladie d'Alzheimer	Stade léger	De façon peu intense, amnésie, aphasie, apraxie, agnosie	
	Stade modéré	De façon modérée, amnésie, aphasie, apraxie, agnosie ; troubles importants du langage	
	Stade sévère	De façon sévère, amnésie, aphasie, apraxie, agnosie ; retentissement important sur les gestes de la vie quotidienne	

Tableau 9 : Caractérisation du stade de la maladie d'Alzheimer où le patient se trouve.

Dans le cas où le patient semble être atteint de la maladie d'Alzheimer quel que soit le stade d'évolution de celle-ci, il est nécessaire de l'orienter vers son médecin généraliste pour étayer le diagnostic si ce n'est pas déjà fait.

Deux cas de figure peuvent donc se présenter au pharmacien :

- Le patient présente des troubles cognitifs légers (que ce soit un stade prodromal ou non de la maladie d'Alzheimer)¹⁹⁰.
- Le patient est atteint de la maladie d'Alzheimer.

Dans ces deux cas, il est possible de préciser quels sont les troubles associés et les facteurs de risques auxquels le patient est exposé pour pouvoir établir une stratégie thérapeutique visant à ralentir la progression de la maladie ou à réduire les troubles associés à celle-ci.

Ces éléments peuvent être résumés par le tableau 10 suivant :

Troubles observés	Précision de ces troubles	Présence
Stade de la maladie	(Préciser le score de MMSE correspondant)	

¹⁹⁰ J. Delrieu, « La maladie d'Alzheimer au stade prodromal : comment pouvons-nous la diagnostiquer et la prendre en charge ? Que devons-nous faire ? », juin 2018, <http://annee-gerontologique.com/wp-content/uploads/2018/06/Article-J.-Delrieu-1.pdf>.

d'Alzheimer		
Traitement actuel de la MA	(Préciser)	
Troubles du comportement perturbateurs	Agitation et/ou agressivité	
Troubles du comportement déficitaires	Dépression	
	Anxiété	
Troubles du sommeil	Insomnie d'endormissement	
	Réveils nocturnes	
Troubles gastro-intestinaux	Dénutrition	
	Diarrhées	
	Constipation	
	Nausées / vomissements	
Troubles cardiovasculaires	Hypertension artérielle	
	Athérosclérose et autres troubles de la circulation	
Troubles métaboliques	Diabète	
	Surpoids	
	Dyslipidémie	
	Hyperhomocystéinémie	
Troubles hormonaux	Ménopause et autres causes de déficience en œstrogènes chez la femme	
Carences	(Préciser la ou les carence(s))	
	(Préciser la ou les carence(s))	
Facteur de risque génétique	Antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer	
Autres facteurs de risques	Tabagisme	
	Prise de traitements délétères (benzodiazépines)	
	Stress oxydant	
	Inflammation (augmentation de la CRP, de la VS...)	
Autres	Antécédents de cancer	
	(Préciser)	
	(Préciser)	

Tableau 10 : Caractérisation des troubles observés chez le patient.

5.3.Eléments de prise en charge

Après avoir ciblé les éléments susceptibles d'être traités, il est intéressant d'évoquer ici les thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine utilisables ici. Celles-ci seront présentées de nouveaux sous forme d'un tableau (tableau 11) :

Troubles à prendre en charge	Thérapies utilisables
Agitation et/ou agressivité	HE de lavande vraie ou de mélisse ; passiflore, valériane
Dépression	HE de marjolaine à coquilles ; millepertuis ; L-tryptophane
Anxiété	Valériane, passiflore
Insomnie d'endormissement	Mélatonine, valériane, passiflore, tilleul
Réveils nocturnes	Pavot de Californie
Dénutrition	Fenugrec, gentiane
Diarrhées	Graine de psyllium ; probiotiques
Constipation	Ispaghul, graine de lin, aloès, séné ; probiotiques
Nausées / vomissements	Gingembre
Hypertension artérielle	Traitement allopathique (éventuellement pissenlit, aubépine, ail ...)
Athérosclérose et autres troubles de la circulation	Traitement allopathique. Pour favoriser la circulation cérébrale : Ginkgo, petite pervenche
Diabète	Traitement allopathique et mesures hygiéno-diététiques ; oligothérapie par le chrome
Dyslipidémie	Traitement allopathique (éventuellement levure de riz rouge, CoQ10)
Hyperhomocystéinémie	Vitamines B9 et B12
Ménopause et autres causes de déficience en œstrogènes	Phyto-œstrogènes (soja, graine de lin, trèfle rouge)
Tabagisme	Substituts nicotiques ; Kudzu, griffonia ; HE de saffra ou de poivre noir
Prise de traitements délétères (benzodiazépines)	Sevrage grâce aux anxiolytiques et/ou hypnotiques naturels (évoqués ci-dessus)
Stress oxydant	Curcuma, thé vert, vigne rouge (resvératrol), <i>bacopa monniera</i> , SOD, glutathion, vitamines A, C et E ...
Inflammation	Macérât glycéiné de bourgeons de cassis ; bromélaïne
Facteurs protecteurs	Oméga 3 (DHA et EPA) ; Probiotiques (pour un microbiote intestinal sain)

5.4. Etude d'un cas de comptoir

En mars 2018, Madame X se présente à la pharmacie de la gare à Flers dans laquelle je travaille. Elle se plaint de perte de mémoire, plus précisément, elle se perd régulièrement lorsqu'elle se rend chez son compagnon. Au cours de l'entretien au comptoir, j'apprends que cette dame est sous traitement antihormonal pour un cancer du sein (Femara® - létrozole). Précédemment, cette thèse indiquait l'intérêt de la prise d'un traitement substitutif hormonal dans la prévention de l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Or, cette dame prend un traitement qui exerce un tarissement de ces hormones protectrices. Au vue de l'anamnèse, je soupçonne que cette patiente souffre des premiers stades de la maladie d'Alzheimer ou d'une pathologie apparentée (démence vasculaire). Je lui conseille de prendre contact avec son médecin généraliste pour approfondir ce diagnostic. À sa demande, je lui propose d'établir un traitement adjuvant grâce à des substances naturelles. Nous établissons ensemble les cibles de ce traitement. Le tableau 12 suivant reproduit ce que nous avons évoqué ensemble.

Troubles observés	Précision de ces troubles	Présence
Stade de la maladie d'Alzheimer	(Préciser le score de MMSE correspondant) Probables troubles cognitifs légers au vue de l'anamnèse	Oui
Traitement actuel de la MA	(Préciser)	Non
Troubles du comportement perturbateurs	Agitation et/ou agressivité	Non
Troubles du comportement déficitaires	Dépression	Symptômes évocateurs
	Anxiété	
Troubles du sommeil	Insomnie d'endormissement	Oui
	Réveils nocturnes	Parfois
Troubles gastro-intestinaux	Dénutrition	Non
	Diarrhées	Non
	Constipation	Non
	Nausées / vomissements	Non

Troubles cardiovasculaires	Hypertension artérielle	Oui
	Athérosclérose et autres troubles de la circulation	-
Troubles métaboliques	Diabète	Non
	Surpoids	Non
	Dyslipidémie	Oui
	Hyperhomocystéinémie	-
Troubles hormonaux	Ménopause et autres causes de déficience en œstrogènes chez la femme	Oui
Carences	(Préciser la ou les carence(s))	-
Facteur de risque génétique	Antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer	Non
Autres facteurs de risques	Tabagisme	Non
	Prise de traitements délétères (benzodiazépines)	Non
	Stress oxydant	-
	Inflammation (augmentation de la CRP, de la VS...)	-
Autres	Antécédents de cancer	Oui
	Traitement par létrozole	Oui

Tableau 12 : Caractérisation des troubles observés chez Madame X.

En me basant sur ce tableau, j'arrive à la conclusion que Madame X souffre d'un déclin cognitif léger qui pourra aboutir, à terme, à la maladie d'Alzheimer ou à une pathologie apparentée. Nous convenons ensemble d'une stratégie de prévention qui fait intervenir la stimulation de la microcirculation cérébrale et le retour d'un sommeil réparateur. Je lui conseille donc de prendre le traitement suivant :

- Macérât glycéринé de petite pervenche (Herbalgem) : prendre 5 gouttes par jour, sous la langue.
- Omégabiane poissons des mers froides (Pileje) : prendre 3 capsules par jour aux repas.
- Novanuit (Sanofi) : prendre 1 gélule 15 minutes avant le coucher (jusqu'à 2 gélules au coucher).

Donc le traitement proposé ici permet un apport en vincamine pour favoriser la circulation cérébrale, en oméga 3 pour lutter contre la dyslipidémie, l'inflammation et le stress oxydant, et en mélatonine pour favoriser le retour à un sommeil réparateur.

Sachant que madame X prend un traitement antihormonal (létrazole), je lui déconseille la prise de *Ginkgo biloba*. Je l'incite enfin à adopter une alimentation de type méditerranéenne, à pratiquer une activité physique régulière et à stimuler son cerveau (faire des mots croisés).

Madame X est revenue à l'officine quatre mois plus tard. Elle m'a fait part d'une amélioration des troubles mnésiques avec une diminution de la désorientation spatio-temporelle (elle ne s'égaré plus pour se rendre chez son conjoint, chose qui était fréquente avant ce traitement), et une moindre amnésie antérograde. Le moral de cette dame s'est amélioré en parallèle.

6. Conclusion

L'objectif de cette thèse, à savoir étudier l'intérêt des thérapies non conventionnelles disponibles à l'officine dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ou qui souhaitent prévenir son apparition, a été partiellement atteint. En effet, cette thèse a passé en revue de nombreuses thérapies non conventionnelles pouvant être utilisées de façon relativement sûre pour accompagner la prise en charge des pathologies associées à la maladie d'Alzheimer ; que ces pathologies soient des exacerbations de la maladie, ou qu'elles soient des facteurs aggravants de celle-ci. Mais la prévention primaire de la maladie d'Alzheimer par des traitements naturels, objet de nombreuses publications, se heurte à des problèmes d'efficacité et de sécurité d'emploi. Pour approfondir nos connaissances sur l'emploi de tels remèdes, il serait bon d'encourager la recherche sur les

thérapies non conventionnelles, en insistant sur la détermination des doses efficaces, des doses toxiques, des interactions néfastes et bénéfiques *etc.*

Pour les personnes confrontées au risque de survenue de la maladie d'Alzheimer, il reste néanmoins des motifs d'espoirs. La recherche au sujet de la maladie d'Alzheimer permet de mettre en lumière des outils de prévention simples, qui consiste à favoriser une alimentation variée et saine (en prenant l'exemple du régime méditerranéen), à constituer une réserve cognitive importante (en faisant des exercices stimulant la mémoire et la logique), à écarter les facteurs de risques (cardiovasculaires, métaboliques, iatrogènes) et à promouvoir l'établissement de liens sociaux.

Pour finir, l'accompagnement des patients souffrant de la maladie d'Alzheimer et de leurs aidants fait intervenir de nombreux professionnels de santé, dont le médecin traitant est le pivot. Le pharmacien d'officine, gardien du bon usage des médicaments et des produits de santé, doit prendre sa place dans ce dispositif. Le grand public est demandeur de solution quant aux maladies de civilisation dont fait partie la maladie d'Alzheimer, il se tourne volontiers vers des thérapies non conventionnelles, en se documentant par exemple sur internet ou d'autres média où les informations transmises ne sont pas garanties. L'expertise du pharmacien est donc recommandée pour accompagner ces personnes dans leur choix de prendre leur santé en main. C'est pourquoi il convient aux pharmaciens d'officine de se former à ces thérapies. Une méthode intéressante pour cela serait d'encourager la mise à disposition des pharmaciens d'officine de modules de formation inclus dans le cadre du développement professionnel continu (DPC) qui traitent de thérapies non conventionnelles telles que la phytothérapie, l'aromathérapie ou l'homéopathie.

Bibliographie

1. H. Ramarosan et al., « [Prevalence of dementia and Alzheimer's disease among subjects aged 75 years or over: updated results of the PAQUID cohort] », *Revue Neurologique* 159, n° 4 (avril 2003), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12773869>.
2. « Alzheimer (inserm) », <https://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>.
3. « Les maladies de civilisation : recherches anthropologiques en psychopathologie et en psychosomatique », *Actions et recherches sociales*, 1982, <http://www.patrick-schmoll.com/pdf/1982-MaladiesCivilisation.pdf>.
4. DGS, « Les pratiques de soins non conventionnelles », Ministère des Solidarités et de la Santé, 19 février 2016, <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>.
5. « OMS médecine traditionnelle : définitions », http://www.who.int/topics/traditional_medicine/definitions/fr/.
6. « Rapport sur le statut des médecines non conventionnelles - commission de l'environnement, de la santé publique et de la protection des consommateurs », <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//TEXT+REPORT+A4-1997-0075+0+DOC+XML+V0//FR>.
7. DGS, « Les pratiques de soins non conventionnelles », <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/qualite-des-soins-et-pratiques/securite/article/les-pratiques-de-soins-non-conventionnelles>.
8. « Arrêté du 15 février 2002 fixant la liste des marchandises dont les pharmaciens peuvent faire le commerce dans leur officine », <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000593784&categorieLien=id>.
9. « Pharmacopée française XIème édition », janvier 2017.
10. « Pharmacopée européenne IXème édition », février 2017.
11. Alain Sarembaud et Bernard Poitevin, *Homéopathie*, Elsevier Masson édition, 19 décembre 2011.
12. Ministère des Solidarités et de la Santé, « Les médicaments homéopathiques », Ministère des Solidarités et de la Santé, 13 juin 2016, <http://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-homeopathiques>.
13. « Evidence on the effectiveness of homeopathy for treating health conditions », *NHMRC information paper*, mars 2015, https://www.homeowatch.org/research/nhmrc_2015.pdf.
14. Pol Henry, *Phytobryothérapie. Thérapeutique par les extraits embryonnaires végétaux*, 1959.
15. « Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. », 2006-352 § (2006).
16. « RÈGLEMENT (UE) No 432/2012 DE LA COMMISSION du 16 mai 2012 », <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02012R0432-20140513&rid=1>.

17. « Consultation mixte d'experts FAO/OMS sur l'évaluation des propriétés sanitaires et nutritionnelles des probiotiques dans les aliments, y compris le lait en poudre contenant des bactéries lactiques vivantes », octobre 2001, <http://www.fao.org/3/a-y6398f.pdf>.
18. « La maladie d'Alzheimer (orphanet) », <https://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-alzheim.pdf>.
19. « Dossier : Alzheimer : 100 ans », http://www.alz.ch/tl_files/PDFs/PDF-F-Diverses/Alois%20Alzheimer_F.pdf.
20. American Psychiatric Association, « DSM IV TR » (Masson, 2004).
21. André Delacourte, Inserm, « La pathologie tau dans la maladie d'Alzheimer - ppt télécharger », <http://slideplayer.fr/slide/3571260/>.
22. André Delacourte, Inserm, « La pathologie tau dans la maladie d'Alzheimer - ppt télécharger », <http://slideplayer.fr/slide/3571260/>.
23. Fondation pour la recherche médicale « Maladie d'Alzheimer : plusieurs stades d'évolution | frm.org », <https://www.frm.org/alzheimer/alzheimer-stades-evolution.html>.
24. Inserm « Cascade amyloïde », 2007, http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Chapitre_2.html.
25. Luc Gilloreau « Le complexe Cull Amyloïde-bêta lié à la Maladie d'Alzheimer : Etude structurale, thermodynamique et réactivité », 2006, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00142748/document>.
26. Jack van Horsen et al., « Heparan Sulphate Proteoglycans in Alzheimer's Disease and Amyloid-Related Disorders », *The Lancet. Neurology* 2, n° 8 (août 2003), [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(03\)00484-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(03)00484-8/fulltext).
27. Aneta T. Petkova, Wai-Ming Yau, et Robert Tycko, « Experimental Constraints on Quaternary Structure in Alzheimer's Beta-Amyloid Fibrils », *Biochemistry* 45, n° 2 (17 janvier 2006), <https://doi.org/10.1021/bi051952q>.
28. Math P. Cuajungco, Christopher J. Frederickson, et Ashley I. Bush, « Amyloid-Beta Metal Interaction and Metal Chelation », *Sub-Cellular Biochemistry* 38 (2005), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15709482>.
29. Michael J. Rowan et al., « Mechanisms of the inhibitory effects of amyloid β -protein on synaptic plasticity », *Experimental Gerontology* 39, n° 11 (1 novembre 2004), <https://doi.org/10.1016/j.exger.2004.06.020>.
30. S. P. Yu et al., « Enhancement of Outward Potassium Current May Participate in Beta-Amyloid Peptide-Induced Cortical Neuronal Death », *Neurobiology of Disease* 5, n° 2 (août 1998), <https://doi.org/10.1006/nbdi.1998.0186>.
31. H. Akiyama et al., « Cell Mediators of Inflammation in the Alzheimer Disease Brain », *Alzheimer Disease and Associated Disorders* 14 Suppl 1 (2000), <https://insights.ovid.com/pubmed?pmid=10850730>.
32. Y. Shen et al., « Neuronal Expression of MRNAs for Complement Proteins of the Classical Pathway in Alzheimer Brain », *Brain Research* 769, n° 2 (26 septembre 1997), <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899397008500?via%3Dihub>.
33. Y. Li et al., « Neuronal-Glial Interactions Mediated by Interleukin-1 Enhance Neuronal Acetylcholinesterase Activity and mRNA Expression », *The Journal of Neuroscience: The*

Official Journal of the Society for Neuroscience 20, n° 1 (1 janvier 2000),
<http://www.jneurosci.org/content/20/1/149.long>.

34. B. Kaltschmidt et al., « Transcription Factor NF-KappaB Is Activated in Primary Neurons by Amyloid Beta Peptides and in Neurons Surrounding Early Plaques from Patients with Alzheimer Disease », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 94, n° 6 (18 mars 1997),
<http://www.pnas.org/content/94/6/2642.long>.
35. J. Yuan et B. A. Yankner, « Apoptosis in the Nervous System », *Nature* 407, n° 6805 (12 octobre 2000), <https://doi.org/10.1038/35037739>.
36. Nicolas Arbez « Etude des effets des peptides amyloïdes : du fonctionnement de la synapse aux modifications du cytosquelette dans l'apoptose neuronale », 2006,
<https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00069706v2/document>.
37. M. Shibata et al., « Clearance of Alzheimer's Amyloid-Ss(1-40) Peptide from Brain by LDL Receptor-Related Protein-1 at the Blood-Brain Barrier », *The Journal of Clinical Investigation* 106, n° 12 (décembre 2000), <https://doi.org/10.1172/JCI10498>.
38. E. Hama et al., « Clearance of Extracellular and Cell-Associated Amyloid Beta Peptide through Viral Expression of Neprilysin in Primary Neurons », *Journal of Biochemistry* 130, n° 6 (décembre 2001),
https://www.jstage.jst.go.jp/article/biochemistry1922/130/6/130_6_721/_article.
39. Elizabeth A. Eckman et al., « Alzheimer's Disease Beta-Amyloid Peptide Is Increased in Mice Deficient in Endothelin-Converting Enzyme », *The Journal of Biological Chemistry* 278, n° 4 (24 janvier 2003), <https://doi.org/10.1074/jbc.C200642200>.
40. Wesley Farris et al., « Insulin-Degrading Enzyme Regulates the Levels of Insulin, Amyloid Beta-Protein, and the Beta-Amyloid Precursor Protein Intracellular Domain in Vivo », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100, n° 7 (1 avril 2003), <https://doi.org/10.1073/pnas.0230450100>.
41. Inserm, André Delacourte « La pathologie tau dans la maladie d'Alzheimer - ppt télécharger » <http://slideplayer.fr/slide/3571260/>.
42. L. Buée et al., « Tau Protein Isoforms, Phosphorylation and Role in Neurodegenerative Disorders », *Brain Research. Brain Research Reviews* 33, n° 1 (août 2000),
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017300000199?via%3Dihub>.
43. K. Iqbal et I. Grundke-Iqbal, « Inhibition of Neurofibrillary Degeneration: A Promising Approach to Alzheimer's Disease and Other Tauopathies », *Current Drug Targets* 5, n° 6 (août 2004), <http://www.eurekaselect.com/62935/article>.
44. « Les deux grandes étapes du diagnostic de la maladie d'Alzheimer », *Fondation Vaincre Alzheimer* (blog), 18 mars 2015, <https://www.vaincrealzheimer.org/2015/03/18/les-2-grandes-etapes-du-diagnostic-de-la-maladie-dalzheimer/>.
45. « recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf », https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf.
46. T. N. Tombaugh et N. J. McIntyre, « The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review », *Journal of the American Geriatrics Society* 40, n° 9 (septembre 1992), <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1532-5415.1992.tb01992.x>.

47. Marie-Cécile Henry-Feugeas, « Haute Autorité de Santé - Imagerie médicale et maladie d'Alzheimer », 1 décembre 2011, https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1194345/fr/imagerie-medecale-et-maladie-d-alzheimer.
48. Marie-Odile Habert et al., « Interest and role of brain scintigraphy in the diagnosis of dementia in 2014 », *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillessement*, n° 4 (décembre 2014), <https://doi.org/10.1684/pnv.2014.0497>.
49. HAS « vizamyl_synthese_ct15532.pdf », mars 2017, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-05/dir21/vizamyl_synthese_ct15532.pdf.
50. « Schraen - Les biomarqueurs t-Tau, p-Tau et Aβ1-42 dans le LCR.pdf », http://biologiepathologie.chru-lille.fr/catalogue-analyses/Biomarqueurs_Alzheimer.pdf.
51. J. Birks, « Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1 (25 janvier 2006), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005593>.
52. HAS « recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf », décembre 2011, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf.
53. Hans-Wolfgang Klafki et al., « Therapeutic Approaches to Alzheimer's Disease », *Brain* 129, n° 11 (1 novembre 2006), <https://doi.org/10.1093/brain/awl280>.
54. « Rivastigmine | S-Rivastigmine | CAS 123441-03-2 Buy Rivastigmine from supplier medchemexpress.com », <https://www.medchemexpress.com/Rivastigmine.html>.
55. « RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EXELON », http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20140407128470/anx_128470_fr.pdf.
56. « Galanthamine | Galantamine | CAS 357-70-0 Buy Galanthamine from supplier medchemexpress.com », <https://www.medchemexpress.com/Galanthamine.html>.
57. R. Bordet, « Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique », *La lettre du pharmacologue* - vol. 17 - n°1, janvier - février 2003, <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6654.pdf>.
58. « Résumé des caractéristiques du produit REMINYL 4 mg - Base de données publique des médicaments », <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61513124&typedoc=R>.
59. « Donepezil | E2020 | CAS 120014-06-4 Buy Donepezil from supplier medchemexpress.com », <https://www.medchemexpress.com/donepezil.html>.
60. « Résumé des caractéristiques du produit ARICEPT 10 mg - Base de données publique des médicaments », <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62650485&typedoc=R>.
61. « Memantine hydrochloride | CAS 41100-52-1 Buy Memantine hydrochloride from supplier medchemexpress.com », <https://www.medchemexpress.com/Memantine-hydrochloride.html>.
62. « RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT EBIXA », http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170914138902/anx_138902_fr.pdf.

63. Françoise Forette, « Maladie d'Alzheimer : perspectives thérapeutiques, ALZHEIMER'S DISEASE: THERAPEUTIC PERSPECTIVES », *Gérontologie et société* 32 / n° 128-129, n° 1 (1 septembre 2009), <https://doi.org/10.3917/g.s.128.0209>.
64. Michel Clanet, « Quel parcours pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.pdf », 11 avril 2017, http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_pr_michel_clanetdf.pdf.
65. R. Bordet « Maladie d'Alzheimer : au-delà de la seule hypothèse cholinergique », *La lettre du pharmacologue*, vol. 17, n°1 (janvier-février 2003), <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/6654.pdf>.
66. Christophe Rochais et al., « Novel Multitarget-Directed Ligands (MTDLs) with Acetylcholinesterase (AChE) Inhibitory and Serotonergic Subtype 4 Receptor (5-HT4R) Agonist Activities As Potential Agents against Alzheimer's Disease: The Design of Donecopride », *Journal of Medicinal Chemistry* 58, n° 7 (9 avril 2015), <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00115>.
67. Ivory D. Hills et Joseph P. Vacca, « Progress toward a Practical BACE-1 Inhibitor », *Current Opinion in Drug Discovery & Development* 10, n° 4 (juillet 2007), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17659479>.
68. René Etcheberrigaray et al, « Therapeutic Effects of PKC Activators in Alzheimer's Disease Transgenic Mice », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101, n° 30 (27 juillet 2004), <https://doi.org/10.1073/pnas.0403921101>.
69. D. Schenk et al., « Immunization with Amyloid-Beta Attenuates Alzheimer-Disease-like Pathology in the PDAPP Mouse », *Nature* 400, n° 6740 (8 juillet 1999), <https://doi.org/10.1038/22124>.
70. J.-M. Orgogozo et al., « Subacute Meningoencephalitis in a Subset of Patients with AD after Abeta42 Immunization », *Neurology* 61, n° 1 (8 juillet 2003), <http://n.neurology.org/content/61/1/46.long>.
71. R. C. Dodel et al., « Intravenous Immunoglobulins Containing Antibodies against Beta-Amyloid for the Treatment of Alzheimer's Disease », *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75, n° 10 (octobre 2004), <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.033399>.
72. Jack van Horsen et al., « Heparan Sulphate Proteoglycans in Alzheimer's Disease and Amyloid-Related Disorders », *The Lancet. Neurology* 2, n° 8 (août 2003), [https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422\(03\)00484-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laneur/article/PIIS1474-4422(03)00484-8/fulltext).
73. Paul S. Aisen et al., « Alzhemed: A Potential Treatment for Alzheimer's Disease », *Current Alzheimer Research* 4, n° 4 (septembre 2007), <http://www.eurekaselect.com/78814/article>.
74. Craig W. Ritchie et al., « Metal-Protein Attenuation with Iodochlorhydroxyquin (Clioquinol) Targeting Abeta Amyloid Deposition and Toxicity in Alzheimer Disease: A Pilot Phase 2 Clinical Trial », *Archives of Neurology* 60, n° 12 (décembre 2003), <https://doi.org/10.1001/archneur.60.12.1685>.
75. Michael P. Mazanetz et Peter M. Fischer, « Untangling Tau Hyperphosphorylation in Drug Design for Neurodegenerative Diseases », *Nature Reviews Drug Discovery* 6, n° 6 (juin 2007), <https://doi.org/10.1038/nrd2111>.

76. Ian Churcher, « Tau Therapeutic Strategies for the Treatment of Alzheimers Disease », *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 28 février 2006, <http://www.eurekaselect.com/57086/article>.
77. Anthony Daccache, « Etude du mécanisme d'agrégation de la protéine Tau et son inhibition par des composés polyphénoliques », 2011, <https://ori-nuxeo.univ-lille1.fr/nuxeo/site/esupversions/f17eed6e-8263-45ed-af7c-5b23bf764850>.
78. Claude M. Wischik et al., « Tau Aggregation Inhibitor Therapy: An Exploratory Phase 2 Study in Mild or Moderate Alzheimer's Disease », *Journal of Alzheimer's Disease* 44, n° 2 (1 janvier 2015), <https://doi.org/10.3233/JAD-142874>.
79. Sandrine Andrieu et al., « Prevention of Sporadic Alzheimer's Disease: Lessons Learned from Clinical Trials and Future Directions », *The Lancet. Neurology* 14, n° 9 (septembre 2015), [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00153-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00153-2).
80. Edith G. McGeer et Patrick L. McGeer, « Inflammatory Processes in Alzheimer's Disease », *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 27, n° 5 (août 2003), [https://doi.org/10.1016/S0278-5846\(03\)00124-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5846(03)00124-6).
81. Christine A. Szekely et al., « Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for the Prevention of Alzheimer's Disease: A Systematic Review », *Neuroepidemiology* 23, n° 4 (août 2004), <https://doi.org/10.1159/000078501>.
82. Paul S. Aisen et al., « Effects of Rofecoxib or Naproxen vs Placebo on Alzheimer Disease Progression: A Randomized Controlled Trial », *JAMA* 289, n° 21 (4 juin 2003), <https://doi.org/10.1001/jama.289.21.2819>.
83. Benjamin Wolozin, « Cholesterol and the Biology of Alzheimer's Disease », *Neuron* 41, n° 1 (8 janvier 2004), [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(03\)00840-7](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(03)00840-7).
84. B. Wolozin et al., « Re-Assessing the Relationship between Cholesterol, Statins and Alzheimer's Disease », *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum* 185 (2006), <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00687.x>.
85. H. Jick et al., « Statins and the Risk of Dementia », *Lancet (London, England)* 356, n° 9242 (11 novembre 2000), [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(00\)03155-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(00)03155-X/fulltext).
86. B. Wolozin et al., « Decreased Prevalence of Alzheimer Disease Associated with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitors », *Archives of Neurology* 57, n° 10 (octobre 2000), <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/777715>.
87. James Shepherd et al., « Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease (PROSPER): A Randomised Controlled Trial », *The Lancet* 360, n° 9346 (23 novembre 2002), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)11600-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)11600-X).
88. Erin S. LeBlanc et al., « Hormone Replacement Therapy and Cognition : Systematic Review and Meta-Analysis », *JAMA* 285, n° 11 (21 mars 2001), <https://doi.org/10.1001/jama.285.11.1489>.
89. Ruth A. Mulnard et al., « Estrogen Replacement Therapy for Treatment of Mild to Moderate Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial », *JAMA* 283, n° 8 (23 février 2000), <https://doi.org/10.1001/jama.283.8.1007>.

90. Eva Hogervorst et al., « Hormone Replacement Therapy to Maintain Cognitive Function in Women with Dementia », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 1 (21 janvier 2009), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003799.pub2>.
91. Martha Clare Morris et al., « Dietary Intake of Antioxidant Nutrients and the Risk of Incident Alzheimer Disease in a Biracial Community Study », *JAMA* 287, n° 24 (26 juin 2002), <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/195057>.
92. M. Sano et al., « A Controlled Trial of Selegiline, Alpha-Tocopherol, or Both as Treatment for Alzheimer's Disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study », *The New England Journal of Medicine* 336, n° 17 (24 avril 1997), <https://doi.org/10.1056/NEJM199704243361704>.
93. Marianne J. Engelhart et al., « Dietary Intake of Antioxidants and Risk of Alzheimer Disease », *JAMA* 287, n° 24 (26 juin 2002), <https://doi.org/10.1001/jama.287.24.3223>.
94. Ronald C. Petersen et al., « Vitamin E and Donepezil for the Treatment of Mild Cognitive Impairment », *The New England Journal of Medicine* 352, n° 23 (9 juin 2005), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa050151>.
95. Françoise Forette et al., « Prevention of Dementia in Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial », *The Lancet* 352, n° 9137 (24 octobre 1998), [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)03086-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)03086-4).
96. Christophe Tzourio et al., « Effects of Blood Pressure Lowering with Perindopril and Indapamide Therapy on Dementia and Cognitive Decline in Patients with Cerebrovascular Disease », *Archives of Internal Medicine* 163, n° 9 (12 mai 2003), <https://doi.org/10.1001/archinte.163.9.1069>.
97. I. Skoog et al., « 15-Year Longitudinal Study of Blood Pressure and Dementia », *Lancet (London, England)* 347, n° 9009 (27 avril 1996), [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(96\)90608-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(96)90608-X/fulltext).
98. Olivier Hanon et al., « Relationship between Antihypertensive Drug Therapy and Cognitive Function in Elderly Hypertensive Patients with Memory Complaints », *Journal of Hypertension* 24, n° 10 (octobre 2006), <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244961.69985.05>.
99. Michel Clanet « Quel parcours pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.pdf », 11 avril 2017, http://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/rapport_pr_michel_clanetdf.pdf.
100. J. L. Cummings et al., « The Neuropsychiatric Inventory: Comprehensive Assessment of Psychopathology in Dementia », *Neurology* 44, n° 12 (décembre 1994), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7991117>.
101. HAS « maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf », mai 2009, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-argumentaire.pdf.
102. L. Thorgrimsen et al., « Aroma Therapy for Dementia », *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 3 (2003), <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003150>.
103. Clive Holmes et Clive Ballard, « Aromatherapy in Dementia », *Advances in Psychiatric Treatment* 10, n° 4 (juillet 2004), <https://doi.org/10.1192/apt.10.4.296>.

104. Pierre Franchomme, Roger Jollois, et Daniel Pénoël, *L'aromathérapie exactement*, Roger Jollois édition, août 2001.
105. Florine Harnist « L'huile essentielle de lavande officinale : état des connaissances sur ses potentialités thérapeutiques », 15 juin 2013, <http://www.au-bonheur-dessences.com/wp-content/uploads/2016/02/these-florine-harnist.pdf>.
106. Nathalie Ronat « La mélisse (*Melissa officinalis* L.) », 14 mai 2001, <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01468146/document>.
107. Clive G. Ballard et al., « Aromatherapy as a Safe and Effective Treatment for the Management of Agitation in Severe Dementia: The Results of a Double-Blind, Placebo-Controlled Trial with Melissa », *The Journal of Clinical Psychiatry* 63, n° 7 (juillet 2002), <https://www.psychiatrist.com/jcp/article/pages/2002/v63n07/v63n0703.aspx>.
108. Michel Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.
109. Jean Bruneton, *Phytothérapie les données de l'évaluation*, Lavoisier édition, 12 avril 2002.
110. Jean Bruneton, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Lavoisier édition, 4^{ème} édition, 2 décembre 2009.
111. Max Wichtl et Robert Anton, *Plantes thérapeutiques Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, Tec et Doc Lavoisier édition, 10 novembre 2003.
112. Sarembaud et Poitevin, *Homéopathie*, Elsevier Masson édition, 19 décembre 2011.
113. Gérard Guéniot et Franck Ledoux, *La phytembryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie*, Amyris édition, 16 avril 2012.
114. Henry, *Phytembryothérapie. Thérapeutique par les extraits embryonnaires végétaux*, 1959.
115. Anne-Claire Viriot, « UN point sur la gemmothérapie en 2012 », <http://thesesante.ups-tlse.fr/754/1/2015TOU32010.pdf>.
116. Brigitte Karleskind, Bruno Mercier, et Philippe Veroli, *Guide pratique des compléments alimentaires Thierry Souccar édition, 01 juillet 2013*.
117. Kirsten Tillisch et al., « Consumption of Fermented Milk Product with Probiotic Modulates Brain Activity », *Gastroenterology* 144, n° 7 (juin 2013), <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>.
118. H. M. Savignac et al., « Bifidobacteria Exert Strain-Specific Effects on Stress-Related Behavior and Physiology in BALB/c Mice », *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society* 26, n° 11 (novembre 2014), <https://doi.org/10.1111/nmo.12427>.
119. Javier A. Bravo et al., « Ingestion of Lactobacillus Strain Regulates Emotional Behavior and Central GABA Receptor Expression in a Mouse via the Vagus Nerve », *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 108, n° 38 (20 septembre 2011), <https://doi.org/10.1073/pnas.1102999108>.
120. Philippe Marteau et Joël Doré, *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*, John Libbey Eurotext, 2017.
121. Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.

122. Franchomme, Jollois, et Pénéloë, *L'aromathérapie exactement*, Roger Jollois édition, août 2001.
123. Bruneton, *Phytothérapie les données de l'évaluation*, Lavoisier édition, 12 avril 2002.
124. Bruneton, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Lavoisier édition, 4^{ème} édition, 2 décembre 2009.
125. Wichtl et Anton, *Plantes thérapeutiques Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, Tec et Doc Lavoisier édition, 10 novembre 2003.
126. A DeliniStula, J Lorenz, et E HolsboerTrachsler, « Antidépresseurs végétaux », *Forum Médical Suisse – Swiss Medical Forum*, 27 novembre 2002, <https://doi.org/10.4414/fms.2002.04709>.
127. Sarembaud et Poitevin, *Homéopathie*, Elsevier Masson édition, 19 décembre 2011.
128. Guéniot et Ledoux, *La phytembryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie*, Amyris édition, 16 avril 2012.
129. Brigitte Karleskind, Mercier, et Veroli, *Guide pratique des compléments alimentaires Thierry Souccar édition, 01 juillet 2013*.
130. Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.
131. Wichtl et Anton, *Plantes thérapeutiques Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*, Tec et Doc Lavoisier édition, 10 novembre 2003.
132. Y. Sauvaire et al., « 4-Hydroxyisoleucine: A Novel Amino Acid Potentiator of Insulin Secretion », *Diabetes* 47, n° 2 (février 1998), <http://diabetes.diabetesjournals.org/content/47/2/206.long>.
133. Sarembaud et Poitevin, *Homéopathie*, Elsevier Masson édition, 19 décembre 2011.
134. Guéniot et Ledoux, *La phytembryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie*, Amyris édition, 16 avril 2012.
135. Shen et al, « Neuronal Expression of MRNAs for Complement Proteins of the Classical Pathway in Alzheimer Brain », *Brain Research*, vol. 769, Issue 2, 26 septembre 1997, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899397008500?via%3Dihub>.
136. Li et al., « Neuronal-Glial Interactions Mediated by Interleukin-1 Enhance Neuronal Acetylcholinesterase Activity and mRNA Expression », *J Neurosci*, 1 janvier 2000, <http://www.jneurosci.org/content/20/1/149.long>.
137. J. -M. Lecerf, « Agrumes et prévention des maladies neurodégénératives », *Phytothérapie* 12, n° 2 (1 avril 2014), <https://doi.org/10.1007/s10298-014-0846-6>.
138. Emanuela Ricciotti et Garret A. FitzGerald, « Prostaglandins and Inflammation », *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 31, n° 5 (mai 2011), <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.110.207449>.
139. Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.
140. Franchomme, Jollois, et Pénéloë, *L'aromathérapie exactement*, Roger Jollois édition, août 2001.
141. Ricciotti et FitzGerald, « Prostaglandins and Inflammation », *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, vol. 31, n°5, 11 mai 2011,

https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/ATVBAHA.110.207449?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.

142. Bruneton, *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, Lavoisier édition, 4^{ème} édition, 2 décembre 2009.
143. Makabe et al. « Sesquiterpènes anti-inflammatoires de Curcuma zedoaria » *Natural Product Research*, Vol 20, No 7, 2006, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786410500462900>.
144. Viriot, Anne-Claire « Un point sur la gemmothérapie en 2012 », <http://thesesante.ups-tlse.fr/754/1/2015TOU32010.pdf>.
145. Viriot, Anne-Claire « Un point sur la gemmothérapie en 2012 », <http://thesesante.ups-tlse.fr/754/1/2015TOU32010.pdf>.
146. Brigitte Karleskind, Mercier, et Veroli, *Guide pratique des compléments alimentaires Thierry Souccar édition, 01 juillet 2013*.
147. Ritchie et al., « Metal-Protein Attenuation with Iodochlorhydroxyquin (Clioquinol) Targeting Abeta Amyloid Deposition and Toxicity in Alzheimer Disease » *Arch Neurol*. 2004 mai, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14676042>.
148. Charlotte Carrèr, « Chélation de métaux de transition par des polyphénols du régime alimentaire » (thèse, Université Louis Pasteur (Strasbourg), 2005), <http://www.theses.fr/2005STR13016>.
149. Magali Dumont et M. Flint Beal, « Neuroprotective strategies involving ROS in Alzheimer disease », *Free Radical Biology and Medicine*, Translational aspects of free radical biology, 51, n° 5 (1 septembre 2011), <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.11.026>.
150. Michel Faucon, *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale les huiles essentielles*, Sang de la terre édition, 3^{ème} édition, 1 juin 2017.
151. Higdon et al. « Tea Catechins and Polyphenols : Health Effects, Metabolism, and Antioxidant Functions » *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, Vol 43, No 1, 2003, <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10408690390826464>.
152. Robb El et Melissa Page, « Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: genomic organization, promoter structure and expression. », *Biochemical and Biophysical Research Communications* 367 (2008), <https://dial.uclouvain.be/pr/boreal/fr/object/boreal%3A193817>.
153. « Figure 24 : Formation Des Espèces Réactives de l'oxygène. SOD =... », ResearchGate, https://www.researchgate.net/figure/Formation-des-especes-reactives-de-loxygene-SOD-SuperOxyde-Dismutase-GP_fig18_278642780.
154. Alain Favier, «Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique », *l'actualité chimique*, novembre - décembre 2003, <http://www.lbmroanne.com/docs/stress%20oxydant/Favier.pdf>.
155. « Figure 24 : Formation Des Espèces Réactives de l'oxygène. SOD =... », ResearchGate, https://www.researchgate.net/figure/Formation-des-especes-reactives-de-loxygene-SOD-SuperOxyde-Dismutase-GP_fig18_278642780.

156. Blandine Garait, « LE STRESS OXYDANT INDUIT PAR VOIE METABOLIQUE (REGIMES ALIMENTAIRES) OU PAR VOIE GAZEUSE (HYPEROXIE) ET EFFET DE LA GLISODIN® », novembre 2006, <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00120861v1/document>.
157. Sang-Sun Yoon et Sangmee Ahn Jo, « Mechanisms of Amyloid- β Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease », *Biomolecules & Therapeutics* 20, n° 3 (mai 2012), <https://doi.org/10.4062/biomolther.2012.20.3.245>.
158. G. W. Arendash et al., « Caffeine Protects Alzheimer's Mice against Cognitive Impairment and Reduces Brain Beta-Amyloid Production », *Neuroscience* 142, n° 4 (3 novembre 2006), <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.07.021>.
159. Cyril Laurent et al., « Beneficial Effects of Caffeine in a Transgenic Model of Alzheimer's Disease-like Tau Pathology », *Neurobiology of Aging* 35, n° 9 (1 septembre 2014), <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027>.
160. Muralikrishnan Dhanasekaran et al., « Neuroprotective Mechanisms of Ayurvedic Antidementia Botanical Bacopa Monniera », *Phytotherapy Research: PTR* 21, n° 10 (octobre 2007), <https://doi.org/10.1002/ptr.2195>.
161. Giulio Maria Pasinetti, « Novel Role of Red Wine-Derived Polyphenols in the Prevention of Alzheimer's Disease Dementia and Brain Pathology: Experimental Approaches and Clinical Implications », *Planta Medica* 78, n° 15 (octobre 2012), <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315377>.
162. Jun Wang et al., « Moderate Consumption of Cabernet Sauvignon Attenuates Abeta Neuropathology in a Mouse Model of Alzheimer's Disease », *FASEB Journal: Official Publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 20, n° 13 (novembre 2006), <https://doi.org/10.1096/fj.06-6281com>.
163. Giulio Maria Pasinetti, « Novel Role of Red Wine-Derived Polyphenols in the Prevention of Alzheimer's Disease Dementia and Brain Pathology: Experimental Approaches and Clinical Implications », *Planta Medica* 78, n° 15 (octobre 2012), <https://doi.org/10.1055/s-0032-1315377>.
164. Marteau et Doré, *Le microbiote intestinal, un organe à part entière*, John Libbey Eurotext, 2017.
165. Dongjie Wang et al., « Role of Intestinal Microbiota in the Generation of Polyphenol-Derived Phenolic Acid Mediated Attenuation of Alzheimer's Disease β -Amyloid Oligomerization », *Molecular Nutrition & Food Research* 59, n° 6 (juin 2015), <https://doi.org/10.1002/mnfr.201400544>.
166. Joëlle Gaymu, « Aspects démographiques du vieillissement », *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, 7 février 2006, <http://fulltext.bdsp.ehesp.fr/Invs/BEH/2006/05-06/05-06.pdf#page=6>.
167. A.-L. Dessapt et P. Gourdy, « Ménopause et risque cardiovasculaire », *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction - Vol. 41 - N° 7S - p. F13-F19*, 29 octobre 2012, <http://www.em-consulte.com/en/article/763165>.
168. Joël Ankri, « Prévalence, incidence et facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer, PREVALENCE, INCIDENCE AND RISK FACTORS IN ALZHEIMER'S DISEASE », *Gérontologie et société* 32 / n° 128-129, n° 1 (1 septembre 2009), <https://doi.org/10.3917/g.s.128.0129>.
169. Claudine Berr, Marie-Noël Vercambre, et Tasnime Nassime Akbaraly, « Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives »,

Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement 7, n° 1 (1 décembre 2009),
<https://doi.org/10.1684/pnv.2009.0191>.

170. Claudine Berr, Marie-Noël Vercambre, et Tasnime Nassime Akbaraly, « Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives », *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement* 7, n° 1 (1 décembre 2009),
<https://doi.org/10.1684/pnv.2009.0191>.
171. Bruneton, *Phytothérapie les données de l'évaluation*, Lavoisier édition, 2002.
172. Stefan Weinmann et al., « Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis », *BMC Geriatrics* 10 (17 mars 2010), <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-14>.
173. « Guide des compléments alimentaires | Fondation contre le Cancer », <https://www.cancer.be/complementsalimentaires/20462>.
174. K. Ghédira et P. Goetz, « Petite pervenche Vinca minor L. (Apocynaceae) », *Phytothérapie* 15, n° 3 (1 juin 2017), <https://doi.org/10.1007/s10298-017-1136-x>.
175. « Résumé des Caractéristiques du Produit - Vincarutine », <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0146452.htm>.
176. « vincarutine_02-11-2011_avis_ct-has.pdf », https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/vincarutine_02-11-2011_avis_ct-11363.pdf.
177. Pubchem, « Vincamine », <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/15376>.
178. Guéniot et Ledoux, *La phytembryothérapie - L'embryon de la gemmothérapie*, Amyris édition, 16 avril 2012.
179. Johanna M. Geleijnse et al., « Blood Pressure Response to Fish Oil Supplementation: Metaregression Analysis of Randomized Trials », *Journal of Hypertension* 20, n° 8 (août 2002), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12172309>.
180. Brigitte Karleskind, Mercier, et Veroli, *Guide pratique des compléments alimentaires*, Thiery Souccar édition, 01 juillet 2013.
181. Pascale Cowppli-Bony, Jean-François Dartigues, et Jean-Marc Orgogozo, « Facteurs de risque vasculaire et risque de maladie d'Alzheimer : revue d'études épidémiologiques », *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement* 4, n° 1 (1 mars 2006), http://www.jle.com/fr/revues/pnv/e-docs/facteurs_de_risque_vasculaire_et_risque_de_maladie_dalzheimer_revue_detudes_epidemiologiques_268047/article.phtml?tab=texte.
182. M. Kumari, E. Brunner, et R. Fuhrer, « Minireview: Mechanisms by Which the Metabolic Syndrome and Diabetes Impair Memory », *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences* 55, n° 5 (1 mai 2000),
<https://doi.org/10.1093/gerona/55.5.B228>.
183. A. -M. Roussel, « Chrome et syndrome métabolique: Chromium and the metabolic syndrome », *Médecine des Maladies Métaboliques* 3, n° 5 (1 novembre 2009),
[https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(09\)73294-8](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(09)73294-8).
184. Berr, Vercambre, et Akbaraly, « Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer : aspects méthodologiques et nouvelles perspectives » *Psychologie et Neuropsychiatrie du vieillissement*, vol. 7, n° 1, (décembre 2009).
185. Allison Reiss et Elzbieta Wirkowski, *Statins in Neurological Disorders: Mechanisms and Therapeutic Value*, vol. 9, 2009, <https://doi.org/10.1100/tsw.2009.141>.

186. « Résumé des caractéristiques du produit SIMVASTATINE 40 mg Base de données publique des médicaments », <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69646557&typedoc=R>.
187. Leo Marcoff et Paul D. Thompson, « The Role of Coenzyme Q10 in Statin-Associated Myopathy: A Systematic Review », *Journal of the American College of Cardiology* 49, n° 23 (12 juin 2007), <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.049>.
188. Sudha Seshadri et al., « Plasma Homocysteine as a Risk Factor for Dementia and Alzheimer's Disease », *The New England Journal of Medicine* 346, n° 7 (14 février 2002), <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011613>.
189. Jacqueline Zittoun, « Homocystéine et pathologie vasculaire », *Hématologie* 4, n° 1 (27 janvier 1998), http://www.jle.com/fr/revues/hma/e-docs/homocysteine_et_pathologie_vasculaire_140134/article.phtml?tab=texte.
190. J. Delrieu, « La maladie d'Alzheimer au stade prodromal : comment pouvons-nous la diagnostiquer et la prendre en charge ? Que devons-nous faire ? », juin 2018, <http://annee-gerontologique.com/wp-content/uploads/2018/06/Article-J.-Delrieu-1.pdf>.

Annexes

Annexe 1 : Mini Mental State Examination

Test	Question ou instruction	Cotation	Nombre maximum de points	
Orientation dans le temps	Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? (jour mois année) Si incomplet demander : - année ; saison ; mois ; jour du mois ; jour de la semaine	5 points si date complète ou 1 point par bonne réponse à chaque question	5	
Orientation dans l'espace	Demander : - nom du cabinet - de la ville - du département - de la région - étage	1 point par bonne réponse	5	
Répéter 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot répété correctement au premier essai	3	
Soustraction de 7	Compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois	1 point par soustraction exacte (arrêter au bout de 5)	5	Retenir uniquement le meilleur des deux score
Si le patient n'obtient pas 5 à l'épreuve de la soustraction	Epeler MONDE à l'envers	1 point par lettre correctement inversée	5	
Répéter les 3 mots	Cigare, fleur, porte (ou citron, clé, ballon)	1 point par mot	3	
Nommer un objet	Montrer un crayon, une montre et demander au patient de nommer ces objets sans les prendre en main	1 point par réponse exacte	2	
Répéter une phrase	Répéter la phrase "Pas de MAIS, de SI, ni de ET"	1 point si la réponse est entièrement correcte	1	
Obéir à un ordre en 3 temps	Prenez mon papier dans la main droite, pliez-le en deux, jetez-le par terre	1 point par item correctement exécuté	3	
Lire et suivre une instruction	Tendre une feuille de papier sur laquelle est écrit "fermez les yeux" et demander au patient de faire ce qui est marqué	1 point si l'ordre est exécuté	1	
Ecrire une phrase	Voulez-vous m'écrire une phrase entière.	1 point si la phrase comporte un sujet et un verbe	1	
Reproduire un dessin	Montrer au patient un dessin de 2 pentagones qui se recoupent sur 2 côtés et lui demander de recopier	1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur 2 côtés différents	1	



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.