



HAL
open science

Musicothérapie et démences de la personne âgée

Louise Morel

► **To cite this version:**

Louise Morel. Musicothérapie et démences de la personne âgée. Sciences pharmaceutiques. 2020. dumas-02944885

HAL Id: dumas-02944885

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02944885>

Submitted on 21 Sep 2020

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

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

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2020

Musicothérapie et démences de la personne âgée

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

MOREL Louise

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 17/09/2020 DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur ALLENET Benoît, Professeur des Universités - Praticien hospitalier
Pharmacie clinique, UFR de Pharmacie de Grenoble – UGA

Membres :

Madame GILLY Catherine (directrice de thèse), Docteur en Pharmacie, Maître de
Conférences émérite en Chimie Thérapeutique, UFR de Pharmacie de Grenoble –
UGA

Madame BELLET Béatrice, Docteur en Pharmacie, Professeur associé, UFR de
Pharmacie de Grenoble – UGA

Monsieur CLARIOND Clément, Docteur en Pharmacie, Pharmacien officinal

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

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes*



Serment de Galien



« Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

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

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

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

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

Remerciements

Je souhaite remercier Mme Catherine GILLY pour toute l'aide et le soutien qu'elle a pu m'apporter dans la réalisation de cette thèse.

Je souhaite remercier Monsieur Alain CARRE pour le temps qu'il a consacré à mon projet, les relations et les informations précieuses qu'il m'a permis d'obtenir.

Je remercie du fond du cœur Micheline DRAYE pour m'avoir aidée dans mes recherches bibliographiques, pour ses précieux conseils et pour m'avoir soutenue tout au long de mon travail.

Je remercie l'accueil de jour Bouffées d'Air à Saint Jorioz pour m'avoir accueillie le temps d'une journée, ainsi que l'association France Alzheimer Savoie pour l'aide précieuse qu'elle m'a apportée dans la réalisation de mon travail.

Je remercie également Sabine Francony de l'Université Savoie Mont Blanc pour l'aide qu'elle m'a apportée sur le logiciel Zotero.

Je remercie ma famille, mes parents ainsi que mon frère Augustin, pour m'avoir écoutée, encouragée, pendant toutes mes années d'études jusqu'à la réalisation de cette thèse. Merci pour la patience dont vous avez su faire preuve, notamment face à mon caractère pas toujours facile.

Merci à Clément, de partager ma vie et d'être à mes côtés dans les moments heureux comme dans les moments plus difficiles. Un grand merci pour tout l'amour et le bonheur que tu m'apportes depuis toutes ces années.

Enfin, un grand merci à toute l'équipe de la pharmacie du Pradian (ex pharmacie de Galion) pour m'avoir accompagnée depuis ma troisième année de pharmacie jusqu'à ce jour : Mme CLERC, Mme BESSIRE, Kévin, Clément, Olivia, Florence, Agnès, Amélie, Chrystelle, Ludovic, Léa, Marlène, Laura, Lyna, Inès, Sandrine, Nicole, Pascal et tous les autres.

Table des matières

Liste des abréviations.....	4
Liste des figures.....	5
Liste des tableaux	5
Liste des annexes.....	6
Introduction.....	7
1 Les démences.....	9
1.1 Définition.....	9
1.2 Les différents types de démence	10
1.3 La maladie d'Alzheimer - Origine de la maladie	13
1.4 Cascade biologique de la maladie d'Alzheimer	14
1.4.1 Hypothèse de la formation de la plaque amyloïde	14
1.4.2 Hypothèse de la dégénérescence neuro-fibrillaire	16
1.5 Les facteurs de risques	17
1.5.1 Facteurs de risques non modifiables.....	17
1.5.2 Facteurs de risques modifiables.....	20
2 Maladie d'Alzheimer, un enjeu de santé publique.....	28
2.1 Epidémiologie de la MA	28
2.2 Coûts sociétaux.....	28
2.3 Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer	31
2.3.1 La mémantine	32
2.3.2 Les anticholinestérasiques	33
2.4 Evolution de la position de la HAS.....	36
3 La mémoire	37
3.1 Fonctionnement de la mémoire.....	37
3.1.1 Les différents types de mémoires	37
3.1.2 Structures cérébrales impliquées	38

3.2	Mémoire à long terme	41
3.2.1	Mécanismes de consolidation de la mémoire à long terme	41
3.2.2	Mécanismes biochimiques de la mémoire et encodage	44
3.3	La mémoire dans la MA.....	48
3.3.1	Vieillesse physiologique et pathologique	48
3.3.2	La mémoire musicale à long terme dans la MA.....	49
3.3.3	Mémoire autobiographique.....	51
3.4	Mémoire et émotions.....	52
4	La musicothérapie.....	54
4.1	Qu'est-ce que la musicothérapie ?	54
4.1.1	Histoire de la musicothérapie	54
4.1.2	La musicothérapie aujourd'hui.....	56
4.1.3	Le musicothérapeute	58
4.1.4	Déroulé d'une séance de musicothérapie	59
4.2	La musique agit sur notre cerveau - Plasticité	62
4.2.1	Musique et plasticité cérébrale	63
4.2.2	Musique et hormones.....	64
4.2.3	Musique et neurotransmetteurs.....	66
4.2.4	Musique, mémoire et émotions	68
4.3	Autres effets de la musique	69
4.3.1	Effet général sur la cognition.....	69
4.3.2	Amélioration du langage et de la fluence verbale	70
4.3.3	Amélioration des praxies	72
4.4	L'augmentation du bien être psychologique et psychique	73
4.4.1	La socialisation	73
4.4.2	L'expression non verbale des émotions	73

4.4.3	La créativité et la notion de plaisir	74
5	Musique et comportements : SCPD ou BPSD	75
5.1	Les SCPD	75
5.1.1	Définition	75
5.1.2	Prévalence des SCPD	76
5.1.3	Outils d'évaluation des SCPD	77
5.2	Etudes réalisées	78
6	Questionnaire	83
6.1	Matériel et Méthode	83
6.2	Résultats	85
6.3	Discussion	91
	Conclusion.....	94
7	Bibliographie.....	96
8	Sitographie	101
9	Annexes.....	104

Liste des abréviations

ACP : Atrophie Corticale Postérieure

ADS 6 : *Amsterdam Dementia Screening Test 6*

APP : Aphasie Primaire Progressive

APP : *Amyloïde Precursor Protein*

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BEHAVE-AD : *Behavioural Pathology in Alzheimer's Disease*

BACE-1 : *β -site APP-Cleaving Enzyme 1*

BDNF : *Brain-Derived Neurotrophic Factor*

DLFT : Dégénérescence Lobaire Fronto-Temporale

DNF : Dégénérescence Neuro Fibrillaire

FA : Faisceau Arqué

HAS : Haute Autorité de Santé

IRM : Imagerie par Résonance par Magnétique

MA : Maladie d'Alzheimer

MMSE : *Mini Mental State Evaluation*

MIT : *Music Intervention Therapy*

NPI : *Neuropsychiatric Inventory*

NGF : Nerve Growth Factor

PSNP : Paralysie Supra-Nucléaire Progressive

SMR : Service Médical Rendu

SPCD : Symptômes Psychologiques et Comportementaux des Démences

TEP : Tomographie par Emission de Positons

Liste des figures

Figure 1 : d'après Traité de chimie thérapeutique. [Volume 7], Médicaments actifs sur le système nerveux central / AFECT, Association française des enseignants de chimie thérapeutique Lavoisier, 1 mai 2011 (1)

Figure 2 : Taxonomie des systèmes de mémoire selon Squire d'après Jaffard 2004 (2).

Figure 3 : Mécanismes de consolidation de la mémoire Importance de l'étiquetage précoce des neurones du néocortex d'après Edith Lesburguères, Bruno Bontempi (3).

Figure 4 : Les mécanismes de la potentialisation à long terme d'après M.C. Garnier et M. Ternaux, Lycée Joliot Curie, Aubagne (4).

Liste des tableaux

Tableau 1 : Diagramme de répartition des effectifs dans chacun des groupes « Avec Intervention » et « Sans Intervention » en fonction du sexe.

Tableau 2 : Graphique représentant l'âge de chaque participant dans chacun des groupes « Avec Intervention » et « Sans Intervention ».

Tableau 3 : Graphique représentatif des effectifs dans chacun des groupes

« Avec intervention » et « Sans Intervention » répartis en fonction du stade de la maladie.

Tableau 4 : Diagramme de répartition de la charge ressentie par l'aidant dans chacun des groupes en fonction des résultats obtenus au test de Zarit.

Tableau 5 : Diagramme représentant l'évaluation des bénéfiques de la musicothérapie selon les aidants via le pourcentage d'aidants ayant sélectionné chaque item proposé.

Liste des Annexes

Annexe 1 : Arrêté du 29 mai 2018 parut au Journal Officiel de la République Française le 1 juin 2018

Annexe 2 : Questionnaire

Introduction

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées représentent un enjeu de santé publique majeur. Le nombre de personnes directement concernées (patients et aidants) et indirectement (famille proche, personnel soignant) ne fait qu'augmenter. La maladie entraîne une perte d'autonomie progressive du malade, qui devient dépendant de son aidant. Les coûts pour la société sont conséquents. L'efficacité limitée des traitements pharmacologiques et leur déremboursement acté en 2018 a soulevé nombre d'interrogations sur la prise en charge globale des malades et sur la stratégie thérapeutique à adopter au niveau national.

Devant l'impossibilité matérielle et financière de placer tous les malades en institutions, le maintien à domicile est privilégié et toutes les stratégies thérapeutiques pour limiter la perte d'autonomie sont fortement encouragées.

Le rôle de l'aidant est primordial. Il fait le lien entre le malade et la société. Sans lui, le malade est isolé. Cependant, on sait aujourd'hui qu'être aidant entraîne un épuisement, une diminution de l'espérance de vie et un isolement social de l'aidant lui-même. La question de l'amélioration du quotidien du malade, mais également de celui de son aidant proche, est au centre du débat public. Les associations de patients alertent régulièrement sur les conditions de vie de l'aidant, acteur indispensable de la gestion de la maladie, et pourtant souvent oublié du parcours de soin.

Depuis la nuit des temps, la musique a toujours été associée à la thérapie.

La musique pourrait-elle être utilisée dans le cadre des démences, pour limiter la perte cognitive et augmenter les capacités de mémorisation ? Notre connaissance encore largement incomplète du fonctionnement du cerveau ainsi que de la physiopathologie de la maladie, rend très difficile la réponse à cette question. Comment l'écoute de la musique agit-elle sur notre cerveau et plus largement sur notre corps ?

La musicothérapie, voire l'art-thérapie, seraient-elles susceptibles d'améliorer le quotidien du malade et indirectement, celui de son aidant proche ? Est-ce qu'en améliorant le confort et la qualité de vie du malade, on améliore celui de l'aidant ?

Un malade plus apaisé entraîne-t-il une diminution de l'anxiété de son aidant ?

Dans le cadre de maladie neurodégénérative, la musique pourrait-elle être utilisée pour augmenter la qualité de vie ressentie par le malade et par l'aidant ?

1 Les démences

1.1 Définition

Selon le Collège des enseignants en neurologie (5) il s'agit d'une "altération durable d'une ou plusieurs fonctions cognitives (ou fonctions intellectuelles : mémoire, attention, langage, gnosies, praxies, raisonnement, jugement, etc.) et / ou comportementales (personnalité, affects, régulation des conduites sociales, etc.) ; les troubles ci-dessus sont suffisamment sévères pour entraîner, indépendamment des autres atteintes (de la motricité, par exemple), une altération de l'autonomie dans la vie quotidienne."

On comprend donc par cette définition que la démence ne se résume pas à un épisode aigu, il s'agit d'un phénomène durable qui s'inscrit dans le temps, qui amène à la perte d'autonomie et rend la personne dépendante. Chaque mot de cette définition est très important.

Selon la définition de la Haute Autorité de Santé HAS (6) : « Un Trouble Neurocognitif majeur (anciennement démence) [est] une réduction acquise, significative et évolutive des capacités dans un ou plusieurs domaines cognitifs, suffisamment importante pour ne plus être capable d'effectuer seul les activités de la vie quotidienne (perte d'autonomie) : gérer son budget, ses traitements, faire ses

courses, utiliser les transports, le téléphone. Ce trouble diffère d'un syndrome confusionnel.”

Les deux définitions se rejoignent sur le fait qu'il y a une perte d'au moins une fonction cognitive et / ou comportementale entraînant un déficit d'autonomie. Il ne faut effectivement pas confondre la démence avec le syndrome confusionnel souvent retrouvé chez les personnes âgées. En effet, le syndrome confusionnel est un évènement aigu qui doit alerter et faire rechercher une démence à distance de cet évènement.

1.2 Les différents types de démence

Il existe quatre types de démences répertoriées selon la HAS : la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire cérébrale, les démences fronto-temporales et la démence à corps de Lewy.

La maladie d'Alzheimer “ est caractérisée par l'association d'une amnésie hippocampique à des troubles cognitifs instrumentaux (langage, praxies, gnosies) témoignant d'une atteinte corticale d'évolution progressive retentissant sur le comportement et l'autonomie” définition de la HAS (7).

La maladie d'Alzheimer est la forme la plus fréquente de démence puisqu'on considère qu'elle représente 70% des cas de démences à elle seule.

La démence à corps de Lewy (8) est caractérisée par la présence d'une démence proche de celle de la maladie d'Alzheimer, un syndrome parkinsonien et des hallucinations précoces visuelles et parfois auditives. Il faut la différencier de la démence parkinsonienne qui correspond à une démence tardive secondaire à une maladie de Parkinson.

Elle représente environ 20% des cas de démences et c'est la deuxième démence la plus représentée après la maladie d'Alzheimer. L'origine de la maladie reste aujourd'hui inconnue.

Au niveau histologique, on trouve une accumulation intra-neuronale d'alpha-synucléine aussi appelée corps de Lewy. La symptomatologie est dépendante de la localisation des corps de Lewy au niveau cérébral.

Les démences fronto-temporales (DFT) (9) sont caractérisées dans un premier temps, par la survenue de troubles comportementaux. Puis, on observe la survenue de troubles cognitifs résultant d'atteintes au niveau frontal et temporal. Parfois d'autres zones du cerveau peuvent également être atteintes.

On recense plusieurs types de démences fronto-temporales. Historiquement plusieurs classifications ont été proposées. Aujourd'hui, on retient celle basée sur la clinique et la symptomatologie : la démence sémantique (DS), l'aphasie primaire progressive (APP), la variante frontale, la démence cortico-basale (DCB) et la paralysie supranucléaire progressive (PSP). La difficulté de classement résulte du fait que la clinique et les modifications histopathologiques ne sont pas en accord.

Les démences fronto-temporales représentent 20% des démences préséniles à partir de 55 ans. Il s'agit du troisième type de démence le plus retrouvé après Alzheimer et la maladie à corps de Lewy. L'origine de ces démences reste toujours inconnue. Il semblerait qu'une composante héréditaire soit mise en jeu. En effet, la DFT à transmission autosomique dominante représente selon les études 30 à 50% des cas. L'histologie met en évidence une accumulation de protéines tau hyperphosphorylées au sein des neurones ainsi qu'une accumulation de protéine TDP43 et de protéine FUS.

Au niveau de la symptomatologie, on trouve au tout début de la maladie des troubles de l'humeur, un repli sur soi, une négligence au niveau des règles d'hygiène. Dans un second temps, on observe une désinhibition, des dépenses excessives, des stéréotypies verbales et motrices ainsi qu'une agressivité et une irritabilité. Les troubles cognitifs surviennent bien plus tard dans l'évolution de la maladie. La symptomatologie est très dépendante de la localisation des atteintes au niveau cérébral.

La démence vasculaire (10) correspond à l'apparition ou l'aggravation d'un trouble neurologique suite à un événement vasculaire cérébral. On parle de démence mixte lorsqu'il y a l'association de lésions cérébro-vasculaires et de lésions neuro-dégénératives. Ce type de démence est fréquent chez la personne âgée.

On remarque donc que les trois principaux types de démences (la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy et les dégénérescences fronto-temporales) résultent toutes d'une modification et d'une accumulation de protéines au niveau

cérébral. La symptomatologie est à chaque fois dépendante de la localisation de l'accumulation des protéines non fonctionnelles.

1.3 La maladie d'Alzheimer - Origine de la maladie

La maladie d'Alzheimer est une maladie neuro-dégénérative caractérisée par une atteinte de la région hippocampique du cerveau à l'origine d'une altération des capacités cognitives et de mémorisation. Mais d'autres zones du cerveau sont atteintes avec l'évolution de la maladie et sont à l'origine de l'apparition de troubles cognitifs et de troubles comportementaux.

L'origine exacte de la maladie d'Alzheimer n'est toujours pas connue aujourd'hui. En revanche, on retrouve trois anomalies biologiques lors de l'examen histologique post-mortem du cerveau des personnes atteintes :

- Une accumulation anormale de protéines β -amyloïdes en amas extracellulaires formant la plaque amyloïde aussi appelée plaque sénile.
- Une accumulation de protéines TAU hyperphosphorylées dans les prolongements neuronaux formant ce qu'on appelle les dégénérescences neurofibrillaires (DNF).
- Une destruction des neurones sièges des DNF qui engendre une atrophie des régions concernées.

Les chercheurs se sont donc appliqués à essayer de comprendre quelles étaient l'origine et la cause de ces anomalies histologiques. Pourquoi ne les retrouve-t-on

pas, ou en quantité très moindre, sur les coupes de cerveau de personnes non atteintes ? Ces anomalies représentent-elles une conséquence de la pathologie ou en sont-elles la cause ?

Suite à leurs découvertes, deux hypothèses ont vu le jour : l'hypothèse de la plaque amyloïde et l'hypothèse de la dégénérescence neuro-fibrillaire.

1.4 Cascade biologique de la maladie d'Alzheimer

1.4.1 Hypothèse de la formation de la plaque amyloïde

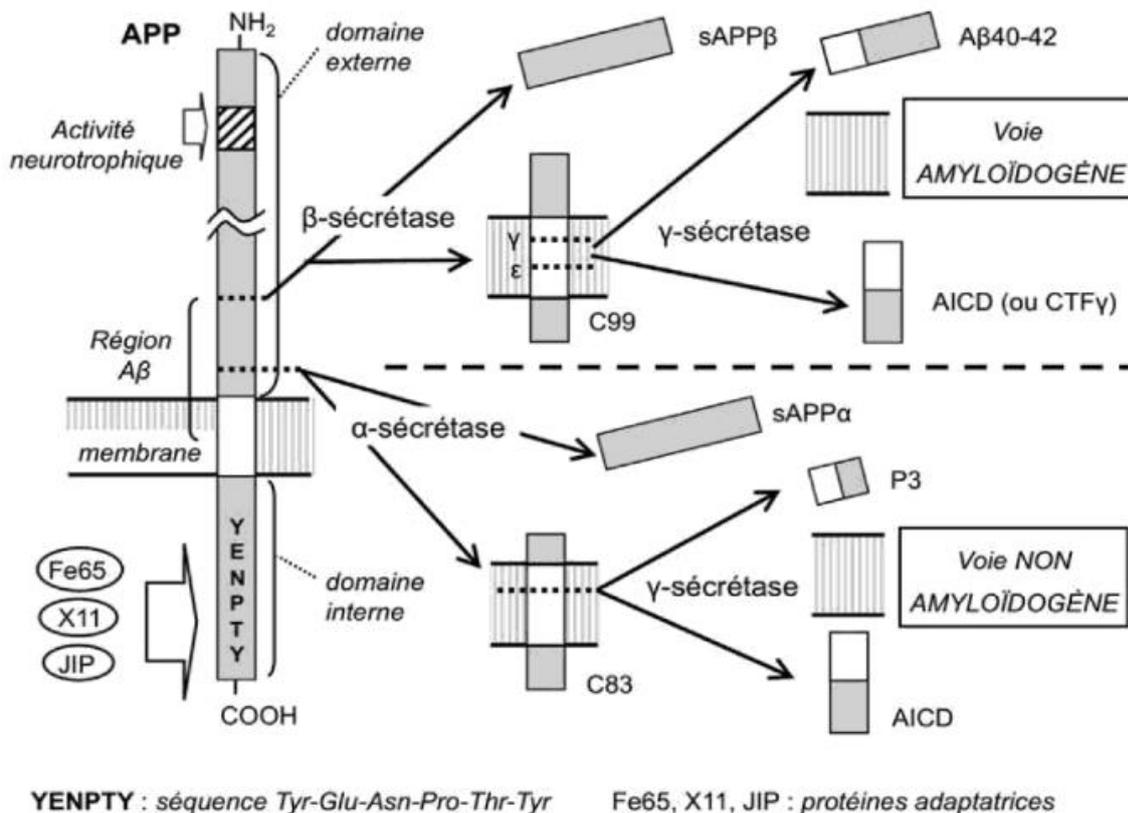


Figure n°1 : Clivage du peptide APP : voie amyloïdogène et non amyloïdogène (1).

Physiologiquement, le peptide APP (*Amyloid Precursor Protein*) subit deux clivages dans le milieu extracellulaire qui vont conduire à la formation de peptides solubles et faciliter son élimination. Le premier clivage est effectué par une α -secrétase qui coupe l'APP en deux fragments : le fragment soluble α -APPs et le fragment C83. Le fragment C83 est ensuite pris en charge par une γ -secrétase qui le clive en un peptide p3 et un peptide AICD (*A β PP Intracellular Domen*). Ces peptides sont ensuite éliminés.

Il existe une autre voie d'élimination de l'APP dite voie amyloïdogène (11), car elle conduit à la formation de peptides insolubles responsables de la formation de la plaque amyloïde.

Le peptide APP membranaire est pris en charge au niveau intracellulaire par une β -secrétase transmembranaire BACE-1 (*β -site APP-Cleaving Enzyme 1*) qui le clive en un fragment β -APPs soluble et un peptide C99. Le peptide C99 est ensuite pris en charge par une γ -secrétase qui le clive en peptide AICD et peptide A β .

Cette étape de clivage par le complexe γ -secrétase est critique car elle peut conduire :

- soit à la formation d'un peptide de 40 acides aminés appelé peptide A β 40 qui est physiologique,
- soit à la formation d'un peptide de 42 ou 43 acides aminés appelé peptide A β 42/43 qui est toxique et insoluble.

Le peptide A β 42/43 est ensuite relargué dans le milieu extracellulaire où il va s'accumuler et conduire à la formation de la plaque sénile ou plaque amyloïde.

1.4.2 Hypothèse de la dégénérescence neuro-fibrillaire

La protéine TAU est une protéine qui intervient au niveau des microtubules des prolongements neuronaux. Elle a un rôle structural et de charpente dans le neurone. L'hyperphosphorylation des protéines TAU les rend non fonctionnelles et leur accumulation dans les prolongements neuronaux entraîne la formation de dégénérescence neurofibrillaire. L'hyperphosphorylation des protéines tau résulte d'un déséquilibre entre les kinases et les phosphatases intracellulaires. On observe une augmentation de l'expression des kinases et / ou une diminution de l'expression des phosphatases.

Il n'a pas encore été établi de lien de causalité entre les plaques amyloïdes et les DNF. Il semblerait que les plaques amyloïdes se forment avant les DNF. La plaque sénile est donc une anomalie présente au niveau extracellulaire alors que les DNF sont présentes au niveau intracellulaire.

La formation de la plaque sénile et des DNF serait une réponse de la cellule et de l'environnement cellulaire face à l'accumulation du peptide A β 42/43 et à l'accumulation de protéine tau hyperphosphorylée.

Aujourd'hui, il reste la question de savoir quelle est l'origine de ces modifications histologiques constatées post-mortem. Qu'est-ce qui engendre ces anomalies ? Est-

ce qu'il existe des facteurs de risques ou des facteurs protecteurs de la survenue de ces anomalies ?

1.5 Les facteurs de risques

Les facteurs de risques de développer une maladie d'Alzheimer ou tout autre démence sont classés en deux catégories : les facteurs de risques non modifiables et les facteurs de risques modifiables.

1.5.1 Facteurs de risques non modifiables

Parmi les facteurs de risques non modifiables de développer une maladie d'Alzheimer ou toute autre démence, on trouve l'âge. En effet, il apparaît que plus l'âge augmente, plus la probabilité de développer une maladie d'Alzheimer augmente. Les démences cognitives sont des atteintes du sujet âgé. Dans la plupart des cas, les symptômes commencent à se manifester à partir de 65 ans mais il existe de rares cas de maladie déclarés avant, vers 45 ans. Il s'agit pour la plupart de formes familiales héréditaires.

Comme autre facteur non modifiable, on trouve le sexe. La maladie d'Alzheimer touche plus les femmes que les hommes. On considère que deux femmes sont touchées pour un homme. Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer ce phénomène :

- L'espérance de vie des femmes est plus importante que celle des hommes. Les femmes ont donc plus de risque de développer des maladies liées à l'âge, telle que la MA.
- Le niveau d'études supérieures. Dans la seconde moitié du 20^e siècle, les femmes faisaient moins d'études que les hommes. Une faible stimulation cognitive et intellectuelle au cours de la vie pourrait constituer un facteur de risque modifiable de MA.
- Enfin, il pourrait y avoir une explication hormonale à cette différence dans le sexe ratio homme / femme.

Comme dernier facteur de risque non modifiable on trouve la génétique.

Facteurs de risques génétiques :

Au niveau génétique (12), trois gènes porteurs de mutations ont été identifiés comme responsables des formes à transmission autosomique dominante de la maladie. Ces formes héréditaires concernent environ 1% des cas de maladie d'Alzheimer. Il s'agit pour l'essentiel de cas d'apparition très précoce avant 65 ans voire avant 50 ans pour certains.

Le gène PSEN1(13) sur le chromosome 14 est responsable de la production de la préséniline 1. Il est le gène qui est le plus souvent retrouvé muté dans les formes familiales d'Alzheimer. La mutation E280A est la plus connue et la plus fréquente des mutations génétiques bien que plus de 180 mutations différentes aient été

répertoriées. La maladie se déclare la plupart du temps avant 40 ans chez les patients porteurs de l'anomalie génétique.

Le gène APP (*Amyloid Precursor Protein*) sur le chromosome 21 code pour la production de peptide A β . Une vingtaine de mutations ont été identifiées et c'est le deuxième gène incriminé en terme de fréquence après PSEN1 (14).

Des duplications du gène APP ont aussi été mises en évidence sur le chromosome 21 (15) : elles entraînent une augmentation de la production de peptide A β et donc une accumulation de β amyloïde.

Enfin, la mutation du gène PSEN2 (16) localisé sur le chromosome 1 codant pour la préséniline 2 est plus rare. À la différence de la mutation du gène PSEN1, la survenue des symptômes est plus tardive entre 45 et 65 ans. Une dizaine de mutations ont été identifiées pour ce gène.

Ces mutations entraînent une augmentation de production et une accumulation du peptide A β 42 toxique et donc une augmentation de formation de la plaque amyloïde à l'origine de la maladie.

À l'inverse, il existe des mutations génétiques qui représentent des facteurs de risques de développer la maladie, mais ce ne sont pas des facteurs de causalité de la maladie. Ainsi, le gène APOE est un gène codant pour l'apolipoprotéine E. Il existe trois allèles pour ce gène APOE2, APOE3 et APOE4 : APOE 2 est plutôt un allèle protecteur alors que APOE4 constitue un facteur de risque que ce soit à l'état hétérozygote ou homozygote.

Avant 75 ans, les porteurs APOE4 hétérozygote ont 10% de risque en plus de développer la maladie contre 30% pour les porteurs homozygotes. Et ces chiffres augmentent après 85 ans. On observe respectivement 50% de risque en plus de développer la maladie pour les hétérozygotes APOE3/4 et jusqu'à 70% pour les homozygotes APOE4/4.

1.5.2 Facteurs de risques modifiables

Au niveau des facteurs de risques modifiables avérés on trouve : l'hypoacousie, l'hypertension, l'obésité, le tabagisme, la dépression, le manque d'activité physique ou la sédentarité, l'isolement social, le diabète et un faible niveau d'instruction. Ces facteurs de risques correspondent aux mêmes facteurs de risques identifiés pour les maladies cardio-vasculaires et le diabète. Ces maladies représentent aujourd'hui des fléaux en terme de mortalité et un enjeu majeur en terme d'économie de la santé. Elles pourraient avoir une même origine : nos habitudes alimentaires et comportementales.

Pour certains éléments comme la dépression ou les troubles du sommeil, il est difficile d'établir s'il s'agit de facteurs de risques ou plutôt de symptômes précoces de la maladie. Il est crucial d'identifier des facteurs de risque précis afin de pouvoir mettre en place une politique de prévention efficace.

Démence et diabète :

Plusieurs études se penchent sur le lien entre le diabète et le risque de développer une démence de type Alzheimer ou vasculaire (17). En effet, ce risque est multiplié par 1,5 à 3 chez les personnes atteintes de diabète de type 2.

Il semble augmenter avec l'existence de nombreuses et profondes hypoglycémies dans le passé. Bien que la causalité soit difficile à démontrer, de nombreuses pistes sont à l'étude au niveau de la physiopathologie.

Les trop nombreuses hypoglycémies au niveau cérébral ou les modifications vasculaires secondaires à l'hyperglycémie chronique pourraient entraîner des micro infarctus des territoires en aval des vaisseaux ce qui amènerait à une atrophie des territoires concernés.

La résistance à l'insuline entraîne une augmentation de l'inflammation au niveau cérébral et serait responsable d'une augmentation des dépôts amyloïdes et de l'hyperphosphorylation de Tau.

L'hyperglycémie chronique augmente le stress oxydatif et est responsable d'une glucotoxicité par glycosylation excessive des protéines.

Les hypoglycémies répétées augmentent également le stress oxydatif et les précurseurs amyloïdes, et diminuent l'homéostasie cérébrale.

On sait aujourd'hui que le diabète est un facteur de risque de maladies cardiovasculaires via l'impact au niveau micro et macrovasculaire de l'hyperglycémie chronique. C'est un facteur de risque d'AVC que l'on retrouve fréquemment à l'origine des démences vasculaires. Il faut garder à l'esprit que la

plupart des cas de démences correspond à des formes mixtes de démence entre démence cognitive et vasculaire.

Par ailleurs, les patients diabétiques déments ont trois fois plus de risque de présenter des hypoglycémies sévères comparativement aux non déments. Cela relève de la perte d'autonomie dans la gestion du diabète qu'engendre la démence. Cette pathologie nécessite une adaptation autonome de ses injections d'insuline en fonction de son alimentation et de son exercice physique. Les hypoglycémies sévères augmentent le risque de démence. La démence diminue significativement l'autonomie du patient, notamment dans la gestion de son traitement. Le patient devient alors encore plus à risque de faire des hypoglycémies. Il s'agit d'un véritable cercle vicieux.

La démence est donc une complication du diabète au même titre que la neuropathie ou que la rétinopathie diabétique. Il faut encourager un dépistage plus précoce afin d'optimiser la prise en charge des patients.

Les habitudes de vie :

Bien que la maladie d'Alzheimer soit considérée comme une maladie d'évolution lente et inéluctable une fois le diagnostic posé, certaines études se sont penchées sur l'impact de notre mode de vie concernant son évolution. En modifiant notre comportement et nos habitudes de vie pourrions-nous impacter durablement la maladie et inverser le processus de dégénérescence du cerveau ou tout au moins freiner son évolution ?

La MA résulterait d'un déséquilibre au niveau de la plasticité synaptique. Il y aurait trop de dégradation neuronale et pas assez de synthèse. On a considéré pendant longtemps que la neurogénèse du cerveau était quelque chose de temporaire, qui se terminait à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte. On pensait qu'à partir de ce moment-là, il n'y avait plus aucune neurogénèse et seulement une dégénérescence neuronale, mais il n'en est rien. La plasticité synaptique a lieu tout au long de la vie avec la création de nouvelles synapses et la destruction de certaines d'entre elles. Les chercheurs ont essayé de trouver des éléments pouvant rétablir l'équilibre de cette balance genèse / apoptose.

Ils ont identifié différents facteurs pouvant influencer comme : des hormones, des facteurs de croissance, le métabolisme du glucose, les médiateurs de l'inflammation, le statut génétique apoE et l'impact du sommeil et de l'exercice physique.

Dans une étude de cas réalisée aux Etats-Unis (18), le professeur Dale E. Bredesen met en évidence l'importance des habitudes de vie sur l'évolution de la pathologie. Sur les 10 participants à l'étude, 6 s'étaient retrouvés dans l'incapacité d'exercer leur activité professionnelle à cause de l'évolution de la pathologie et tous ont pu reprendre leur activité au terme du protocole MEND (*Metabolic Enhancement for neurodegeneration*). Autre élément intéressant, un des participants a interrompu le protocole au bout de cinq mois pendant trois semaines. Il a eu à nouveau des épisodes de pertes de mémoire alors que ces événements avaient complètement cessé depuis

qu'il suivait le protocole. À la réintégration du protocole les problèmes mnésiques ont cessé.

La grande difficulté de ce type d'études réside dans l'interprétation que l'on peut faire des résultats obtenus. Comme plusieurs paramètres sont modifiés (régime alimentaire, sommeil, activité physique, activités cognitives), il est difficile, voire impossible de conclure. Ainsi, peut-être qu'en modifiant seulement l'activité physique et non l'alimentation, nous aurions pu obtenir le même résultat mais cela semble tout de même très peu probable. En revanche, peut être que le fait de retrouver une alimentation équilibrée sans supplémenter en vitamine D ou en Bacopa monnieri (plante communément utilisée pour améliorer les déficits mnésiques chez le sujet âgé) aurait suffi à l'obtention de tels résultats, mais le fait d'avoir testé ces paramètres ensemble rend leur interprétation individuelle impossible.

L'autre élément très limitant est le nombre de participants. Bien que cet essai ne comprenne que dix patients, les résultats doivent interroger et encourager la réalisation d'études de plus grande envergure afin de pouvoir mettre au point de manière internationale une stratégie de prévention contre les démences et la maladie d'Alzheimer.

L'étude FINGER (19) a été réalisée en Finlande : elle a observé deux groupes conséquents de la population finlandaise évoluant dans deux environnements très

différents par leur mode de vie et leur régime alimentaire et a évalué leur risque de démence à plus long terme.

Les 1200 participants de l'étude FINGER ont été sélectionnés parmi les participants de l'étude précédente FINRISK qui est une base de données finlandaise étudiant les facteurs de risques des maladies chroniques. Les participants de l'étude FINGER sont ceux de l'étude FINRISK pour lesquels un risque de développer une démence dans les vingt années à venir a été mis en évidence avec le score CAIDE (*Dementia Risk Score*).

L'objectif principal est de voir comment une étude interventionnelle multidomaine multicentrique peut prévenir ou retarder l'apparition de troubles cognitifs chez des patients à risque de développer des démences.

Les participants du groupe test reçoivent des recommandations sur la nutrition, l'exercice physique, un entraînement cognitif et le développement d'activité sociale et un monitoring des constantes métaboliques et notamment cardiovasculaires.

Le régime se compose de 10 à 20% de protéines, 25 à 35% de lipides, et 45 à 55% de glucides, 25 à 35g de fibres, moins de 5g de sel par jour. Il en résulte une consommation élevée de fruits et légumes, beaucoup de céréales, peu de produits laitiers, deux portions de poissons par semaine.

Comme il n'a pas été démontré de bénéfices sur la cognition via une supplémentation en vitamine E et en vitamines du groupe B, elle n'a été mise en place dans l'étude.

En revanche, une supplémentation en vitamine D a été conseillée via la consommation d'huile de poisson.

L'exercice physique est basé sur le renforcement musculaire et l'activité en situation aérobie telle que la marche nordique, l'aquagym, le jogging ou la gymnastique. L'entraînement cognitif se fait via des sessions individuelles sur l'ordinateur à raison de trois séances par semaine, d'intensité et de difficulté progressives et des sessions collectives de discussions.

Le recueil des données a duré de 2012 à 2014. L'étude a mis en évidence au bout de deux ans de suivi, une amélioration au niveau des tests cognitifs mais le groupe intervention a obtenu des résultats en moyenne 25% supérieur au groupe contrôle. Au niveau des tests de mémoire, il n'y avait pas de différence. Il faudra attendre plusieurs années pour pouvoir observer l'impact de l'étude sur les participants via le recensement des nouveaux cas de démences et d'Alzheimer. Un suivi supplémentaire est d'ailleurs prévu pour une durée d'au moins sept ans.

Ces études sont très intéressantes puisqu'elles mettent en évidence l'impact de notre environnement sur nos capacités cognitives notamment par le biais de l'alimentation et de l'activité physique. En revanche, pour ce qui est des paramètres stress et relations sociales, les études restent plus évasives. Il est dit dans l'étude FINGER (19) que les relations sociales sont encouragées et que des groupes de

discussions sont mis en place. Dans l'étude du professeur Bredesen (18), il est recommandé de dormir au moins 8h par nuit, afin de limiter le stress chronique qu'engendre la privation de sommeil. Mais ces deux critères restent difficiles à évaluer et à mettre en œuvre. Il est facile d'imposer un régime alimentaire mais difficile de s'assurer que les participants le suivent correctement. En revanche, il est plus compliqué d'imposer des temps d'interaction humaine dans un programme.

Nous savons que le stress chronique est pourvoyeur de dommages sur l'organisme et notamment au niveau cérébral sur les capacités de décision, de réflexion et de mémorisation. Nous savons également que les relations sociales sont indispensables au maintien des capacités cognitives et aident à lutter contre la dépression. La musicothérapie ne pourrait-elle pas amener une réponse à ces différentes problématiques ?

Nous pouvons questionner l'entraînement cérébral mis en place dans ces études. Ne faudrait-il pas préférer à un entraînement dénué de sens ou d'intérêt, un exercice qui stimulerait les émotions, les différentes fonctions cérébrales et qui pourrait donner lieu à des relations interhumaines ? Ne prend-on pas plus de plaisir et de satisfaction à s'entraîner sur une tâche qui nous intéresse plutôt qu'à la réalisation d'un travail dénué d'utilité comme l'apprentissage de liste de mots ou de chiffres ?

2 Maladie d'Alzheimer, un enjeu de santé publique

2.1 Epidémiologie de la MA

La maladie d'Alzheimer est aujourd'hui un réel enjeu de santé publique. C'est la première maladie neurodégénérative. Selon la fondation Recherche Alzheimer, on estime que 900.000 personnes sont atteintes de MA en France en 2015. On estime à 225.000 le nombre de nouveaux cas chaque année. Alzheimer France estime à 1,275 millions le nombre de personnes atteintes en 2020. Plus largement, on compte 3 millions de personnes concernées en France malades et leurs aidants proches compris. Selon l'OMS (20), 50 millions de personnes sont atteintes de démence dans le monde.

C'est la quatrième cause de mortalité chez les plus de 65 ans, avec 3 femmes pour 2 hommes. On estime aujourd'hui qu'un patient sur deux seulement est diagnostiqué. On pensait que l'incidence de la maladie ne ferait qu'augmenter avec le vieillissement de la population. Or, certaines études tendent à montrer une stabilisation de l'apparition de nouveaux cas avec cependant une augmentation du nombre total des malades.

2.2 Coûts sociétaux

Partant du constat de ces chiffres alarmants, l'état a fait des maladies neurodégénératives une priorité en établissant un plan commun à plusieurs maladies

neurodégénératives dont la maladie d'Alzheimer, la sclérose en plaque, la maladie de Parkinson et bien d'autres. Le but de ce plan est d'établir une stratégie commune pour améliorer le quotidien des malades et de leur famille, de diminuer l'impact sur la société en favorisant un diagnostic plus précoce, le maintien à domicile, en luttant contre la perte d'autonomie, en favorisant la prise en charge pluridisciplinaire et en développant la recherche.

L'état s'est rendu compte qu'il était nécessaire d'étudier la question des maladies neurodégénératives pour les raisons suivantes :

- D'abord, le nombre de personnes concernées (malades, aidants et famille proche) ne fait qu'augmenter.
- Ensuite, la maladie d'Alzheimer et les autres démences sont des pathologies particulièrement invalidantes, entraînant une perte d'autonomie croissante.
- Enfin, les coûts d'hospitalisation de courts et moyens séjours en établissements spécialisés sont conséquents.

Les conditions de vie des aidants sont de plus en plus dénoncées : l'impact sur leur santé est très important, avec une réduction de l'espérance de vie significative et un risque de développer des pathologies cardiovasculaires ou neurodégénératives significativement augmenté.

Ces maladies entraînent des coûts directs et indirects très importants pour la société :

- Les coûts directs liés à la prise en charge du malade, qu'elle soit médicale ou sociale.

- Les coûts indirects liés à la perte de productivité engendrée par la maladie concernant le patient mais également de ces proches aidants.

Il est malheureusement très difficile d'estimer le coût d'une maladie. Selon le rapport de l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé (OPEPS) Alzheimer en 2005 (21) on estime à 22.099 € les dépenses annuelles totales pour une personne atteinte, dont 5.791 € de dépenses médicales et 16.307 € de dépenses médico-sociales. Ces chiffres montrent clairement que le coût médical est bien inférieur aux dépenses médico-sociales.

Environ 55 % du coût total resteraient ainsi à la charge des familles, soit au total 12.146 € par famille et par an en 2004 alors que la retraite moyenne était de 14.400 €. Au niveau national, l'ensemble de ces dépenses représenterait 9,9 milliards d'euros. Dans une démarche d'économie de santé, il convient d'analyser les coûts qu'engendre une pathologie afin de rechercher des solutions pour les diminuer.

Ainsi, les coûts engendrés par la maladie augmentent avec la perte d'autonomie dans la vie quotidienne lorsqu'il faut alors faire appel à des aides extérieures (ménage, toilette) voire à un placement en institution. Il a été montré également que le coût de la pathologie augmente avec l'accroissement des troubles du comportement (22). Il paraît donc primordial de trouver un moyen de ralentir la perte d'autonomie pour les patients et de limiter la survenue de troubles du comportement.

2.3 Déremboursement des médicaments anti-Alzheimer

Un arrêté (Annexe 1) prévoyant le déremboursement des médicaments anti-Alzheimer au 01/08/2018 est paru au journal officiel le 01/06/2018. Il existe quatre médicaments qui étaient auparavant recommandés dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer : ARICEPT[®] (donépézil), EXELON[®] (rivastigmine), REMINYL[®] (galantamine) et EBIXA[®] (mémantine).

L'annonce du déremboursement a été accueillie favorablement par le Collège de la médecine générale ainsi que par la revue Prescrire. En revanche, l'association France Alzheimer et cinq sociétés savantes de neurologues et de gériatres (la Fédération des centres mémoire, la Fédération française de neurologie, la Société française de neurologie, la Société française de gériatrie et de gérontologie, et la Société Francophone de psychogériatrie et de psychiatrie de la personne âgée) ont manifesté leur incompréhension et leur refus.

Les arguments avancés en faveur d'un déremboursement concernent : un bénéfice réduit sur la cognition, la présence de beaucoup d'interactions médicamenteuses ainsi que beaucoup d'effets indésirables.

Il existe deux types de traitement pharmacologique : la mémantine et les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.

2.3.1 La mémantine

La mémantine (1) est un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA au glutamate. Son action antagoniste des récepteurs NMDA a été découverte en 1991. Des essais avec l'Amantadine utilisée alors comme antiviral avaient déjà montré des effets neuronaux indésirables sur des sujets âgés. Il en a été déduit que la famille des 1-amino adamantanes avait une affinité pour les récepteurs NMDA. La mémantine se fixe sur le site Mg^{2+} des récepteurs NMDA et bloque ainsi l'entrée de calcium dans la cellule. En effet, une concentration excessive de calcium intra-cellulaire serait impliquée dans la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer

Au niveau des effets indésirables, on retrouve des symptômes neurologiques (céphalées, hallucinations) et des troubles digestifs (nausées, constipations, vomissements).

Au niveau des interactions pharmacologiques, il n'y a pas de contre-indication stricte. Cependant, il faut éviter l'association avec d'autres antagonistes NMDA comme la kétamine ou le dextrométorphan.

Il faut aussi faire attention avec tout ce qui est susceptible de modifier le pH urinaire puisque l'élimination principale de la mémantine se fait par voie urinaire. Les substances qui utilisent la même voie d'élimination rénale comme la cimétidine, la ranitidine, la nicotine ou la quinine sont susceptibles d'augmenter les concentrations plasmatiques de mémantine en diminuant son élimination.

Le rapport Cochrane parut en 2006 (23) et intitulé *Memantine for Dementia* cherchait à évaluer l'efficacité et la sûreté de la Mémantine dans la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire et la démence mixte.

Il a conclu que la mémantine n'avait pas d'effet dans la maladie d'Alzheimer légère, peu d'effets dans la maladie d'Alzheimer modérée à sévère qu'elle soit associée ou non à un anticholinestérasique et que l'efficacité reste infra-clinique. Le rapport conclut qu'il faudrait mener des études supplémentaires notamment sur la maladie d'Alzheimer légère afin de pouvoir évaluer si une instauration précoce de la mémantine serait bénéfique et sécuritaire sur du long terme. Une étude sur la maladie modérée à sévère serait aussi nécessaire pour observer si un effet bénéfique persiste au-delà de 6 mois.

2.3.2 Les anticholinestérasiques

Les anticholinestérasiques sont au nombre de trois :

- la rivastigmine, inhibiteur compétitif pseudo-irréversible de l'acétylcholinestérase
- le donépézil, inhibiteur non compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase
- la galantamine, un inhibiteur compétitif réversible de l'acétylcholinestérase.

Ces trois molécules augmentent les concentrations en acétylcholine, neuromédiateur impliqué dans les fonctions cognitives, par inhibition de sa dégradation enzymatique.

Elles agissent sur la butyrylcholinestérase présente au niveau périphérique dans

plusieurs organes (intestins et poumons notamment) et sur l'acétylcholinestérase présente surtout au niveau central dans le cerveau.

Au niveau des effets indésirables, on retrouve des effets de type cholinergique périphériques liés à l'inhibition de la butyrylcholinestérase périphérique et des effets cholinergiques centraux liés à l'inhibition de l'acétylcholinestérase centrale : des effets gastro-intestinaux avec des nausées, vomissement, anorexie, des effets sur le muscle lisse avec des bronchospasmes et des effets centraux au niveau du SNC avec agitation, confusion, vertiges et troubles du sommeil.

En terme d'interactions pharmacologiques, les anticholinestérasiques interagissent avec tous les médicaments cholinergiques et anticholinergiques tels que les neuroleptiques (PARKINANE[®] chlorhydrate de trihexyphénidyle et LEPTICUR[®] Tropatépine) et les antidépresseurs imipraminiques entre autres (ANAFRANIL[®] Clomipramine et (LAROXYL[®] Amitriptyline) mais également certains myorelaxants analogues de la succinylcholine utilisés au cours des anesthésies.

Un rapport Cochrane parut en 2006 (24) et intitulé *Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease* fait un état des lieux des anticholinestérasiques dans la maladie d'Alzheimer. Le rapport est une méta-analyse qui regroupe des études portant sur l'efficacité des anticholinestérasiques versus placebo ou versus un autre anticholinestérasique.

Dans ce rapport, une seule étude randomisée en double aveugle comparant deux ICH a été retenue (25) : le donépézil et la rivastigmine. Cette étude montre qu'il y a moins

d'effets indésirables avec le donépézil qu'avec la rivastigmine et qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative à deux ans sur les fonctions cognitives et la qualité de vie entre les deux ICH.

Les études versus placebo ont montré une amélioration de la fonction cognitive dans la démence légère à modérée mais non statistiquement significative, ainsi qu'un léger bénéfice sur le comportement ou la vie quotidienne. Les études sur les démences sévères ont montré un bénéfice mais elles sont trop peu nombreuses pour représenter un résultat exploitable.

Enfin, l'analyse a surtout montré qu'il y avait beaucoup plus d'effets indésirables dans les groupes traités par anticholinestérasiques par rapport au groupe placebo. On retrouve notamment des nausées, des diarrhées et des vomissements significativement plus importants dans le groupe traité par ICH que par placebo et nécessitant parfois une sortie du groupe et un arrêt de l'étude pour ces patients.

Les auteurs concluent qu'il y a une efficacité légère dans la maladie d'Alzheimer légère à modérée, qu'il n'y a pas de différence d'efficacité entre les différents ICH mais surtout qu'il y a beaucoup d'effets indésirables avec ces traitements.

En regardant ces interactions pharmacologiques, on comprend donc la difficulté de tenir un traitement en limitant la iatrogénie chez un patient âgé, atteint d'Alzheimer, traité avec de la mémantine et / ou des anticholinestérasiques et très souvent polymédiqué (antidépresseur, neuroleptique, antispasmodique etc.).

2.4 Evolution de la position de la HAS

La position de la Haute Autorité de Santé (HAS) concernant les médicaments avec AMM dans la maladie d'Alzheimer a évolué au cours des années pour conduire à un déremboursement (26).

En 2007, la Commission de Transparence de la HAS statue en faveur d'un Service Médical Rendu (SMR) important. Cet avis tient compte de la gravité de la maladie et de l'importance des traitements dans la prise en charge des patients. Les médicaments sont considérés comme un élément favorisant l'inscription dans un parcours de soin adapté et pluridisciplinaire.

En 2011, la HAS réévalue les traitements et se prononce en faveur d'un SMR faible. Cet avis est motivé par un bénéfice uniquement sur la cognition et à court terme des traitements, des effets indésirables motivant des arrêts de traitements et un risque d'interactions médicamenteuses important.

Enfin en 2016, le SMR est jugé insuffisant. Cette décision tient compte du fait que l'existence d'un bénéfice à long terme de ces traitements n'a toujours pas été montrée. En revanche, les effets indésirables et les interactions pharmacologiques sont de plus en plus évidents chez des patients âgés polypathologiques et polymédiqués. Les traitements pharmacologiques n'ont donc plus de place dans la stratégie thérapeutique de la maladie d'Alzheimer.

3 La mémoire

3.1 Fonctionnement de la mémoire

3.1.1 Les différents types de mémoires

Depuis longtemps les sciences s'intéressent au fonctionnement de notre mémoire. Le processus de mémorisation est quelque chose de complexe qui occupe toujours la recherche aujourd'hui. Si les mécanismes biochimiques responsables de l'encodage du souvenir semblent maîtrisés, les mécanismes de récupération du souvenir stocké dans les différentes aires cérébrales ne sont pas encore complètement élucidés.

Nous allons voir les différents types de mémoire : plusieurs classifications ont été proposées pour les illustrer.

On peut définir plusieurs mémoires se différenciant d'un point de vue temporel :

- La mémoire immédiate (seconde)
- La mémoire à court terme et la mémoire de travail (seconde à minute)
- La mémoire à long terme (minute, heure, jour, année).

Dans certaines classifications, la mémoire à court terme et celle de travail sont distinguées. Nous n'en tiendrons pas compte ici.

D'un point de vue qualitatif, on peut également définir la mémoire déclarative qui est accessible à notre conscience par opposition à la mémoire non déclarative qui relève de processus non conscients.

- La mémoire explicite ou déclarative regroupe la mémoire sémantique (les connaissances générales) et épisodique (l'histoire personnelle).
- La mémoire implicite aussi appelée non déclarative ou procédurale regroupe la mémoire émotionnelle et la mémoire procédurale (les habiletés motrices et cognitives et le conditionnement classique ou opérant).

3.1.2 Structures cérébrales impliquées

Nous allons voir que chaque type de mémoire fait appel à des structures cérébrales distinctes.

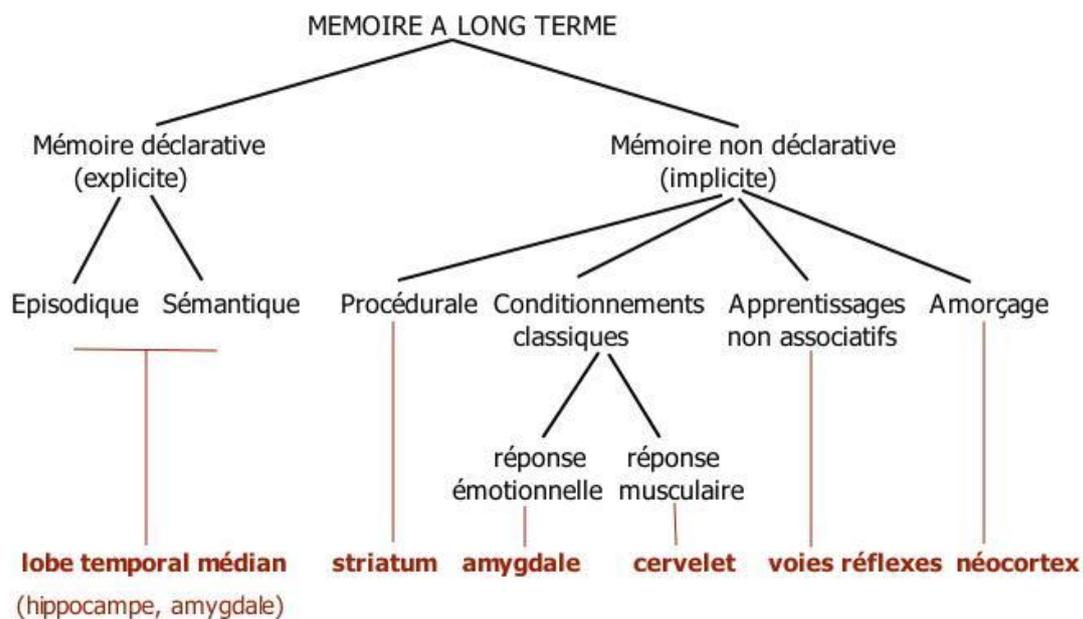


Figure 2 : Taxonomie des systèmes de mémoire (2).

La mémoire à court terme ou mémoire de travail : est celle qu'on utilise tous les jours, se souvenir de sa liste de courses, d'un numéro de téléphone qu'on vient de nous dicter. Elle fait intervenir le cortex préfrontal et les aires sensorielles associatives.

La mémoire à long terme déclarative regroupe la mémoire sémantique et la mémoire épisodique qui font intervenir le système limbique et l'hippocampe.

La mémoire procédurale est la mémoire des réflexes : elle permet la réalisation de tâches de manière inconsciente comme le fait de savoir nager ou de savoir conduire. Elle fait intervenir les ganglions de la base (aussi appelés noyaux gris centraux), le cervelet et les aires motrices.

La mémoire sensorielle aussi appelée perceptive relève des sens. Elle est sollicitée de manière inconsciente la plupart du temps. C'est elle qui va permettre de se rappeler d'une voix, d'une odeur ou d'un visage.

La mémoire émotionnelle fait intervenir l'amygdale qui est l'organe clé de nos émotions et fait partie du système limbique.

Au niveau du cerveau, les différents lobes sont responsables de différentes actions :

- **Le lobe frontal** est responsable de la planification et du mouvement volontaire
- **Le lobe pariétal** est responsable de la sensation de la surface du corps et de la perception spatiale
- **Le lobe occipital** est responsable de la sensation et de la vision
- **Le lobe temporal** est responsable de l'audition et de la perception visuelle

- **Le lobe temporal interne** est responsable de l'acquisition de nouveaux souvenirs.

Il faut bien garder à l'esprit que les différentes structures du cerveau communiquent entre elles de manière très importante. La mémoire est un processus dynamique. Ainsi, un souvenir ne se retrouve pas bloqué dans une aire en particulier.

Si on prend l'exemple du souvenir d'une après-midi passée dans un champ par une journée ensoleillée d'été. Le souvenir des rayons du soleil éblouissants est stocké dans l'aire visuelle près du lobe occipital, le chant des oiseaux est stocké dans l'aire auditive dans le lobe temporal, l'odeur de l'herbe est stockée dans l'aire olfactive etc. Le souvenir est découpé en plusieurs éléments stockés dans plusieurs endroits et c'est la communication de ces différentes aires qui forme le souvenir dans le cerveau.

Dans la mémoire immédiate, il n'y a pas réellement de processus de mémorisation, car elle fait plutôt appel à nos sens mais rien n'est enregistré.

Dans la mémoire à court terme ou mémoire de travail, il y a bien mémorisation de l'information, mais seulement pendant un temps très court nous permettant d'effectuer la tâche demandée comme retenir un numéro de téléphone puis de téléphoner. Si on nous redemande le numéro une dizaine de minutes plus tard nous sommes incapables de le restituer, il a été oublié.

En revanche, il y a certaines choses que l'on n'oublie pas comme son adresse ou sa date de naissance. Ces informations sont mémorisées dans la mémoire à long terme

par un processus que l'on appelle la potentialisation à long terme. C'est ce phénomène que nous allons expliquer ci-après.

3.2 Mémoire à long terme

3.2.1 Mécanismes de consolidation de la mémoire à long terme

À l'origine, il y a un stimulus qui est identifié par les organes sensoriels (vision, ouïe, odorat, goût, toucher). Si on lui porte de l'attention, celui-ci est encodé dans la mémoire à court terme. Cette information peut ensuite être consolidée dans la mémoire à long terme.

La consolidation des informations de la mémoire à court terme dans la mémoire à long terme a lieu grâce à deux organes : l'amygdale et l'hippocampe.

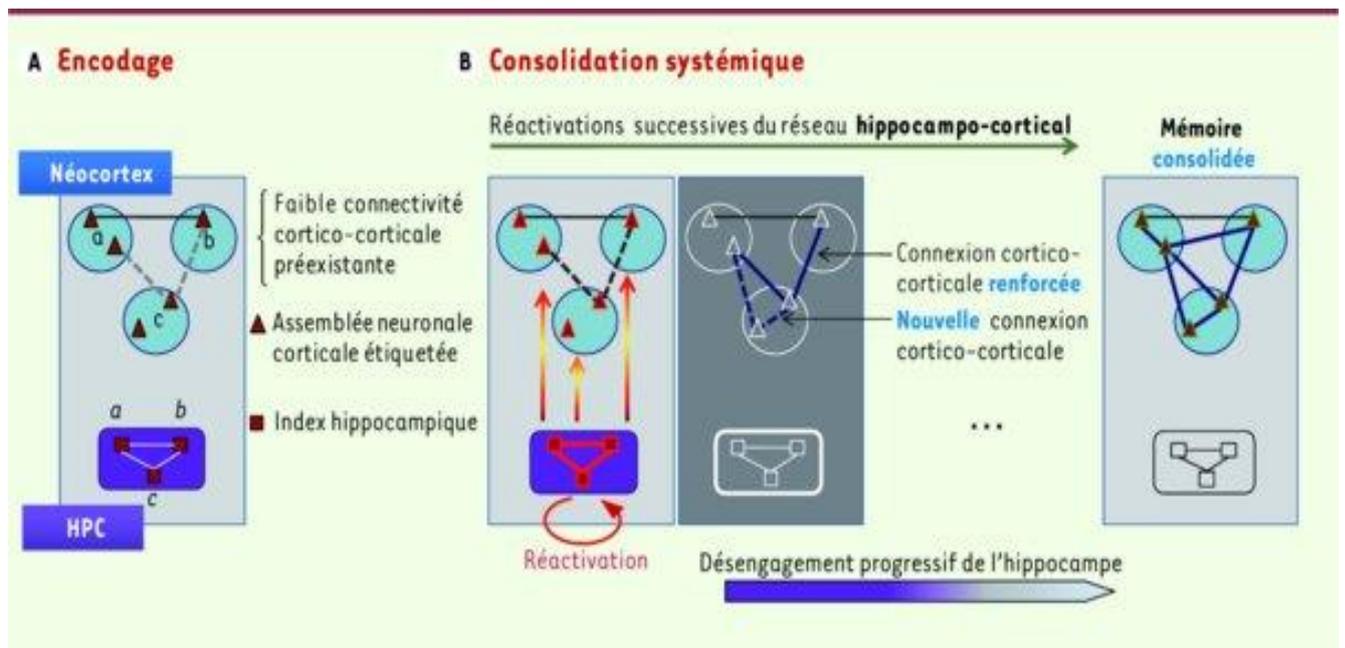


Figure 3 : Mécanismes de consolidation de la mémoire (3).

La formation d'un souvenir est un phénomène complexe. La première chose qui intervient est la mémoire sensorielle qui va réagir suite à un stimulus. L'attention, la motivation, l'émotion et le contexte vont déterminer si l'information doit être retenue ou non. C'est la mémoire à court terme ou mémoire de travail qui est mise en jeu lorsque l'information doit être retenue.

Si l'on prend l'exemple d'un numéro de téléphone à retenir : le numéro écrit représente le stimulus pris en charge par la mémoire sensorielle visuelle. L'attention portée au numéro permet de le retenir dans la mémoire de travail. Le numéro est ensuite restitué pour passer le coup de téléphone, puis oublié au bout de quelques minutes si aucun travail de consolidation n'est effectué. En revanche, s'il s'agit du numéro de notre grand-mère et que nous souhaitons nous en rappeler plus tard afin de pouvoir lui téléphoner à nouveau, cela change tout. Le numéro possède une

valence émotionnelle et il y a une composante motivationnelle mise en jeu lors de l'encodage. L'association « numéro » et « grand-mère » ainsi que la répétition via la mémoire de travail va permettre d'encoder plus en profondeur l'information de manière à ce que l'on puisse la récupérer plus tard. Il s'agit là d'un travail conscient d'apprentissage motivé.

La consolidation dans la mémoire à long terme fait intervenir dans un premier temps une communication forte entre l'hippocampe et les régions corticales concernées. Puis, il y a un désengagement progressif de l'hippocampe et le souvenir reste stocké uniquement dans les régions corticales.

En effet, il a été montré que l'hippocampe est indispensable au rappel des informations d'acquisition récente (restitution un jour après la date d'acquisition). L'inactivation de l'hippocampe à ce stade empêche la remémoration de l'information récemment acquise. En revanche, l'hippocampe n'est pas nécessaire à la remémoration d'informations anciennes (restitution 30 jours après la date d'acquisition). Cela montre qu'il y a une modification de l'implication des structures. Dans un premier temps, l'hippocampe stimule le cortex pour enregistrer plus en profondeur l'information. Lors de l'encodage, il y a un renforcement des connexions au niveau des différentes structures corticales impliquées. Puis le rappel du souvenir ne fait plus intervenir que les régions corticales et non l'hippocampe qui s'est progressivement retiré.

Il y a deux étapes qui permettent d'aboutir à la consolidation de la mémoire et donc à la formation de mémoire à long terme : l'étape d'encodage et l'étape de consolidation puis vient l'étape de restitution.

Lors de l'étape de consolidation, on observe une réactivation du dialogue hippocampo-cortical, notamment lors de la période de repos (sommeil) qui conduit à la création et au renforcement de connexions cortico-corticales. Ces connexions vont se stabiliser. On trouve notamment une augmentation du nombre d'épines dendritiques et des synapses qui témoigne de cette consolidation synaptique.

Une fois cette étape terminée, l'hippocampe n'intervient plus dans la réactivation du souvenir mais seulement les connexions cortico-corticales concernées.

3.2.2 Mécanismes biochimiques de la mémoire et encodage

Nous allons voir quels sont les mécanismes mis en jeu lors de la mémorisation dans le neurone. C'est le système glutamate / NMDA qui en est le centre.

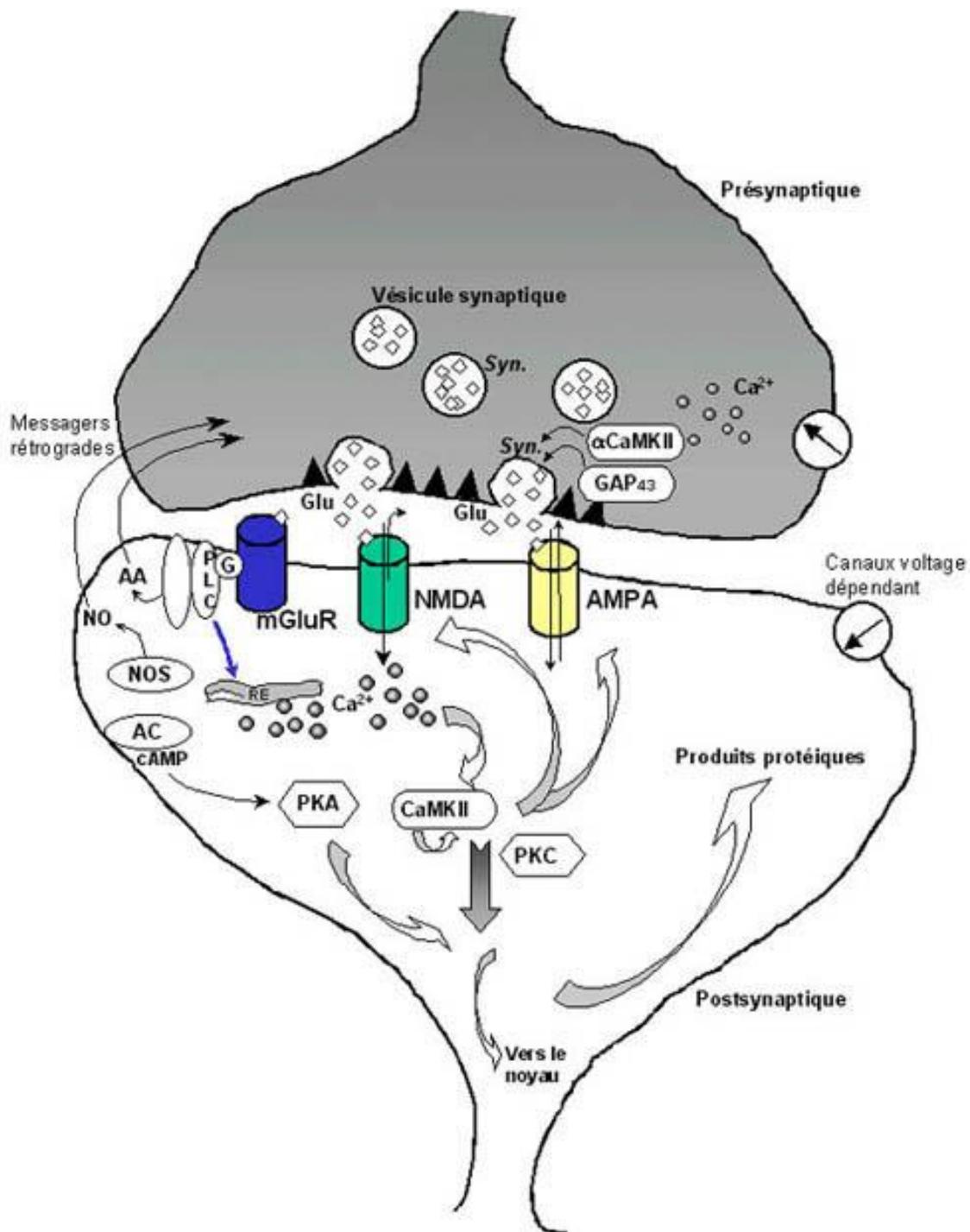


Figure 4 : Les mécanismes de la potentialisation à long terme (4).

Il y a deux types de récepteurs canaux au glutamate qui sont impliqués dans la potentialisation à long terme : **les récepteurs AMPA** qui sont couplés à un canal sodique et **les récepteurs NMDA** qui sont couplés à un canal calcique.

Lorsque du glutamate se fixe sur le récepteur AMPA, il y a entrée de sodium dans la cellule qui permet une dépolarisation du neurone. Si cette dépolarisation est suffisamment importante, elle donne alors lieu à un potentiel d'action et permet la propagation de l'influx nerveux au neurone suivant.

Avec les récepteurs NMDA, c'est le canal voltage dépendant qui intervient. Même si du glutamate se fixe sur le récepteur, celui-ci reste inactivé par des ions Mg^{2+} qui le bloquent. Il faut la fixation de glutamate et le passage d'un potentiel d'action pour permettre l'activation du canal et l'entrée de calcium dans la cellule.

Les récepteurs AMPA et NMDA travaillent donc en collaboration. Les récepteurs AMPA sont responsables de la transmission de l'influx nerveux de neurone à neurone. Les récepteurs NMDA sont responsables de la modification durable de la synapse et donc de la potentialisation à long terme. Si on inactive les récepteurs NMDA, on ne bloque pas la transmission de l'influx nerveux mais uniquement la potentialisation à long terme, ce qui a été montré expérimentalement par Serge LAROCHE (27). L'inactivation du récepteur NMDA, chez des souris transgéniques dans une sous-région de l'hippocampe, entraîne une absence de potentialisation à long terme. De ce fait, il n'y a pas de mémorisation des tâches ni de mémorisation spatiale (28).

Au niveau post-synaptique, il existe un autre type de récepteurs : les récepteurs métabotropiques au glutamate. Ceux-ci sont couplés à une protéine G. Lors de la fixation du glutamate, le récepteur est activé et la protéine G permet l'activation de cascades intracellulaires de signalisation faisant intervenir des kinases. Le rôle des

kinases est de phosphoryler les protéines et notamment les récepteurs AMPA et NMDA. La phosphorylation des récepteurs permet d'augmenter leur sensibilité au glutamate et permet le renforcement de la synapse.

Au niveau pré synaptique, il existe un rétro contrôle positif du neurone post-synaptique sur le bouton terminal pré-synaptique. Il en résulte une augmentation du nombre de vésicules pré-synaptiques libérant le glutamate et donc un renforcement de la synapse.

La syntaxine est une molécule qui intervient dans l'amarrage et la fusion des vésicules du bouton synaptique contenant le glutamate. Lors de la potentialisation à long terme, il y a activation du gène codant pour la syntaxine dans le neurone post-synaptique, puis synthèse protéique de syntaxine et transport dans le bouton terminal, enfin augmentation de la libération de glutamate.

Les travaux de Bromer (29) ont montré l'existence concomitante d'une potentialisation à long terme au niveau du neurone, qui consiste en un renforcement de la synapse, et l'existence d'une dépression à long terme se traduisant par l'élimination d'autres synapses.

En effet, Bromer a montré dans son étude que lors de la potentialisation à long terme on observe :

- une augmentation du nombre de synapses,
- une augmentation du volume du bouton présynaptique,
- une augmentation du nombre de vésicules contenant les neurotransmetteurs,
- une augmentation de la densité des récepteurs post-synaptiques.

En parallèle, il observe que le nombre d'épines dendritiques de l'hippocampe et que l'aire totale des synapses restent les mêmes après potentialisation. Il en déduit que pour pouvoir maintenir une surface constante, des phénomènes de compensation doivent être mis en place. Afin de corriger l'augmentation de certaines synapses, d'autres doivent donc diminuer de volume. C'est ce qu'on appelle la dépression.

3.3 La mémoire dans la MA

3.3.1 Vieillesse physiologique et pathologique

Dans le vieillissement physiologique et dans la maladie d'Alzheimer on observe des différences au niveau du cerveau. Il a été montré dans le vieillissement physiologique, que les régions les plus atteintes sont celles qui se sont développées le plus tardivement dans l'histoire de l'humanité, notamment le cortex frontal et pariétal ainsi que la partie caudale de l'hippocampe (30). Ceci est prouvé par TEP après injection de glucose marqué et il s'ensuit une atrophie corticale et un hypométabolisme du glucose au niveau du cortex préfrontal. Les structures qui sont le mieux préservées sont celles qui sont les plus anciennes : le système limbique, la partie rostrale de l'hippocampe et le thalamus.

Ce n'est pas le cas dans la MA, où l'on observe une atteinte de l'hippocampe et du gyrus cingulaire postérieur.

Ces différences en terme de vieillissement physiologique et pathologique sont responsables de modifications des performances mnésiques.

Dans le vieillissement normal, il y a une altération des performances en mémoire épisodique et en mémoire de travail, liée à l'altération des cortex frontal et pariétal. On observe également un défaut des processus de consolidation des informations lié aux modifications des structures du sommeil. Dans le vieillissement physiologique, il y a une diminution du temps du sommeil lent profond, indispensable aux processus de mémorisation à long terme.

Dans la MA, il y a une altération du système limbique, notamment de l'hippocampe et du gyrus cingulaire, qui est responsable de l'atteinte de la mémoire épisodique et des capacités d'encodage spécifique de la MA. La récupération contrôlée de l'information est altérée dans le vieillissement normal et pathologique mais de manière plus importante dans le vieillissement pathologique.

3.3.2 La mémoire musicale à long terme dans la MA

Dans son article, Groussard (31) montre une préservation de la mémoire implicite et, notamment sémantique, dans la pathologie alors qu'on observe une altération de la mémoire explicite et donc épisodique verbale ou musicale dès le début de la maladie. Il y aurait une altération de la mémoire explicite (mémoires sémantique et épisodique) et un maintien de la mémoire implicite (procédurale et émotionnelle) lors de l'évolution de la pathologie. Cet effet s'observe lorsqu'un

patient, ancien pianiste, est capable de jouer un morceau sans pour autant pouvoir en citer le titre ou le nom du compositeur.

Il existe deux types de rappels : la **remémorisation consciente** et la **reconnaissance**.

La remémorisation consciente consiste en une récupération consciente en mémoire épisodique. La reconnaissance basée sur un sentiment de familiarité consiste en une récupération implicite en mémoire sémantique. Dans la MA, il y aurait une altération des capacités de récupération en mémoire épisodique consciente mais des capacités de jugement de familiarité, c'est à dire une mémoire sémantique conservée. Cela a pu être mis en évidence aux différents stades de la maladie.

La mémoire sémantique musicale est différente de la mémoire sémantique verbale. Elle met en œuvre un réseau neuronal beaucoup plus étendu. Cela pourrait expliquer le maintien de cette mémoire lors de l'évolution de la pathologie, alors que la mémoire sémantique verbale est rapidement altérée.

Lors de l'écoute de mélodies présentées quelques mois plus tôt, il y a une reconnaissance par les sujets. Or, on ne trouve pas ce sentiment de familiarité pour des poèmes ou autre items purement verbaux et non musicaux.

Il semblerait que la mémoire musicale soit plus résistante lors de l'évolution de la pathologie, que de nouveaux souvenirs musicaux puissent être encodés à long terme et qu'une certaine forme d'apprentissage soit possible, même aux stades les plus sévères de la pathologie.

Jacobsen montre également dans son article (32) qu'il y a un maintien de la mémoire musicale à long terme dans les pathologies neurodégénératives et notamment la MA. Il part de l'observation que la mémoire musicale est conservée chez des patients amnésiques avec de grandes lésions dans le lobe médial temporal. Il met en évidence le rôle crucial du cortex cingulaire antérieur et de l'aire motrice supplémentaire ventrale dans l'encodage à long terme de la musique. Parallèlement, il montre que ces deux régions semblent particulièrement bien préservées au cours de la maladie. Il s'agit de régions où il y a peu d'atrophie et peu d'anomalies du métabolisme du glucose. Mais il ne faut pas passer à côté de l'impact émotionnel de la musique. En effet, la mémoire émotionnelle est une mémoire implicite au même titre que la mémoire musicale et les deux sont étroitement liées.

3.3.3 Mémoire autobiographique

Dans une autre étude (33) Fraile s'intéresse à la possibilité de stimuler la mémoire autobiographique via la musique. Les participants atteints de MA choisissent un souvenir qui est ensuite mis en musique. Puis vient la période d'apprentissage de la chanson.

Les participants ont réussi à apprendre une nouvelle chanson, donc les capacités d'apprentissage semblent préservées chez les personnes MA. De plus, les souvenirs gagnent en précision au fur et à mesure des séances. Ceci montre que la musique aide

à retrouver des précisions dans la mémoire épisodique, et permet de donner plus de détails aux souvenirs.

La réactivation des traces de mémoires autobiographiques via la musique semble possible malgré une altération des capacités de stockage et de récupération de l'information présente dans la MA.

3.4 Mémoire et émotions

Les émotions ont un impact important sur nos capacités de mémorisation. Sava et Chainay (34) ont montré qu'une information émotionnelle est généralement mieux récupérée qu'une information non émotionnelle ou encore appelée « neutre ».

Les émotions sont caractérisées via deux dimensions : **l'intensité et la valence** qui peut être positive, négative ou neutre. Elles dépendent de deux réseaux distincts : l'intensité émotionnelle est gérée par un réseau entre l'amygdale et l'hippocampe alors que la valence émotionnelle est gérée par un réseau entre le cortex préfrontal et l'hippocampe. De ce fait, elles impactent le processus de mémorisation.

Lorsque l'intervalle entre l'événement émotionnel et le rappel est court, l'amygdale favorise la mémorisation en stimulant les processus attentionnels. Donc, l'amygdale augmente notre attention et le rappel de l'information après un court délai est facilité. L'amygdale est responsable de l'attention portée aux stimuli alors que le cortex préfrontal est responsable du contrôle cognitif des émotions.

Chez les sujets sains âgés, l'activation de l'amygdale est identique pour les stimuli positifs mais réduite pour les stimuli négatifs par rapport aux sujets sains jeunes. En revanche, l'activité du cortex préfrontal est augmentée. On en conclut que les sujets âgés ont un contrôle cognitif des émotions accru et privilégient les stimuli positifs : c'est l'effet de positivité.

Cet effet de positivité sur la valence est plus important pour les stimuli d'intensité faible car ils sont plus susceptibles d'être gérés par des processus de contrôle. Les stimuli d'intensité élevée en revanche, ont plus de chance d'être traités de manière automatique.

Si l'on s'intéresse aux patients atteints de maladie d'Alzheimer, on voit qu'ils ont les mêmes capacités d'identification de la valence et de l'intensité d'un événement émotionnel. Ils ont des réponses électrodermales similaires aux stimuli émotionnels. Cependant, certains auteurs pensent que les patients MA ont un déficit de traitement des informations émotionnelles lié entre autres à l'atrophie amygdalienne caractéristique de la maladie, mais il n'y a pas de consensus.

Il existe aussi un effet de positivité en mémoire puisque les sujets âgés mémorisent mieux les stimuli positifs. Cela est d'autant plus marqué que l'intensité du stimulus est faible, d'où un traitement conscient des informations, alors qu'avec un stimulus d'intensité élevée, il y a un traitement automatique de l'information.

Il y a donc un effet de positivité en attention et en mémoire. Le stimulus positif favorise le processus attentionnel ainsi que la capacité de mémorisation, et ce, tant

que l'intensité du stimulus n'est pas trop importante de façon à permettre un traitement conscient des informations.

4 La musicothérapie

4.1 Qu'est-ce que la musicothérapie ?

La musicothérapie est définie par la Fédération Française de musicothérapie (35) :

« La musicothérapie est une pratique de soin, d'aide, de soutien ou de rééducation qui consiste à prendre en charge des personnes présentant des difficultés de communication et / ou de relation. [...] Elle utilise la médiation sonore et / ou musicale afin d'ouvrir ou restaurer la communication et l'expression au sein de la relation dans le registre verbal et / ou non verbal ». Il s'agit donc d'utiliser la musique comme outil dans la relation de soin.

4.1.1 Histoire de la musicothérapie

D'un point de vue étymologique, dans « musicothérapie », on retrouve deux mots grecs : le mot « μουσική » qui signifie musique et le mot « θεραπεία » qui signifie le soin, la thérapie. La musicothérapie se veut l'art de guérir par la musique. La musique tient une place importante dans le soin depuis l'Antiquité. On sait par Galien, que dans le culte d'Asclépios (le dieu grec de la médecine) les prêtres étaient aussi médecins. Ils accueillaient les malades qui venaient en pèlerinage à Epidaure,

son sanctuaire, dans l'espoir d'obtenir la guérison de leurs symptômes. La première étape du soin commençait par une période de jeûne alimentaire et de purification du corps via des ablutions. Cette étape était indispensable avant de pouvoir entrer dans le sanctuaire et de pouvoir effectuer le rituel d'incubation. Lors de ce rituel, les malades devaient passer une nuit au temple pendant laquelle le dieu venait les visiter en songe et leur donnait la conduite à tenir pour faire cesser leurs maux. Les prêtres aidaient ensuite à l'interprétation de ces songes.

On sait aussi, qu'étaient fréquemment prescrits des diètes, des ablutions, de l'exercice physique et pour la santé de l'esprit, il était recommandé d'assister à des représentations de théâtre et de participer à des chants (36).

Les philosophes de la Grèce antique étaient de grands observateurs de la nature et de l'environnement. Ils étaient pour la plupart, également mathématiciens. Ils essayaient de comprendre leur environnement, de le quantifier, de le mesurer et de voir quelle relation les éléments avaient les uns avec les autres. Ainsi, ils se sont intéressés à la musique et ont défini des intervalles correspondant aux différents sons que l'on entend en frottant une corde. C'est ainsi qu'est née la relation entre fréquence et longueur d'onde.

Mais, outre le fait d'analyser et d'essayer de comprendre le phénomène physique, les philosophes comme Platon, se sont intéressés à l'utilité ou non de la musique pour l'homme. Il s'est intéressé à trois questions fondamentales : qu'est-ce que le beau, le vrai et le juste ? Selon lui, la beauté de l'homme réside dans l'équilibre d'une

dualité : l'équilibre du corps obtenu via l'exercice physique et l'équilibre de l'esprit obtenu via l'exercice de la musique. Ces deux équilibres mènent à l'harmonie.

La musique avait une place prépondérante dans la vie quotidienne, que ce soit dans les cérémonies religieuses comme les processions de Dyonisos, ou dans les mythes comme dans Orfée et Eurydice.

Dans le système musical de l'époque, il existait différents modes. Ces modes avaient, selon Platon, le pouvoir d'influencer les comportements et l'humeur. Selon lui, **le mode dorien** permet d'exprimer la virilité, la violence et la colère, **le mode phrygien** permet d'exprimer le calme et la paix. Il encourage l'écoute de ces deux modes. **Le mode lydien** est le mode consacré aux chants funéraires. Il exprime la tristesse et, doit être évité car il entraîne des dépressions et fragilise l'humeur. **Le mode ionien** exprime la volupté et le plaisir et est déconseillé également car il entraîne du désordre et de la perte.

Ainsi, il était largement admis à cette époque que la musique pouvait être utilisée pour soigner les maux propres à la condition des hommes.

4.1.2 La musicothérapie aujourd'hui

Aujourd'hui, la musicothérapie s'intéresse à plusieurs maux : les démences, l'autisme, les troubles dépressifs, etc. La musique est utilisée comme outil pour améliorer la communication entre soignant et soigné. Elle permet ainsi de rétablir une relation de soin où le patient est au centre de l'attention. Elle peut être utilisée

dans n'importe quelle discipline où les outils de communication classique s'avèrent insuffisants.

Il existe deux types de musicothérapie : **la musicothérapie active et réceptive**.

La musicothérapie active consiste à produire des sons à l'aide d'un instrument ou avec la voix. Elle stimule d'une part la créativité et favorise d'autre part l'expression en utilisant les quatre composantes que sont le rythme, l'intensité, le son et le timbre.

La musicothérapie réceptive consiste à écouter de la musique. L'écoute musicale est utilisée pour permettre d'apaiser, de relaxer le patient dans un premier temps et elle sert ensuite de matériel pour construire la relation de soin. Elle stimule et réveille certains souvenirs et active certaines émotions qui seront utilisées dans le soin. Elle se différencie donc de la simple écoute libre de musique dans le sens où elle sert un objectif : augmenter l'interaction entre les deux acteurs du soin, le soignant et le soigné.

La musicothérapie réceptive ou passive consiste souvent en une approche individuelle via l'écoute passive de musique sur un support. À l'inverse, les séances de musicothérapie active sont souvent réalisées en groupe, ce qui permet non seulement de renforcer les contacts sociaux entre les participants, mais aussi de faciliter la réalisation de la séance d'un point de vue organisationnel. En effet, au plan économique, il est plus intéressant de faire des séances avec plusieurs participants, tout comme il est aussi plus facile dans une structure tel qu'un EHPAD de libérer une heure commune pour chaque résidents afin de participer aux séances.

En revanche, les séances individualisées permettent d'affiner le choix des musiques aux préférences du participant, ce qui n'est pas possible en groupe. Or, on sait que plus la musique plaît au participant, plus la séance sera efficace. Le fait d'entendre une musique qui a marqué certaine période de notre vie, ramène des souvenirs concernant cette période via la mémoire musicale et la mémoire épisodique. Le fait d'écouter des musiques qui nous plaisent renforce également notre attention et notre concentration.

Il est donc très important en séance de musicothérapie collective d'identifier les musiques qui parlent au plus grand nombre et qui soient en accord avec les goûts de chacun, d'où l'importance pour le musicothérapeute de comprendre avec qui il va travailler. Les séances de musicothérapie peuvent donc être individuelles ou collectives. Le choix des musiques peut être arbitraire selon le choix du musicothérapeute ou selon le choix des participants.

4.1.3 Le musicothérapeute

Actuellement il n'existe toujours pas de diplôme d'Etat de musicothérapie mais il existe des formations universitaires débouchant sur des diplômes universitaires (DU). Il y a cinq centres de formation reconnus par la fédération française de musicothérapie et ouvert à tous : le Centre International de Musicothérapie de Paris, l'université Sorbonne à Paris, l'université de Montpellier

Paul Valéry, l'université de Nantes et les ateliers de musicothérapie de Bourgogne à Dijon.

Il n'est pas nécessaire d'être un musicien virtuose pour pouvoir devenir musicothérapeute. En revanche, la pratique d'un instrument, à minima le piano, est indispensable ainsi que les connaissances des bases de la culture musicale.

Le musicothérapeute est ensuite libre d'exercer seul en libéral ou bien d'intervenir au sein de structure de soin, telles que des hôpitaux ou des EHPADS.

4.1.4 Déroulé d'une séance de musicothérapie

Une séance de musicothérapie possède une structure bien arrêtée. Plusieurs temps sont définis et vont servir différents objectifs dans la relation de soin.

Nous allons prendre l'exemple d'une séance à laquelle j'ai pu assister le 18/06/2019 à l'accueil de jour Bouffées d'air à Saint Jorioz en Haute Savoie organisée par Alain Carré.

La durée de la séance est estimée à une heure. Il y a plusieurs temps définis :

- **L'écoute et la relaxation** : mettre en condition les participants.
- **L'instrument** : faire reconnaître un instrument comme une guitare par exemple, on demande comment il s'utilise, à quoi servent les cordes, le manche etc.
- **Le chant et mémorisation** : jouer une chanson et la faire deviner, puis l'apprendre ou la réapprendre tous ensemble et chanter.

- **L'intérêt et la motricité** : on présente un nouvel instrument peu connu, on le fait passer pour que chacun puisse le manipuler, cherche comment il peut fonctionner et on suscite de l'intérêt pour la nouveauté.
- **La créativité et la motricité** : on donne un instrument à percussion à chaque participant et on fait jouer tout le monde ensemble.
- **La mémoire** : on joue un morceau que les participants sont sensés connaître et on leur fait deviner le titre. Puis un deuxième et on redemande le nom du premier. Puis un troisième et on demande de se rappeler le nom du second et ainsi de suite. Puis on chante les différents morceaux tous ensemble.
- **Le mouvement et la danse** : on joue trois morceaux à la rythmique très différente (rock, valse et slow par exemple) et on demande aux participants de danser en accord avec la musique. Ils doivent intégrer le changement de style et adapter leur mouvement à ce qu'ils entendent.
- **La clôture** : écoute et relaxation.

Ces différents moments peuvent être intervertis mais globalement le temps d'écoute et de relaxation d'ouverture et de clôture de la séance sont indispensables.

Chacun de ces temps a pour objectif de faire travailler des domaines précis :

- **La danse** : cet exercice a pour objectif de faire travailler la macro-motricité mais aussi l'écoute, les capacités de discrimination des changements de tempo, de rythmes et les capacités d'adaptation du mouvement du corps au nouveau rythme.

- **L'écoute d'un morceau** connu des participants, leur demander de restituer le titre et le compositeur et éventuellement les paroles font travailler la mémoire sémantique, mais aussi la mémoire à court terme lorsque l'on redemande le nom de la chanson précédente et enfin le langage et le chant.
- **La présentation d'un nouvel instrument** a pour but de stimuler la curiosité et de renforcer l'attention des participants.
- **La manipulation** de l'instrument entraîne leur micro-motricité. La réflexion sur la façon dont s'utilise l'instrument stimule leur créativité et ingéniosité.

L'intérêt de la musicothérapie est donc multiple. Une séance bien conduite peut vraiment stimuler les participants dans différents domaines. La difficulté majeure est de maintenir l'intérêt des participants tout au long de la séance afin d'en maximiser les bénéfices et c'est à cela qu'on reconnaît un bon musicothérapeute.

On a cru pendant longtemps que le fait d'écouter de la musique stimulait uniquement de petites aires au niveau du cerveau appelées aires musicales. Depuis l'invention de l'IRM, nous pouvons maintenant voir et analyser l'impact de l'écoute de la musique sur le cerveau : il n'y a pas une zone concernée mais une multitude qui communiquent entre elles : l'aire de l'audition est touchée en premier, puis très vite l'aire des émotions, le cortex sensitif puis le cortex moteur. L'écoute de la musique déclenche un véritable flot d'informations qui sont transmises d'une zone du cerveau à une autre et ceci différemment pour chacun de nous. En effet, si deux personnes écoutent le même morceau, l'imagerie cérébrale ne montrera pas les

mêmes résultats : les différences individuelles sont liées sans doute à l'histoire personnelle. L'écoute de la musique réveille ainsi des souvenirs en stimulant notre mémoire épisodique.

La musique dans la prise en charge du patient répond à deux objectifs principaux : l'amélioration de ses capacités intellectuelles et physiques et l'augmentation de son bien être psychologique et psychique.

4.2 La musique agit sur notre cerveau - Plasticité

Aujourd'hui nous savons qu'il n'y a pas de centre cérébral de la musique à proprement parler. L'écoute et la pratique musicale font appel à différentes structures impliquées dans des circuits neuronaux distincts : aires corticales, aires sensori-motrices, aire auditive, aire visuelle, etc. Ainsi, si l'écoute et la pratique musicale sont capables de mobiliser de tels réseaux, on peut se demander s'il serait possible de cibler spécifiquement certains réseaux déficients dans certaines pathologies et de les renforcer via des entraînements spécifiques musicaux.

Selon Aline Moussard (37) la musique permettrait de ralentir le vieillissement cognitif physiologique et pathologique par la stimulation cognitive générale qu'engendre la pratique musicale ainsi que par des effets neurophysiologiques et hormonaux.

4.2.1 Musique et plasticité cérébrale

La pratique instrumentale modifie notre cerveau en profondeur (38). Le fait de jouer d'un instrument est un exercice complexe qui fait appel aux fonctions motrices et la coordination entre les deux mains. Cela nécessite une intense concentration, une capacité analytique de la partition, la mémorisation et ensuite la mise en œuvre au niveau moteur. Mais il y a aussi une étape d'écoute et d'analyse du son produit avec mise en place d'un rétrocontrôle pour modifier ou améliorer le son. Il s'agit donc de quelque chose d'extrêmement complexe qui fait travailler l'ensemble de nos structures cérébrales.

Cet exercice modifie durablement notre cerveau, que la pratique instrumentale soit commencée jeune ou à l'âge adulte. C'est ce que l'on appelle la plasticité cérébrale. Cette plasticité dépend de l'entraînement. L'efficacité et la taille des synapses peuvent être modifiées en quelques secondes ou minutes. La création de nouvelles synapses nécessite plusieurs heures ou jours. D'autres changements peuvent prendre encore plus de temps.

On observe une augmentation de densité de la matière grise via une augmentation du nombre de capillaires, de cellules gliales. Il y a également une augmentation de la densité de la matière blanche liée à la myélinisation des axones. La vitesse de conduction de l'influx nerveux augmente avec la myélinisation et la taille des axones. La musique est un exemple particulièrement intéressant de stimulation de cette plasticité cérébrale.

Un autre exemple de modification du cerveau engendrée par la pratique instrumentale est la taille du faisceau arqué (FA). Il s'agit d'une structure dans la matière blanche connectant le lobe temporal et frontal et reliant différents réseaux cortico-associatifs auditifs et moteurs. Son volume, plus important chez les musiciens que les non musiciens, montre une certaine adaptation du cerveau.

De manière générale, la plasticité est beaucoup plus marquée si l'apprentissage musical a été débuté jeune, mais elle est tout de même présente à l'âge adulte chez des musiciens amateurs.

Une autre illustration de l'action de la musique sur notre cerveau est la modification des cartes corticales somesthésiques engendrée par la pratique instrumentale. Ainsi Elbert (39) a montré en 1995 que les violonistes ont une aire corticale somesthésique associée au petit doigt de la main gauche beaucoup plus développée que des individus non musiciens.

4.2.2 Musique et hormones

La musique facilite également la neurogénèse, la régénération et la réparation neuronale. Selon Fukui et Toyoshima (40), la musique favoriserait la plasticité cérébrale et la régénération neuronale via la modulation des taux d'hormones stéroïdiennes (cortisol, testostérone et œstrogènes) qui sont impliquées dans les phénomènes de plasticité cérébrale ainsi que de leurs récepteurs.

En effet, une trop grande concentration de cortisol endommage les neurones. L'œstrogène est impliqué dans la régulation du BDNF (*Brain Derived Neurotrophic Factor*) et du NGF (*Nerve Growth Factor*) qui sont tous les deux des facteurs de croissance neuronaux. La testostérone augmente également les taux de NGF. L'écoute de la musique modifierait ces taux hormonaux.

L'impact de la musique sur la sécrétion de cortisol a très bien été mise en évidence par Khalfa et al. (41). Dans leur article, ils ont montré que le fait d'écouter une musique relaxante après un évènement stressant, stoppe l'augmentation du taux salivaire de cortisol alors que ce taux continue à augmenter 30 minutes après l'évènement stressant dans le groupe contrôle.

Dans une autre étude Fukui et Yamashita (42) montrent les modifications des taux de testostérone et de cortisol chez les hommes et les femmes soumis à des conditions de stress et de relaxation. Les taux de testostérone varient en fonction des sexes. Il semblerait que la musique diminue le taux de testostérone chez les hommes et l'augmente chez les femmes. En revanche, les variations des taux de cortisol sont identiques selon le sexe. La musique fait diminuer le taux de cortisol alors qu'il augmente dans les autres conditions. La musique aurait donc un effet non négligeable sur la libération de cortisol.

4.2.3 Musique et neurotransmetteurs

La musique impacte aussi la sécrétion de neurotransmetteurs impliqués dans les systèmes de la récompense et du bonheur (38). Le système mésolimbique constitue le cerveau émotionnel, avec entre autres l'aire tegmentale ventrale et le noyau accumbens. L'aire tegmentale ventrale contient des neurones produisant de la dopamine et dont les axones relient le noyau accumbens. La dopamine joue un rôle important dans la récompense, l'apprentissage et l'addiction. La sensibilité à la dopamine du système mésolimbique serait déterminée génétiquement. La mise en évidence du lien entre plaisir musical et sécrétion hormonale a pris plusieurs années (43).

En 2001 Blood et Zatorre montrent (44), via la tomographie à émission de positons, que le pic émotionnel lorsqu'on écoute de la musique est associé à une augmentation du flux sanguin au niveau de régions associées aux émotions et à la récompense (striatum ventral et amygdale).

En 2011, Salimpoor Zatorre et al. (45) via une technique de raclopride PET parviennent à estimer la libération de dopamine cérébrale. Les auteurs ont montré qu'il existe deux types de plaisir musical faisant appel à des structures cérébrales distinctes :

- **le pic**, caractérisé par une libération de dopamine au niveau du noyau accumbens droit et du striatum dorsal et ventral,
- **l'anticipation**, supportée par le noyau caudé.

En 2013 avec les techniques d'IRM fonctionnelle, (46) la même équipe montre l'existence d'une région très sensible à la dopamine au niveau du striatum ventral : le noyau accumbens, et que son activité augmente avec la quantité d'argent que sont prêt à payer les participants pour écouter une musique qui leur plaît.

Une étude publiée en 2019 par ces mêmes auteurs (47) montre que l'administration de Lévodopa (un précurseur de la dopamine) et de rispéridone (un antagoniste de la dopamine) modifie le plaisir engendré par l'écoute de la musique comparativement à l'administration de lactose correspondant à la condition placebo. Cette expérience met en évidence le rôle crucial du système dopaminergique dans la notion de plaisir musical et montre que l'écoute de la musique est étroitement liée à la libération de dopamine.

Par ailleurs, il a été montré que la dopamine joue un rôle dans la mémoire épisodique et que le blocage des récepteurs D2 dopaminergiques entraîne des déficits attentionnels et des capacités mnésiques (48). La Lévodopa affecte les souvenirs tardifs mais pas précoces, et une dose de 2 mg / kg augmente la mémorisation. La dopamine modulerait le processus de consolidation du souvenir post-encodage. L'amélioration mnésique liée à la supplémentation en Lévodopa serait causée par une augmentation de la synthèse protéique au niveau de l'hippocampe, mais une dose supérieure de dopamine induirait une dépression à long terme des récepteurs NMDA et une perte des informations. La musique pourrait donc améliorer notre mémoire en modulant nos sécrétions dopaminergiques.

4.2.4 Musique, mémoire et émotions

La mémoire est omniprésente dans la pratique de la musique : comme dans l'apprentissage d'une chanson et ou d'un morceau.

La musique a un fort pouvoir évocateur et peut stimuler la mémoire épisodique autobiographique : le fait d'écouter une chanson populaire fait revenir en mémoire le contexte dans lequel on a entendu cette chanson, et ramène un ensemble de souvenirs que l'on pensait oubliés. Il s'agit de la réminiscence utilisée en thérapeutique pour prendre en charge des déficits mnésiques.

La mémoire peut donc être travaillée lors de séances de musicothérapie spécialement dédiées. On teste essentiellement les mémoires à court et moyen terme (la mémoire à long terme étant beaucoup plus rarement atteinte dans ces pathologies). Ainsi, on peut demander de reconnaître le nom d'une chanson, de mémoriser des paroles, de se rappeler le nom d'un compositeur, etc. Il s'agit d'éléments de stimulation qui pourront nourrir la séance et faire travailler les patients.

Selon Janata (49), le cortex médial préfrontal serait un centre associatif reliant musique, émotion et mémoire. Lors de l'évolution de la MA, on observe une atrophie beaucoup plus lente et beaucoup moins marquée de cette zone du cerveau comparativement aux autres régions cérébrales.

La réponse émotionnelle engendrée par l'écoute de la musique module l'activité du cortex médial préfrontal. En IRM fonctionnelle, on observe que le jugement de familiarité lors de l'écoute de la musique active le cortex médial préfrontal.

La partie dorsale du cortex médial préfrontal relie ensemble la musique et la mémoire autobiographique.

Nous avons pu voir le lien entre mémoire et musique et mémoire et émotions. Ces trois conditions musique, mémoire et émotions sont étroitement liées. C'est cette relation triangulaire qui est sollicitée lors des séances de musicothérapie. La musique est utilisée comme une porte d'entrée pour engendrer des émotions et ainsi activer ou stimuler la mémoire.

4.3 Autres effets de la musique

4.3.1 Effet général sur la cognition

La musique agit en stimulant l'éveil et l'attention. Il y aurait une amélioration des performances cognitives lors d'exposition à la musique classique, ce qui a été montré en 1993 par Rauscher Shaw et al. (50) : des élèves exposés à une sonate pour piano de Mozart avaient des scores de QI plus élevés que d'autres élèves exposés à de la musique relaxante ou non exposés à de la musique.

En réalité, il semble que l'effet soit plutôt lié à l'intérêt que l'on porte à la musique et à sa dynamique plutôt qu'aux compositions de Mozart lui-même.

Dans son étude (51), Ann Van de Winckel s'intéresse à l'effet d'exercices physiques en musique sur l'amélioration des fonctions cognitives de participants atteints de démences. Le groupe « contrôle » assiste à des séances de discussion sans

mouvement et sans musique. L'étude inclut 25 participantes dont 22 atteintes d'Alzheimer et 3 avec des infarctus cérébraux multiples. Les outils utilisés sont le MMSE et *l'Amsterdam Dementia Screening Test 6* (ADS6) pour évaluer la cognition. Les résultats montrent qu'il y a une amélioration moyenne au MMSE pour le groupe expérimental qui a suivi les exercices musicaux. Les moyennes au MMSE du groupe contrôle ne changent pas statistiquement entre les 3 mesures, il n'y a donc pas d'amélioration dans ce groupe.

On peut donc se demander si la musique n'augmenterait pas les capacités attentionnelles des participants. Cependant, il est difficile de dire si c'est la musique qui augmente les fonctions cognitives ou si c'est l'entraînement physique qui est responsable d'une amélioration du score au MMSE. De plus, l'échantillon est de petite taille et les auteurs n'évaluent pas l'effet à long terme de l'amélioration cognitive. L'interprétation et la généralisation des résultats ne sont donc pas possible.

4.3.2 Amélioration du langage et de la fluence verbale

La prosodie est l'ensemble des éléments qui permettent de transmettre nos émotions à travers la parole : accents, intonation, volume sonore, pauses dans la respiration, etc. Chez certains patients qui ont des déficits de l'expression du langage verbal, la musique et le chant notamment sont un moyen de réapprendre à utiliser ces outils afin d'améliorer l'articulation des mots, la diction et de pouvoir redonner du sens et du relief à une phrase.

L'activité musicale et le langage font appel à des réseaux distincts mais partagent également des connexions neuronales. Il a été montré que l'amusie (perte des compétences musicales) et l'aphasie (atteinte du langage) sont deux troubles distincts. On peut être atteint de l'un sans avoir d'altération de l'autre. Mais l'entraînement musical chez des personnes atteintes d'aphasie facilite le réapprentissage et la rééducation langagière.

Musique et langage sont deux systèmes syntaxiques. Il existe une technique de rééducation utilisée en thérapeutique le MIT pour (*Melodic Intonation Therapy*) qui vise à améliorer la production verbale des personnes aphasiques à travers l'utilisation de la mélodie.

L'écoute de la musique permettrait d'augmenter la fluence verbale des individus. L'étude de Thompson et al. (52) porte sur les capacités de fluence verbale d'un groupe de seize adultes âgés sains et d'un groupe de seize adultes âgés atteints de démence. Les participants sains sont capables de dire plus de mots que les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Le nombre de mots augmente dans chaque groupe avec l'exposition à la musique. Cela suggère que la musique augmente les capacités de fluence verbale de chacun des deux groupes. L'étude trouve la même amélioration dans chacun des groupes sains et atteints de démences.

4.3.3 Amélioration des praxies

La praxie est un ensemble de mouvement coordonnés selon un but. Ceux-ci font de plus en plus défaut au fur et à mesure de l'évolution de la pathologie.

Le cortex moteur permet la planification des mouvements et leur réalisation. Le fait de jouer d'un instrument renforce les connexions entre les neurones nécessaires à la réalisation du son. L'exercice musical est donc un élément fondamental du renforcement de la motricité fine.

L'écoute de la musique a aussi un impact sur la motricité générale. La tangothérapie est à l'étude dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. Elle permettrait de diminuer les dyskinésies et de faciliter la marche. La musique et le rythme propre au tango seraient propice à l'apaisement et au réapprentissage de la marche via le rythme lent. La musique permettrait également d'augmenter l'attention des patients et de transformer le mouvement involontaire dyskinétique de la marche en mouvement volontaire contrôlé et fluide. Les bénéfices pour les patients sont importants, tant dans les résultats sur la marche que dans l'augmentation de l'estime de soi, de l'image qui leur est reflétée dans le miroir et le plaisir que procurent ces séances.

4.4 L'augmentation du bien être psychologique et psychique

4.4.1 La socialisation

La musique est un outil favorisant les interactions humaines, c'est un plaisir que l'on partage, que l'on écoute ou que l'on pratique ensemble. Elle induit la discussion au sein du groupe : savoir si l'on a aimé ou non ce morceau, etc. L'écoute peut bien évidemment se faire de manière individuelle également mais en groupe elle a vraiment un rôle fédérateur.

Une étude réalisée en Ohio (53) inclut des étudiants en pharmacie dans une structure d'accueil de patients atteints de MA. Les élèves participent aux séances. Ce type d'étude montre un gain d'interaction humaine intergénérationnelle.

4.4.2 L'expression non verbale des émotions

Outre le fait de stimuler les capacités cognitives, la musique est un vecteur privilégié d'émotions, que l'on peut exprimer même sans être musicien, en utilisant des outils très simples. Par exemple, en faisant varier l'intensité et la rapidité pour exprimer de la colère, ou en jouant plus doucement et de manière plus fluide pour exprimer de la douceur. Le son est un moyen d'expression phénoménal et permet de redonner la parole aux individus qui ne parviennent plus à se faire entendre.

4.4.3 La créativité et la notion de plaisir

La musique permet de faire travailler la créativité des sujets. À l'aide d'instruments simples comme le piano ou le xylophone, on peut encourager les patients à développer leur créativité en laissant leurs doigts naviguer à leur guise sur le clavier. En préférant telle note plutôt que telle autre, ils font des choix qui les définissent et renforcent leur sentiment d'existence comme individu à part entière. En effet, il n'est pas rare de trouver une perte d'identité flagrante chez les patients atteints de démences, qui est liée à l'infantilisation progressive du sujet âgé qui devient de moins en moins autonome. Il perd alors sa capacité de faire des choix et son sentiment d'exister en tant qu'individu à part entière.

La notion de plaisir est également fondamentale. C'est un des buts de la musique d'apporter du bien-être et du bonheur et notamment dans la relation de soin. Le fait d'apprécier écouter telle ou telle chanson est primordial. La vie sans plaisir serait fade et n'aurait pas de sens. Il s'agit à travers la musique, de redonner sens à la vie de ces patients et de leur apporter un peu de bien-être dans leur quotidien.

La musique permet de redonner la parole à des individus qui en sont largement privés à cause de leur pathologie, ou pour tout autre raison (aidant trop étouffant, personnel soignant pressé et non disponible à l'écoute, etc.). Elle permet de stimuler leur créativité et leur capacité à faire des choix. Elle renforce leur sentiment d'existence à part entière en tant qu'individu.

5 Musique et comportements : SCPD ou BPSD

5.1 Les SCPD

5.1.1 Définition

Les SCPD (54) (symptômes comportementaux et psychologiques des démences), regroupent comme leur nom l'indique, un ensemble de symptômes que l'on retrouve fréquemment dans différents types de démences. Dans ces symptômes, on retrouve l'agitation, l'anxiété, l'agressivité physique ou verbale, des hallucinations, des déambulations, une désinhibition mais également des troubles du sommeil et de l'alimentation. Souvent plusieurs symptômes coexistent chez les patients.

Certains SCPD sont corrélés en neuroimagerie à l'atteinte de certaines zones du cerveau liées à la pathologie. Les hallucinations sont reliées à une atteinte du cortex visuel, la désinhibition à une atteinte du lobe frontal, etc. Des auteurs se sont intéressés à comparer la prévalence des SCPD entre les différents types de démences.

Les SCPD sont responsables d'une baisse de la qualité de vie et d'une augmentation du stress des patients, de leur entourage ainsi que du personnel soignant. Ils entraînent souvent une sur-médication du patient afin d'atténuer ces symptômes, mais cela engendre d'autres problématiques telle que l'apathie, des risques de chutes, une perte d'autonomie, etc. Il n'est pas rare en effet d'avoir recours

à des anxiolytiques, des neuroleptiques voire des hypnotiques, afin de prendre en charge l'anxiété, l'agitation ou les troubles du sommeil. Ce cocktail médicamenteux expose les patients âgés atteints de démences à bon nombre d'effets indésirables et d'interactions pharmacologiques non sans conséquences. Les traitements pharmacologiques peuvent aider à la prise en charge d'une situation aiguë, mais ne représentent pas une solution durable pour le patient. Par ailleurs, ils sont souvent utilisés de façon abusive dans des situations qui nécessiteraient une prise en charge différente. Les SCPD entraînent un isolement du patient ainsi qu'une souffrance de ce dernier et de son entourage. Le recours à la contention physique par le personnel soignant est aujourd'hui encore bien trop fréquent. D'autre part, les SCPD sont une cause majeure d'institutionnalisation des patients face au désarroi des aidants et leur difficulté à gérer ces situations (55).

5.1.2 Prévalence des SCPD

Dans leur étude menée sur 107 patients, Mukherjee et al. montrent que 99,1% d'entre eux ont au moins un SCPD et que 71% au moins quatre symptômes ou plus concomitants (55). Selon cette étude, les items apathie ou indifférence et agitation ou agressivité sont les plus fréquents. A l'inverse, les items désinhibition et exaltation de l'humeur sont rares. L'étude montre également une augmentation du stress des soignants avec l'augmentation de la prévalence des BPSD.

5.1.3 Outils d'évaluation des SCPD

Plusieurs outils d'évaluations des BPSD ont été élaborés. La première échelle à avoir été créée est le BEHAVE-AD. Cette échelle a été conçue en 1987 par Reisberg et al. (56). Il s'agit d'une échelle qui évalue le comportement global. Elle comporte 25 items regroupés en 7 symptômes psychotiques : idées paranoïdes et délirantes, hallucinations, activités inappropriées, agressivité, troubles du rythme nyctéméral, troubles affectifs, anxiété et phobies. Elle permet de donner une idée globale de la charge ressentie par les aidants.

La deuxième échelle classiquement utilisée dans les études est le *Neuropsychiatric Inventory* (NPI). Ce questionnaire, rempli par l'aidant, doit évaluer la présence d'une modification ou non du comportement par rapport au début de la maladie ou depuis l'instauration d'un traitement. Il s'agit donc d'une évaluation rétrospective du comportement réalisée par l'aidant principal. S'il constate une modification du comportement, il doit ensuite en indiquer la gravité et définir le retentissement que cela représente pour son quotidien.

Cette échelle permet donc une bonne évaluation de l'évolution du comportement du malade, ainsi que de la charge ressentie par l'aidant. Il y a douze items définis : idées délirantes, hallucinations, agitation ou agressivité, dépression ou dysphorie, anxiété, exaltation de l'humeur, apathie ou indifférence, désinhibition, irritabilité ou instabilité, comportement moteur, sommeil et troubles de l'appétit.

Le BEHAVE-AD et le NPI sont deux outils entérinés par la communauté internationale pour leur capacité à évaluer la présence de SCPD chez les personnes

atteintes de démences. Ils ont tous deux une bonne validité et une bonne fiabilité (57).

5.2 Etudes réalisées

Plusieurs études se sont intéressées à l'impact de la musique et notamment de la musicothérapie sur ces SCPD. La musicothérapie permettrait-elle une diminution de ces SCPD ? À défaut, permettrait-elle une diminution du recours aux traitements pharmacologiques ? Enfin, si la musicothérapie ne permet pas une guérison des patients, via une amélioration de leur cognition, pourrait-elle permettre une amélioration de leur qualité de vie et de celle de leurs aidants ? Effectivement, quand on interroge les proches sur le plus difficile dans la gestion de la pathologie, c'est de gérer les troubles comportementaux et non pas les pertes de mémoire au quotidien.

Deux études ont évalué l'impact de l'écoute de musique sur le comportement :

- **La première** a été réalisée au Kansas (58) et porte sur 209 patients. Les participants écoutent une playlist de musique personnalisée, choisie par l'aidant. Celui-ci doit remplir un questionnaire évaluant sa propre satisfaction, le comportement du patient, la fréquence d'utilisation, les effets de la musique sur l'humeur générale et l'autonomie du patient. Cependant, un manque de méthodologie dans le recueil des données fragilise l'interprétation des résultats. Mais l'étude est intéressante par son design original et parce qu'elle donne la parole aux aidants.

- **La deuxième** étude a été réalisée au Wisconsin (59). Cette étude multicentrique menée dans six établissements teste deux matériaux de stimulation cognitive : l'écoute d'une playlist personnalisée choisie par l'aidant et des activités sur ordinateur faisant travailler la mémorisation, la reconnaissance d'image et des jeux. L'évaluation porte sur l'agitation, la qualité de vie, le recours aux médicaments et antipsychotiques, l'utilisation des différents supports. Les résultats montrent que l'iPad augmenterait les relations sociales, la stimulation des patients et augmente leur intérêt. En revanche, il n'y a pas de différence statistiquement significative sur la baisse de l'agitation et l'amélioration de la qualité de vie. On observe une diminution de la médication mais l'échantillon est trop petit.

Ces deux études très récentes ont été toutes deux publiées en 2019. Elles montrent l'intérêt croissant que porte la communauté scientifique à l'amélioration du bien-être des patients et des aidants. De plus, écouter de la musique à la maison est facilement réalisable pour tout le monde, puisqu'aujourd'hui presque tout le monde possède du matériel d'écoute. Ecouter de la musique à la maison est bénéfique pour la santé mentale au même titre que l'exercice physique pour la santé du corps.

L'étude **Voix d'or** a été réalisée aux Hospices Civiles de Lyon (60). Elle étudie l'impact de la musique sur les SPCD dans la maladie d'Alzheimer et les autres démences apparentées. Le critère d'inclusion est une MA et un des SPCD les plus fréquents : agitation, apathie, anxiété, dépression. Le MMSE doit être compris entre 10 et 30. L'hypoacousie est un critère d'exclusion. L'étude porte sur 24 patients

sélectionnés et répartis en deux groupes par tirage au sort. Les évaluations des différents scores ont été réalisées en aveugle et montrent une différence significative entre les deux groupes dans l'évaluation de l'anxiété. C'est la seule différence qui a pu être mise en évidence statistiquement.

L'anxiété était évaluée par l'*Hamilton anxiety rating scale* (HARS), l'agitation par le *Cohen Mansfield agitation inventory* (CMAI), l'apathie par l'inventaire d'apathie soignant (IA soignant) et la dépression par la *Montgomery and Asberg depression rating scale* (MADRS).

Mais l'intervention n'a eu lieu que pendant deux semaines et la durée n'était peut-être pas assez longue pour pouvoir objectiver un résultat statistiquement significatif sur les autres SCPD ? Des interventions plus espacées dans le temps auraient peut-être été plus bénéfiques ? Peut-être que l'anxiété est le symptôme sur lequel la voix humaine et le son ont en général le plus d'influence ?

Une étude **Islandaise** (61) versus placebo a été réalisée sur 38 patients atteints de MA à un stade moyen ou sévère de la maladie. Les participants ont assisté par groupe de trois ou quatre à trois séances hebdomadaires de musicothérapie active pendant six semaines.

Elle montre une diminution des scores d'activités inappropriées, d'anxiété et d'agressivité. L'échelle utilisée dans cette étude est le *BEHAVE-AD*. Les autres symptômes évalués n'ont pas diminué. Cependant, l'effet semble limité puisqu'un mois après l'étude les résultats tendent à s'estomper. De plus, cette étude n'inclut

que des patients diagnostiqués pour la maladie d'Alzheimer et ne prend pas en compte les autres types de démences.

Une autre étude s'intéresse à l'intérêt de la musique sur l'agitation et l'anxiété (62). Elle est intéressante car elle prend la lecture comme placebo. Les échelles utilisées sont le *Cohen Mansfield Agitation Inventory Short Form* afin de limiter le risque de données incomplètes et le *Rating Anxiety in Dementia Scale*. Les résultats ne montrent aucune différence entre les deux groupes. On ne peut pas en conclure que la musique n'a pas d'efficacité sur les symptômes, mais on peut se demander si elle n'a pas plus d'efficacité que la lecture.

Park et al. dans leur étude « Feasibility of Conducting Nonpharmacological Interventions to Manage Dementia Symptoms 2019 » (63) comparent trois interventions non pharmacologiques dans un essai contrôlé randomisé : le yoga, la musique et le sport. L'intérêt est qu'il n'y a pas réellement de groupe contrôle. Il s'agit d'une étude de faisabilité dans laquelle l'objectif principal est l'adhérence à l'étude : 87% des participants l'ont suivie entièrement. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes concernant la condition physique, le comportement et les symptômes psychologiques. En revanche, l'absence de placebo rend les résultats difficilement interprétables : on ne peut pas dire que l'intervention de la musique ne soit pas efficace, seulement qu'elle n'est pas plus opérante que le yoga ou sport. D'où la nécessité d'inclure un vrai placebo pour pouvoir interpréter correctement les résultats. L'étude montre une très bonne adhérence aux trois interventions qui sont sans effets indésirables pour les

patients, faciles à mettre en place en institution, peu coûteuses, non chronophages et qui visiblement plaisent aux participants.

Une étude de faisabilité réalisée à Montpellier (64) teste l'impact de séance de musicothérapie réceptive sur l'anxiété, la dépression et la charge pour l'aidant. Elle utilise l'échelle d'Hamilton pour évaluer l'anxiété, l'échelle de Cornell pour la dépression et le score de Zarit pour la charge de l'aidant. Les résultats montrent une différence statistiquement significative sur l'anxiété et la dépression entre les deux séances, dès la première séance. Mais ces différences s'atténuent au fur et à mesure des séances, montrant une adaptation des patients qui ont donc une anxiété basale moins élevée par rapport au début de l'étude.

Pour la charge de l'aidant, on voit une différence statistiquement significative entre la première et la quatrième séance, puis elle s'atténue et n'est plus significative entre la quatrième et la dixième séance.

On note, en plus, qu'un temps est dédié au patient en fin de séance et permet d'installer une relation thérapeutique favorisée par la musicothérapie. Mais l'effectif de cinq patients inclus dans l'étude est bien trop petit pour pouvoir généraliser les résultats.

Une autre étude est en cours de réalisation à l'heure actuelle et promet d'apporter des résultats intéressants. Il s'agit de l'étude **HOMESIDE** (65), randomisée multicentrique (Australie, Allemagne, UK, Pologne et Norvège) dans laquelle 495 participants ont été inclus et où trois groupes sont comparés : un groupe contrôle, un groupe lecture et un groupe musique. Plusieurs items y seront évalués :

les SCPD, la dépression, la qualité de vie, la cognition, la condition des soignants et la relation soignant-patient. La difficulté de ce type d'étude multicentrique est le risque d'hétérogénéité sur l'intervention musicale délivrée. En effet, plus il y a d'intervenants différents, plus grand est le risque qu'ils ne fassent pas exactement les mêmes séances de musicothérapie. Afin de limiter ce risque de biais, un manuel a été rédigé dans le but de standardiser les interventions. Nous sommes donc dans l'attente des résultats.

En conclusion, ces études sont très différentes dans leur forme et leur construction. Cette diversité montre la difficulté d'évaluer la musicothérapie. Il n'y a pas une forme de musicothérapie, mais une multitude de manières de faire de la musicothérapie.

6 Questionnaire

6.1 Matériel et Méthode

La première question qui m'a interpellée lors de la création de mon questionnaire est celle de l'évaluation. La musicothérapie est une discipline multiple qui a une action sur la mémoire, la cognition, mais également sur le stress et l'anxiété. La musicothérapie agit aussi indirectement sur le bien-être des soignants et des aidants. J'ai donc décidé de m'intéresser à l'impact de la musicothérapie sur le bien-être de l'aidant principal. En effet, en diminuant l'anxiété et le stress des participants, la

musicothérapie pourrait réduire la charge de l'aidant. Un participant moins stressé et moins agressif représente du stress en moins pour l'aidant. J'ai donc décidé de comparer la charge d'aidants de malades suivant des séances de musicothérapie à celle d'aidants de malades ne les suivant pas.

La deuxième question importante concerne le mode d'évaluation. Il existe plusieurs outils d'évaluation : les questionnaires et les échelles de mesure ou tests qui ont été validées par la communauté scientifique internationale. J'ai choisi d'utiliser le questionnaire de Zarit aussi appelé Inventaire du Fardeau. Pour ce test, l'alpha de Cronbach est de 0,93 ce qui est un très bon score. Plus l'alpha est proche de 1, plus le test est homogène et plus il est fiable dans ce qu'il mesure. La fidélité test-retest est également très élevée avec un score de 0,89. Cela signifie que les résultats sont constants dans le temps. C'est une donnée très importante. La fidélité inter-opérateur n'a pas besoin d'être testée car ce sont les aidants eux-mêmes qui remplissent le questionnaire. En conclusion, ce test possède d'excellentes qualités psychométriques (66).

À cette échelle de Zarit, j'ai ajouté quelques questions qualitatives s'adressant aux aidants de malades participant à des séances de musicothérapie.

Pour le recrutement des participants, j'ai contacté :

- l'Association Bouffées d'Air à Saint-Jorioz qui constitue un accueil de jour pour les personnes atteintes de MA et organise des séances de musicothérapie.
- l'Association France Alzheimer Savoie qui organise également des séances de musicothérapie et plus largement d'art-thérapie.

Ces deux associations m'ont permis de recruter le groupe « aidants de MA suivant des séances de musicothérapie » que nous appellerons dans les résultats groupe « Avec Intervention ». Pour le groupe « aidants de MA ne suivant pas de séance de musicothérapie » que nous appellerons par la suite groupe « Sans Intervention », le recrutement a eu lieu au sein de la pharmacie d'officine dans laquelle je travaille.

La plupart des aidants ont répondu au questionnaire chez eux, sans intervention de ma part. Les aidants recrutés à l'officine ont répondu au questionnaire chez eux, puis me l'ont ramené. Il n'y a qu'une personne à qui j'ai donné le questionnaire à la pharmacie et en présence de son conjoint malade.

La distribution des questionnaires a commencé le 10 mars 2020. Elle a été interrompue dans les différentes associations peu de temps après en raison de la pandémie de COVID19. J'ai néanmoins pu continuer à distribuer les questionnaires à l'officine.

6.2 Résultats

Mon étude a été fortement impactée par la crise du Coronavirus de mars 2020. Les établissements d'accueil de jour ont fermé leurs portes à l'annonce du confinement total qui a eu lieu le 16 mars 2020. J'ai rencontré de grandes difficultés pour faire remplir mon questionnaire. L'effectif que j'ai réussi à réunir est limité et rend certains résultats difficilement interprétables.

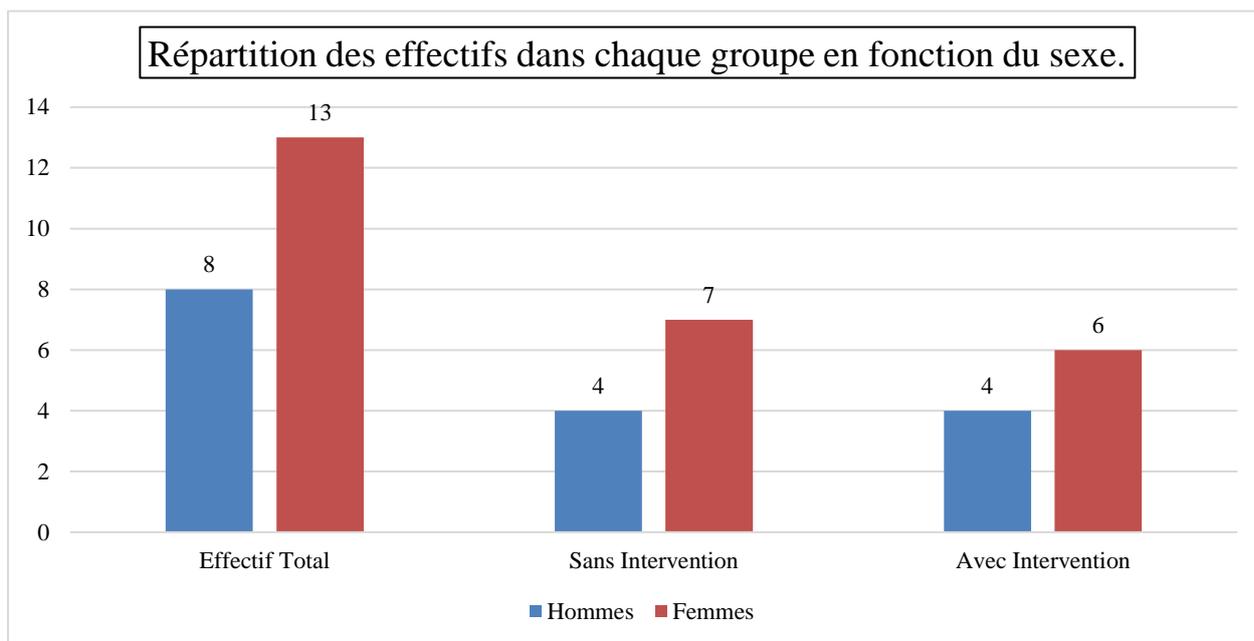


Tableau 1 : Diagramme de répartition des effectifs dans chacun des groupes « Avec Intervention » et « Sans Intervention » en fonction du sexe.

L'effectif total est de 21 participants, 10 participants dans le groupe sans intervention de musicothérapie et 11 participants dans le groupe ayant participé à des séances de musicothérapie. Tous les participants sont atteints de la maladie d'Alzheimer.

Le premier tableau montre la répartition entre les sexes. On voit nettement qu'il y a environ deux fois plus de femmes que d'hommes, et ce, dans chacun des groupes. Cela rejoint la répartition globale retrouvée au niveau national et même mondial, environ deux femmes sont atteintes de MA pour un homme. On peut dire que notre échantillon est représentatif de ce qui se passe à plus grande échelle.

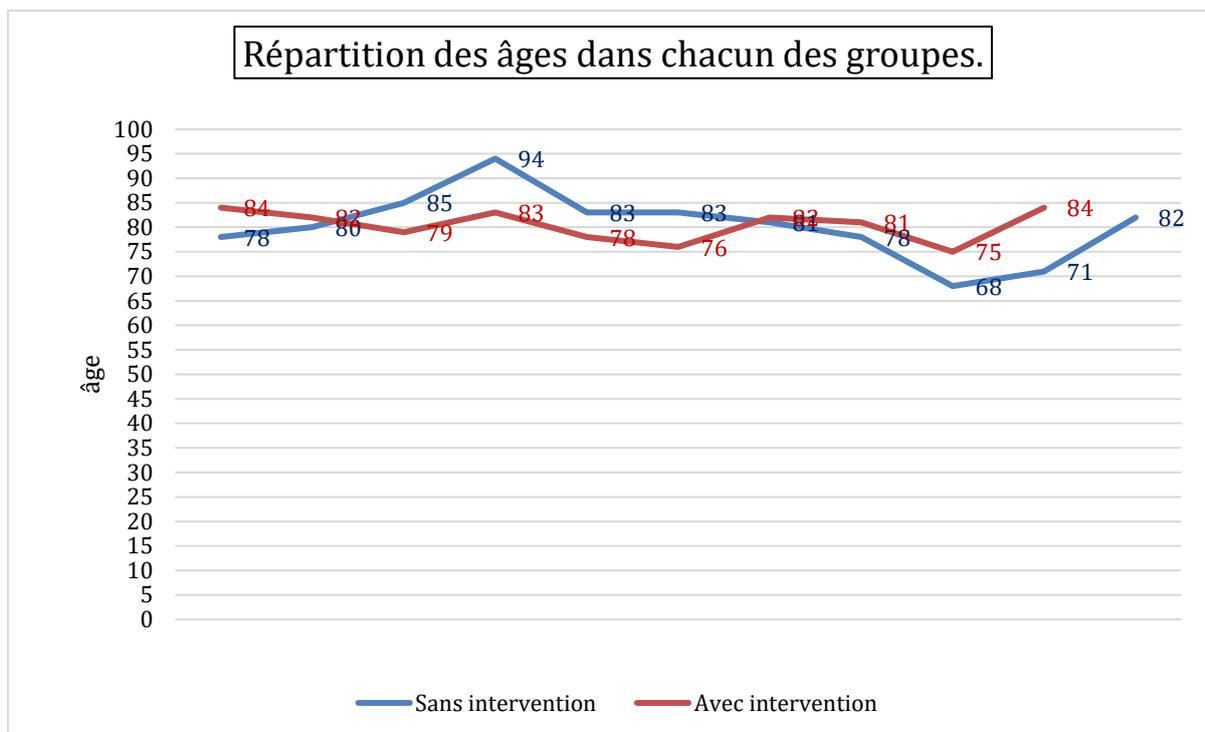


Tableau 2 : Graphique représentant l'âge de chaque participant dans chacun des groupes « Avec Intervention » et « Sans Intervention ».

Avec le deuxième tableau, on voit que la répartition des âges est proche dans chacun des groupes. Les deux groupes constituent deux échantillons comparables. La moyenne d'âge du groupe « Sans Intervention » est de 80,2 ans. La moyenne d'âge du groupe « Avec Intervention » est de 80,4 ans.

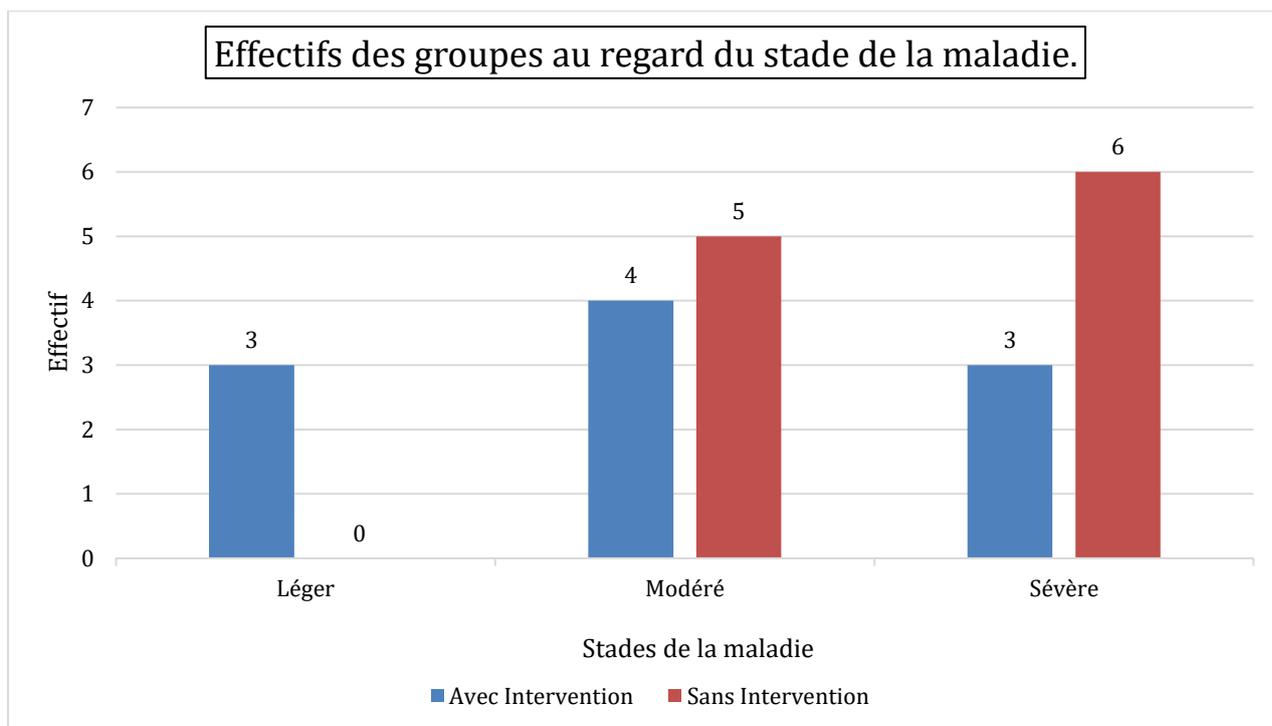


Tableau 3 : Graphique représentatif des effectifs dans chacun des groupes « Avec intervention » et « Sans Intervention » répartis en fonction du stade de la maladie.

Dans le groupe « Sans Intervention », il n’y a pas de participants au stade « léger » de la maladie. Si l’échantillon avait été plus grand la répartition aurait peut-être été différente. Cependant, on sait que le diagnostic de la maladie est difficile. Bien souvent, les malades sont diagnostiqués de manière tardive et à un stade avancé de la maladie. L’absence d’effectif au stade « léger » dans le groupe « Sans Intervention » est peut-être une illustration de ce phénomène. À l’inverse, les personnes diagnostiquées à un stade précoce de maladie sont peut-être plus facilement orientées par leur médecin vers des ateliers de musicothérapie afin d’essayer d’enrayer l’évolution de la pathologie.

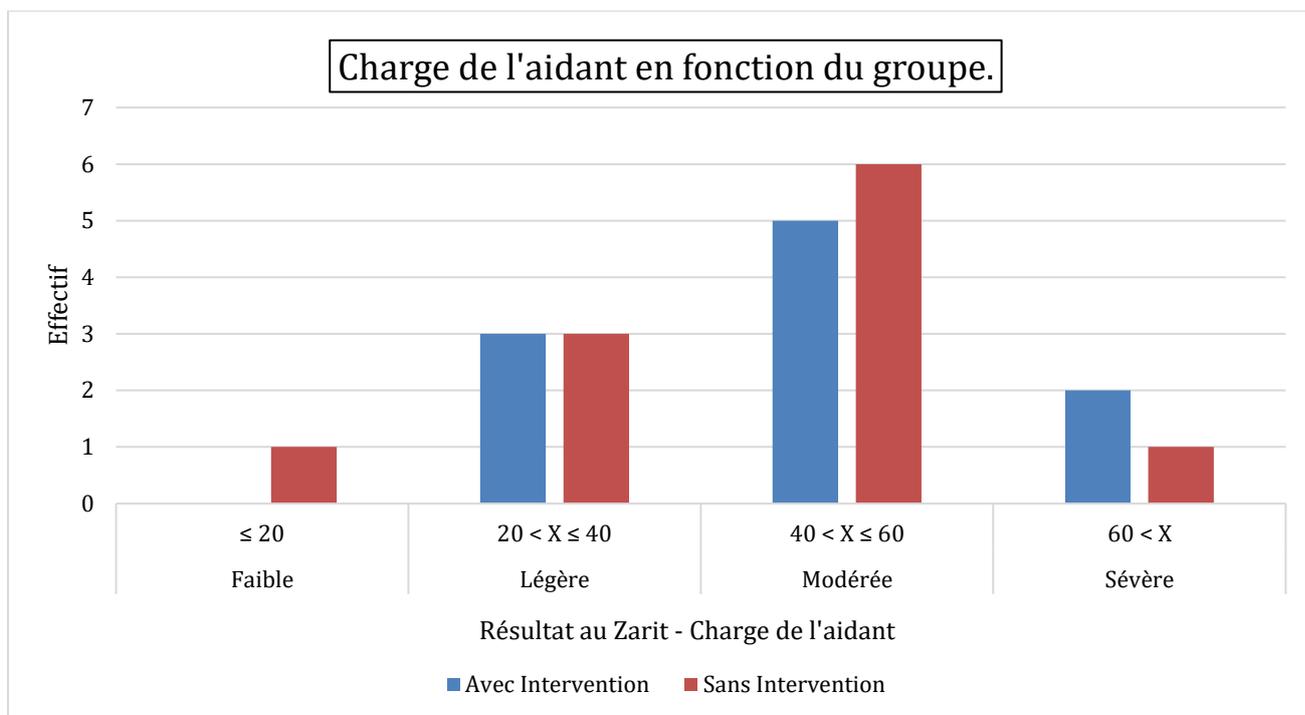


Tableau 4 : Diagramme de répartition de la charge ressentie par l'aidant dans chacun des groupes en fonction des résultats obtenus au test de Zarit.

Ce diagramme compare les résultats obtenus au test de Zarit. Pour interpréter les résultats il faut additionner les réponses données pour chaque item du Zarit ce qui donne le score total du test :

- entre 0 et 20 points, la charge de l'aidant est considérée très faible voire nulle,
- entre 21 et 40 points, la charge est légère,
- entre 41 et 60 points, la charge est modérée,
- entre 60 et 88 points, la charge est sévère.

Le diagramme ne montre pas de différence entre les deux groupes « Avec Intervention » et « Sans Intervention » concernant la charge ressentie par l'aidant. Sur notre échantillon, on ne peut pas conclure à un impact de la musicothérapie sur la charge de l'aidant.

Plusieurs points peuvent être soulevés :

- Notre échantillon est vraisemblablement trop petit.
- La musicothérapie n'a peut-être pas d'impact sur la charge ressentie de l'aidant.
- Il aurait été intéressant de faire remplir à nouveau le Zarit, plusieurs mois plus tard afin de pouvoir observer l'impact à long terme de la musicothérapie sur la charge de l'aidant.

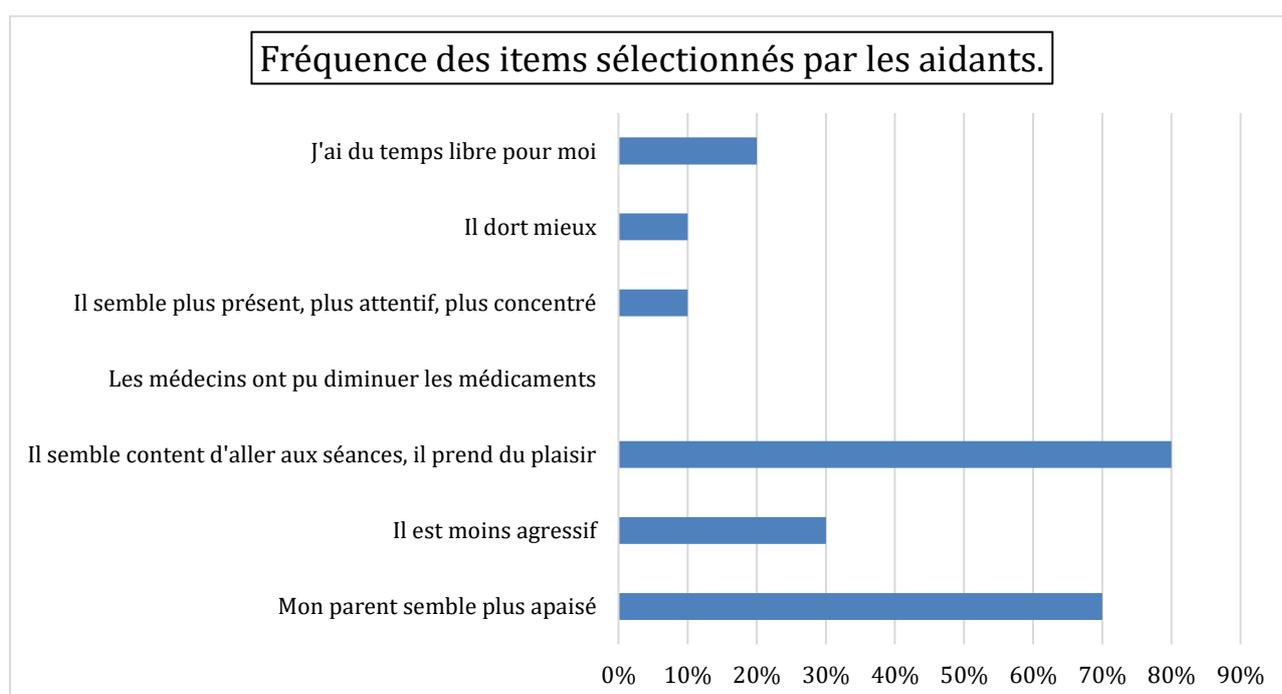


Tableau 5 : Diagramme représentant l'évaluation des bénéfices de la musicothérapie selon les aidants via le pourcentage d'aidants ayant sélectionné chaque item proposé.

On voit sur ce dernier tableau que l'item « les médecins ont pu diminuer les médicaments » n'a jamais été sélectionné. Peut-être parce que les aidants n'ont pas eu accès à cette information ou peut-être parce que la musicothérapie ne permet pas d'impacter la thérapeutique ? Il nous est impossible de conclure. En revanche, on

voit nettement que les items « il semble content d'aller aux séances, il prend du plaisir » et « mon parent semble plus apaisé » ont été largement sélectionnés.

Au vu de ces réponses, les aidants ont observé un effet bénéfique des séances de musicothérapie sur leur conjoint malade.

D'ailleurs 100 % des aidants participants à notre étude répondent « oui » à la dernière question du questionnaire « recommanderiez-vous ces séances à d'autres personnes dans votre situation ? ».

6.3 Discussion

Le questionnaire a permis de donner la parole aux aidants qui étaient souvent surpris de constater qu'il était conçu pour eux. Je les ai sentis parfois un peu déstabilisés de devoir donner leur ressenti ; ils ont l'habitude qu'on les questionne sur leur conjoint malade, mais pas sur leurs propres sentiments. L'aggravation de la pathologie engendre inéluctablement une évolution des réponses et du sentiment d'épuisement de l'aidant. Il ressort de mon analyse un sentiment de culpabilité des aidants, qui bien souvent, ne peuvent pas exprimer leur mal-être. Ils peuvent avoir le sentiment d'être jugés s'ils se plaignent de leur conjoint malade, d'où mon souhait à travers cette étude de leur permettre d'exprimer librement leurs sentiments sans aucun jugement. Je suis heureuse d'avoir pu donner la parole à des personnes en souffrance sans possibilité d'en parler.

L'autre intérêt de cette étude a été de faire connaître la musicothérapie, et plus largement l'art-thérapie. Les aidants sont en recherche d'amélioration de leur quotidien et de celui de leurs conjoints. Avec le déremboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer, ils expriment souvent le sentiment d'inaptitude à améliorer le bien-être de leurs proches. Ils m'ont posé beaucoup de questions sur la musicothérapie et ses bénéfices. Ils ont paru sensibles au fait qu'il existe d'autres techniques de soins, n'impliquant pas de médicaments.

Le questionnaire a également permis de discuter et de faire connaître les différentes associations locales existantes, comme France Alzheimer Savoie. Ces organismes sont indispensables par le soutien qu'ils apportent aux familles et aux aidants. Les faire connaître, c'est aider les aidants à sortir de l'isolement social auxquels beaucoup sont confrontés. En effet, la surveillance permanente du conjoint indispensable pour éviter tout accident est chronophage et nécessite l'aide d'auxiliaires de vie, bien que celles-ci ne soient pas formées à cette tâche. C'est pour cette raison qu'il existe des accueils de jour au sein de différentes structures qui prennent en charge les malades pour une durée limitée afin de décharger l'aidant. L'accueil prend en charge le malade pour une journée ou quelques heures et permet ainsi à l'aidant de prendre du temps pour lui et pour faire ce qu'il lui plaît. Malheureusement, ces structures disposant de peu de places, les listes d'attentes sont souvent très longues et le coût en est élevé.

Parler de ces associations et des activités qui y sont pratiquées m'a donné le sentiment de tendre la main à ces aidants, de leur faire comprendre qu'ils ne sont pas seuls. J'espère que cette expérience permettra à certains de sortir de l'isolement social dans lequel beaucoup se retrouvent enfermés malgré eux.

THÈSE SOUTENUE PAR : Louise MOREL

TITRE :

MUSICOTHERAPIE ET DEMENCES DE LA PERSONNE AGEE

CONCLUSION :

Aujourd'hui, il est difficile de dire si la musicothérapie est efficace ou non pour soigner les maladies neurodégénératives et notamment la maladie d'Alzheimer. Une multitude d'études ont été réalisées. La plupart de celles portant sur l'amélioration de la cognition n'a pas montré d'efficacité ou de supériorité de la musicothérapie par rapport à une autre technique de soin. Celles portant sur l'évaluation des SCPD et de la qualité de vie en général, ont montré une efficacité de la musicothérapie sur la diminution de l'anxiété. La musicothérapie est difficile à évaluer par la diversité des formes qu'elle prend : musicothérapie active, passive, en groupe ou en séance individuelle. Aussi, elle est utilisée bien souvent dans le cadre de maladies évolutives. L'évaluation de l'impact de la musicothérapie sur l'évolution de la pathologie est difficile à mettre en œuvre : cela nécessite un suivi à long terme et de nombreux biais et facteurs confondants peuvent apparaître.

La crise du coronavirus a été un frein majeur à la réalisation de cette étude. L'échantillon réuni de 21 participants est bien trop petit pour que des résultats soient interprétables et représentatifs d'une population. Un effectif plus large (60 participants par exemple) aurait déjà permis d'obtenir des résultats plus intéressants.

Néanmoins, cette étude a permis de donner la parole à des aidants de malades atteints de maladie d'Alzheimer et de faire connaître les associations de patients de la région. Elle a permis également de parler de la musicothérapie et des thérapeutiques alternatives.

La musicothérapie est un outil thérapeutique intéressant dépourvu d'effets indésirables. Elle permet de rétablir la communication et d'instaurer plus d'humanité dans la relation de soin entre le soignant et le soigné. Lorsque nous aurons une meilleure connaissance des processus neurobiologiques impliqués dans

la formation de la mémoire et du fonctionnement du cerveau, nous serons plus à même de comprendre l'action de la musique sur notre cerveau et son utilisation thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 25/08/06

LE DOYEN



Michel SEVE

Pr. Michel SEVE
Pr. Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

Dr. Catherine OHLY



LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

7 Bibliographie

1. Afect. Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le système nerveux central. Lavoisier; 2011. 947 p.
2. Jaffard R. La mémoire déclarative et le modèle de Squire. Rev Neuropsychol. 2011;Volume 3(2):83-93.
3. Lesburgères E, Bontempi B. Mécanismes de consolidation de la mémoire - Importance de l'étiquetage précoce des neurones du néocortex. médecine/sciences. 1 déc 2011;27(12):1048-50.
11. Association française des enseignants de chimie thérapeutique. Médicaments actifs sur le système nerveux central. Cachan; [Paris: Ed. Médicales Internationales ; [Lavoisier; 2011.
17. Nguyen S, Major K. Diabète et démence : les liaisons dangereuses ? : Rev Med Suisse 2014; Numéro 449 volume 10. 2090-2096
18. Bredesen D, Amos E, Canick J, Ackerley M, Raji C, Fiala M, et al. Reversal of cognitive decline in Alzheimer's disease. Aging. 12 juin 2016;8(6):1250-8.
19. Kivipelto M, Solomon A, Ahtiluoto S, Ngandu T, Lehtisalo J, Antikainen R, et al. The Finnish Geriatric Intervention Study to Prevent Cognitive Impairment and Disability (FINGER): Study design and progress. Alzheimers Dement. nov 2013;9(6):657-65.
22. Murman DL, Colenda CC. The Economic Impact of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease: Can Drugs Ease the Burden? PharmacoEconomics. 2005;23(3):227-42.
25. Bullock R, Touchon J, Bergman H, Gambina G, He Y, Rapatz G, et al. Rivastigmine and donepezil treatment in moderate to moderately-severe Alzheimer's disease over a 2-year period. Curr Med Res Opin. 1 août 2005;21(8):1317-27.

28. Tsien JZ, Huerta PT, Tonegawa S. The Essential Role of Hippocampal CA1 NMDA Receptor–Dependent Synaptic Plasticity in Spatial Memory. *Cell*. 27 déc 1996;87(7):1327-38.
29. Bromer C, Bartol TM, Bowden JB, Hubbard DD, Hanka DC, Gonzalez PV, et al. Long-term potentiation expands information content of hippocampal dentate gyrus synapses. *Proc Natl Acad Sci*. 6 mars 2018;115(10):E2410-8.
30. Kalpouzos G, Eustache F, Desgranges B. Substrats cérébraux du déclin de la mémoire épisodique : contrastes entre vieillissement normal et maladie d'Alzheimer. *Rev Neuropsychol*. 2010;Volume 2(2):114-23.
31. Groussard M, Mauger C, Platel H. Musical long-term memory throughout the progression of Alzheimer disease. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. mars 2013;11(1):99-109.
32. Jacobsen J-H, Stelzer J, Fritz TH, Chételat G, La Joie R, Turner R. Why musical memory can be preserved in advanced Alzheimer's disease. *Brain*. août 2015;138(8):2438-50.
33. Fraile E, Bernon D, Rouch I, Pongan E, Tillmann B, Lévêque Y. The effect of learning an individualized song on autobiographical memory recall in individuals with Alzheimer's disease: A pilot study. *J Clin Exp Neuropsychol*. 9 août 2019;41(7):760-8.
34. Sava A-A, Chainay H. Effets des émotions sur la mémoire dans la maladie d'Alzheimer et le vieillissement normal. *Rev Neuropsychol*. 2013;Volume 5(4):255-63.
37. Moussard A, Rochette F, Bigand E. La musique comme outil de stimulation cognitive. *L'Année Psychol*. sept 2012;112(03):499-542.
39. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased Cortical Representation of the Fingers of the Left Hand in String Players. *Science*. 13 oct 1995;270(5234):305-7.
40. Fukui H, Toyoshima K. Music facilitate the neurogenesis, regeneration and repair of neurons. *Med Hypotheses*. nov 2008;71(5):765-9.

41. Khalfa S, Bella SD, Roy M, Peretz I, Lupien SJ. Effects of Relaxing Music on Salivary Cortisol Level after Psychological Stress. *Ann N Y Acad Sci.* nov 2003;999(1):374-6.
42. Fukui H, Yamashita M. The effects of music and visual stress on testosterone and cortisol in men and women. *Neuro Endocrinol Lett.* août 2003;24(3-4):173-80.
43. Goupil L, Aucouturier J-J. Musical pleasure and musical emotions. *Proc Natl Acad Sci.* 26 févr 2019;116(9):3364-6.
44. Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci.* 25 sept 2001;98(20):11818-23.
45. Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat Neurosci.* févr 2011;14(2):257-62.
46. Salimpoor VN, van den Bosch I, Kovacevic N, McIntosh AR, Dagher A, Zatorre RJ. Interactions Between the Nucleus Accumbens and Auditory Cortices Predict Music Reward Value. *Science.* 12 avr 2013;340(6129):216-9.
47. Ferreri L, Mas-Herrero E, Zatorre RJ, Ripollés P, Gomez-Andres A, Alicart H, et al. Dopamine modulates the reward experiences elicited by music. *Proc Natl Acad Sci.* 26 févr 2019;116(9):3793-8.
48. Chowdhury R, Guitart-Masip M, Bunzeck N, Dolan RJ, Duzel E. Dopamine Modulates Episodic Memory Persistence in Old Age. *J Neurosci.* 10 oct 2012;32(41):14193-204.
49. Janata P. The Neural Architecture of Music-Evoked Autobiographical Memories. *Cereb Cortex.* nov 2009;19(11):2579-94.
50. Rauscher FH, Shaw GL, Ky CN. Music and spatial task performance. *Nature.* oct 1993;365(6447):611-611.

51. Van de Winckel A, Feys H, De Weerd W, Dom R. Cognitive and behavioural effects of music-based exercises in patients with dementia. *Clin Rehabil.* mai 2004;18(3):253-60.
52. Thompson RG, Moulin CJA, Hayre S, Jones RW. Music Enhances Category Fluency In Healthy Older Adults And Alzheimer's Disease Patients. *Exp Aging Res.* janv 2005;31(1):91-9.
53. Nagy K, Hill M, Kroustos KR, Sobota KF. Music Therapy: A Novel Student Pharmacy Outreach to Manage Symptoms of Alzheimer's Dementia. *Sr Care Pharm.* 1 oct 2019;34(9):600-3.
54. Cerejeira J, Lagarto L, Mukaetova-Ladinska EB. Behavioral and psychological symptoms of dementia. *Front Neurol.* 2012;3:73. Published 2012 May 7. doi:10.3389/fneur.2012.00073
55. Mukherjee A, Biswas A, Roy A, Biswas S, Gangopadhyay G, Das SK. Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia: Correlates and Impact on Caregiver Distress. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra.* 1 nov 2017;7(3):354-65.
56. Reisberg B, Borenstein J, Salob SP, Ferris SH, Franssen E, Georgotas A. Behavioral symptoms in Alzheimer's disease: phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry.* mai 1987;48 Suppl:9-15.
57. Devshi R, Shaw S, Elliott-King J, Hogervorst E, Hiremath A, Velayudhan L, et al. Prevalence of Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia in Individuals with Learning Disabilities. *Diagnostics.* 2 déc 2015;5(4):564-76.
58. Buller E, Martin PK, Stabler A, et al. The Roth Project - Music and Memory: A Community Agency Initiated Individualized Music Intervention for People with Dementia. *Kans J Med.* 2019;12(4):136-140. Published 2019 Nov 25.
59. Ford II JH, Dodds D, Hyland J, Potteiger M. Evaluating the Impact of Music & Memory's Personalized Music and Tablet Engagement Program in Wisconsin Assisted Living Communities: Pilot Study. *JMIR Aging.* 14 mars 2019;2(1):e11599.

60. Delphin-Combe F, Rouch I, Martin-Gaujard G, Relland S, Krolak-Salmon P. Effect of a non-pharmacological intervention, Voix d'Or®, on behavior disturbances in Alzheimer disease and associated disorders. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. sept 2013;11(3):323-30.
61. Svansdottir HB, Snaedal J. Music therapy in moderate and severe dementia of Alzheimer's type: a case-control study. *Int Psychogeriatr*. déc 2006;18(4):613-21.
62. Cooke ML, Moyle W, Shum DHK, Harrison SD, Murfield JE. A randomized controlled trial exploring the effect of music on agitated behaviours and anxiety in older people with dementia. *Aging Ment Health*. nov 2010;14(8):905-16.
63. Park J, Tolea MI, Sherman D, Rosenfeld A, Arcay V, Lopes Y, et al. Feasibility of Conducting Nonpharmacological Interventions to Manage Dementia Symptoms in Community-Dwelling Older Adults: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Am J Alzheimers Dis Dementias®*. 18 sept 2019;153331751987263.
64. Guetin S, Portet F, Picot M-C, Defez C, Pose C, Blayac J-P, et al. Intérêts de la musicothérapie sur l'anxiété, la dépression des patients atteints de la maladie d'Alzheimer et sur la charge ressentie par l'accompagnant principal (étude de faisabilité). *L'Encéphale*. févr 2009;35(1):57-65.
65. Baker FA, Bloska J, Braat S, Bukowska A, Clark I, Hsu MH, et al. HOMESIDE: home-based family caregiver-delivered music and reading interventions for people living with dementia: protocol of a randomised controlled trial. *BMJ Open*. nov 2019;9(11):e031332.
66. Seng BK, Luo N, Ng WY, Lim J, Chionh HL, Goh J. Validity and Reliability of the Zarit Burden Interview in Assessing Caregiving Burden. 2010;39(10):6.

8 Sitographie

4. Les mécanismes de la potentialisation à long terme [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <http://aces.ens-lyon.fr/biotic/neuro/plasticite/html/potentialisation.htm>
5. Troubles cognitifs du sujet âgé [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/troubles-cognitifs-du-sujet-age>
6. fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/fiche_1_troubles_cognitifs_et_trouble_neurocognitifs.pdf
7. [recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf) [Internet]. [cité 1 juin 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prsie_en_charge.pdf
8. La démence à corps de Lewy [Internet]. Fédération pour la Recherche sur le Cerveau (FRC). [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.frcneurodon.org/comprendre-le-cerveau/le-cerveau-malade-et-ses-maladies-neurologiques/la-demence-a-corps-de-lewy/>
9. Netgen. Démences frontotemporales : mise à jour [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2017/RMS-N-582/Demences-frontotemporales-mise-a-jour>

10. Netgen. Démence vasculaire : les grands effets des petites lésions [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2011/RMS-316/Demence-vasculaire-les-grands-effets-des-petites-lesions>

12. Les formes autosomiques dominantes de maladie d'Alzheimer [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant>

13. Mutation du gène PSEN1 [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/psen1>

14. Les formes précoces de la Maladie d'Alzheimer [Internet]. Fondation pour la Recherche Médicale. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.frm.org/recherches-maladies-neurologiques/maladie-d-alzheimer/alzheimer-formes-precoces>

15. Duplications du gène APP [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/duplication-app>

16. Mutations du gène PSEN2 [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.alzheimer-genetique.fr/professionnels-de-sante/fad-alzheimer-dominant/psen2>

20. Le nombre de personnes atteintes de démence devrait tripler au cours des 30 prochaines années [Internet]. [cité 11 juin 2020]. Disponible sur:

<https://www.who.int/fr/news-room/detail/07-12-2017-dementia-number-of-people-affected-to-triple-in-next-30-years>

21. Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i2454.pdf>
23. McShane R, Sastre AA, Minakaran N. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2006 [cité 29 mars 2020];(2). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003154.pub5/full>
24. Birks JS. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2006 [cité 29 mars 2020];(1). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005593/full>
26. presse_dp_travaux_alzheimer.pdf [Internet]. [cité 29 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/presse_dp_travaux_alzheimer.pdf
27. Laroche S. Les mécanismes de la mémoire. [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire>
35. Fédération Française de Musicothérapie | [Internet]. [cité 17 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.musicotherapie-federationfrancaise.com/#>
36. Ferrier C. Histoire de la musique occidentale de la Grèce antique au Baroque. : [Internet]. [cité 4 avril 2020]. Disponible sur : <http://www.claude->

ferrier.ch/articulos/Histoire%20de%20la%20musique%20occidentale%20de%20la%20Grece%20antique%20au%20Baroque.pdf

38. Altenmüller E, Schlaug G. Apollo's gift. In: Progress in Brain Research [Internet]. Elsevier; 2015 [cité 30 mars 2020]. p. 237-52. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0079612314000302>

9 Annexes

Annexe 1 :

Décrets, arrêtés, circulaires

TEXTES GÉNÉRAUX

MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale

NOR : SSAS1804466A

La ministre des solidarités et de la santé et le ministre de l'action et des comptes publics,

Vu le code de la santé publique ;

Vu le code de la sécurité sociale, notamment les articles L. 162-17, R. 163-3 et R. 163-7 ;

Vu les avis de la commission de la transparence en date des 6 juillet 2016, 19 octobre 2016 et 21 mars 2018 relatifs aux spécialités relevant du présent arrêté ;

Considérant qu'en application des articles R. 163-3 et R. 163-7 du code de la sécurité sociale, peuvent être radiés de la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du même code les médicaments dont le service médical rendu est insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ;

Considérant que dans ces avis susvisés communiqués aux entreprises en application de l'article R. 163-16 du code de la sécurité sociale et consultables sur le site de la Haute Autorité de santé, la commission de la transparence a estimé que les médicaments relevant du présent arrêté présentaient un service médical rendu insuffisant pour un maintien sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux ;

Considérant que les ministres compétents ont décidé d'adopter ces avis et de radier en conséquence les spécialités pharmaceutiques concernées de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux compte tenu de l'insuffisance du service médical qu'elles rendent,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. – Les spécialités pharmaceutiques mentionnées en annexe sont radiées à compter du 1^{er} août 2018 de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux prévue au premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale.

Art. 2. – Le directeur général de la santé et la directrice de la sécurité sociale sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté qui sera publié ainsi que son annexe au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 29 mai 2018.

*La ministre des solidarités
et de la santé,*

Pour la ministre et par délégation :

*La sous-directrice de la politique
des produits de santé et de la qualité
des pratiques et des soins,
C. PERRUCHON*

*Le ministre de l'action
et des comptes publics,*

Pour le ministre et par délégation :

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
T. WANECQ*

*Le sous-directeur
du financement
du système de soins,
T. WANECQ*

ANNEXE

242 radiations

Les spécialités pharmaceutiques suivantes sont radiées de la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux à compter du 1^{er} août 2018.

Code CIP	Présentation
34009 373 064 4 7	ARICEPT 10 mg (chlorhydrate de donépézil), comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires EISAI SAS)
34009 344 495 0 5	ARICEPT 10 mg (chlorhydrate de donepezil), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires EISAI SAS)
34009 490 259 6 1	ARICEPT 10 mg (chlorhydrate de donépézil), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires BB FARMA)
34009 490 202 4 9	ARICEPT 10 mg (chlorhydrate de donépézil), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires AMBAPHARM)
34009 373 060 9 6	ARICEPT 5 mg (chlorhydrate de donépézil), comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires EISAI SAS)
34009 344 490 9 3	ARICEPT 5 mg (chlorhydrate de donepezil), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires EISAI SAS)
34009 490 257 3 2	ARICEPT 5 mg (chlorhydrate de donépézil), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires BB FARMA)
34009 220 919 3 8	DONEPEZIL ACTAVIS 10 mg, comprimés orodispersibles sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 220 918 7 7	DONEPEZIL ACTAVIS 10 mg, comprimés orodispersibles sous plaquettes thermoformées (PVC/PCTFE/Aluminium) (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 219 633 2 8	DONEPEZIL ACTAVIS 10 mg, comprimés pelliculés en flacon (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 219 630 3 8	DONEPEZIL ACTAVIS 10 mg, comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 220 924 7 8	DONEPEZIL ACTAVIS 5 mg, comprimés orodispersibles sous plaquettes thermoformées (Aluminium/Aluminium) (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 220 921 8 8	DONEPEZIL ACTAVIS 5 mg, comprimés orodispersibles sous plaquettes thermoformées (PVC/PCTFE/Aluminium) (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 219 626 6 6	DONEPEZIL ACTAVIS 5 mg, comprimés pelliculés en flacon (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 219 620 8 6	DONEPEZIL ACTAVIS 5 mg, comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformées (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 499 393 7 4	DONEPEZIL ALTER 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ALTER)
34009 266 749 3 9	DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 10 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 389 994 6 4	DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 266 744 1 0	DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 5 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 389 986 3 4	DONEPEZIL ARROW GENERIQUES 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 216 599 8 6	DONEPEZIL BIOGARAN 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires BIOGARAN)
34009 300 413 3 8	DONEPEZIL BIOGARAN 10 mg, comprimés pelliculés en flacon (B/28) (laboratoires BIOGARAN)
34009 216 596 9 6	DONEPEZIL BIOGARAN 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires BIOGARAN)
34009 582 712 9 8	DONEPEZIL BLUEFISH 10 mg, comprimés pelliculés (B/119) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 582 713 5 9	DONEPEZIL BLUEFISH 10 mg, comprimés pelliculés (B/120) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 223 624 4 1	DONEPEZIL BLUEFISH 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 582 710 6 9	DONEPEZIL BLUEFISH 10 mg, comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 582 711 2 0	DONEPEZIL BLUEFISH 10 mg, comprimés pelliculés (B/98) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 582 714 1 0	DONEPEZIL BLUEFISH 10 mg, comprimés pelliculés en flacon (B/100) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 582 707 5 8	DONEPEZIL BLUEFISH 5 mg, comprimés pelliculés (B/119) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 582 708 1 9	DONEPEZIL BLUEFISH 5 mg, comprimés pelliculés (B/120) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 223 622 1 2	DONEPEZIL BLUEFISH 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 582 706 9 7	DONEPEZIL BLUEFISH 5 mg, comprimés pelliculés (B/98) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)

Code CIP	Présentation
34009 582 709 8 7	DONEPEZIL BLUEFISH 5 mg, comprimés pelliculés en flacon (B/100) (laboratoires BLUEFISH PHARMACEUTICALS AB)
34009 266 070 0 5	DONEPEZIL CRISTERS 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires CRISTERS)
34009 266 063 4 3	DONEPEZIL CRISTERS 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires CRISTERS)
34009 493 624 7 9	DONEPEZIL EG 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 493 616 4 9	DONEPEZIL EG 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 219 645 0 9	DONEPEZIL EVOLUGEN 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires EVOLUPHARM)
34009 219 639 0 8	DONEPEZIL EVOLUGEN 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires EVOLUPHARM)
34009 266 262 7 3	DONEPEZIL INTAS 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ACCORD HEALTHCARE LIMITED)
34009 266 259 6 2	DONEPEZIL INTAS 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ACCORD HEALTHCARE LIMITED)
34009 218 196 8 7	DONEPEZIL KRKA 10 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 217 092 4 7	DONEPEZIL KRKA 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 218 189 1 8	DONEPEZIL KRKA 5 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 217 087 0 7	DONEPEZIL KRKA 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 493 501 2 4	DONEPEZIL MYLAN 10 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 389 323 4 8	DONEPEZIL MYLAN 10 mg, comprimés pelliculés, contenant un semainier (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 493 486 3 3	DONEPEZIL MYLAN 5 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 389 305 6 6	DONEPEZIL MYLAN 5 mg, comprimés pelliculés, contenant un semainier (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 218 250 2 2	DONEPEZIL PFIZER 10 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires PFIZER)
34009 218 251 9 0	DONEPEZIL PFIZER 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires PFIZER)
34009 218 246 5 0	DONEPEZIL PFIZER 5 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires PFIZER)
34009 218 248 8 9	DONEPEZIL PFIZER 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires PFIZER)
34009 387 061 2 3	DONEPEZIL RANBAXY 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES)
34009 387 051 7 1	DONEPEZIL RANBAXY 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES)
34009 220 432 7 2	DONEPEZIL SANDOZ 10 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 389 021 8 1	DONEPEZIL SANDOZ 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 220 423 8 1	DONEPEZIL SANDOZ 5 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 389 016 4 1	DONEPEZIL SANDOZ 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 381 861 7 8	DONEPEZIL TEVA 10 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 381 440 1 7	DONEPEZIL TEVA 5 mg, comprimés orodispersibles (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 389 991 7 4	DONEPEZIL TEVA SANTE 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 389 978 0 4	DONEPEZIL TEVA SANTE 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 419 905 6 4	DONEPEZIL ZENTIVA 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 419 899 6 4	DONEPEZIL ZENTIVA 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 398 576 9 5	DONEPEZIL ZYDUS 10 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 398 561 1 7	DONEPEZIL ZYDUS 5 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 359 553 1 9	EBIXA 10 mg (chlorhydrate de mémantine), comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires LUNDBECK SAS)
34009 495 000 2 4	EBIXA 10 mg (mémantine), comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires BB FARMA)
34009 387 403 0 1	EBIXA 20 mg (chlorhydrate de mémantine), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires LUNDBECK SAS)

Code CIP	Présentation
34009 495 000 3 1	EBIXA 20 mg (mémantine), comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires BB FARMA)
34009 359 556 0 9	EBIXA 5 mg/pression (chlorhydrate de mémantine), solution buvable, 50 ml en flacon (laboratoires LUNDBECK SAS)
34009 495 093 9 3	EXELON 1,5 mg (rivastigmine), gélules (B/28) (laboratoires BB FARMA)
34009 495 094 5 4	EXELON 1,5 mg (rivastigmine), gélules (B/56) (laboratoires BB FARMA)
34009 347 469 0 1	EXELON 1,5 mg (rivastigmine), gélules (B/56) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS)
34009 363 489 2 9	EXELON 2 mg/ml (rivastigmine), solution buvable, 50 ml en flacon (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS)
34009 495 091 6 4	EXELON 3 mg (rivastigmine), gélules (B/28) (laboratoires BB FARMA)
34009 495 092 2 5	EXELON 3 mg (rivastigmine), gélules (B/56) (laboratoires BB FARMA)
34009 347 472 1 2	EXELON 3 mg (rivastigmine), gélules (B/56) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS)
34009 347 585 0 8	EXELON 4,5 mg (rivastigmine), gélules (B/56) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS)
34009 381 947 9 1	EXELON 4,6 mg/24 h (rivastigmine), dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS)
34009 347 589 6 6	EXELON 6 mg (rivastigmine), gélules (B/56) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS)
34009 381 949 1 3	EXELON 9,5 mg/24 h (rivastigmine), dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires NOVARTIS PHARMA SAS)
34009 220 118 0 6	GALANTAMINE ARROW LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 220 101 0 6	GALANTAMINE ARROW LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 220 128 6 5	GALANTAMINE ARROW LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 220 111 6 5	GALANTAMINE BIOGARAN LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires BIOGARAN)
34009 279 216 9 8	GALANTAMINE BIOGARAN LP 16 mg, gélules à libération prolongée en flacon (B/30) (laboratoires BIOGARAN)
34009 220 099 6 4	GALANTAMINE BIOGARAN LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires BIOGARAN)
34009 220 139 8 5	GALANTAMINE BIOGARAN LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires BIOGARAN)
34009 220 103 3 5	GALANTAMINE CRISTERS LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires CRISTERS)
34009 220 125 7 5	GALANTAMINE CRISTERS LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires CRISTERS)
34009 220 114 5 5	GALANTAMINE CRISTERS LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires CRISTERS)
34009 274 890 3 7	GALANTAMINE EG LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 274 895 5 6	GALANTAMINE EG LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 274 884 3 6	GALANTAMINE EG LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 418 711 3 9	GALANTAMINE KRKA LP 16 mg, gélules à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 716 5 8	GALANTAMINE KRKA LP 16 mg, gélules à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 724 8 8	GALANTAMINE KRKA LP 24 mg, gélules à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 720 2 0	GALANTAMINE KRKA LP 24 mg, gélules à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 707 6 7	GALANTAMINE KRKA LP 8 mg, gélules à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 702 4 8	GALANTAMINE KRKA LP 8 mg, gélules à libération prolongée sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 221 103 7 0	GALANTAMINE MYLAN LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 221 118 4 1	GALANTAMINE MYLAN LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 221 094 8 0	GALANTAMINE MYLAN LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 418 663 9 5	GALANTAMINE SANDOZ LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires SANDOZ)

Code CIP	Présentation
34009 418 667 4 6	GALANTAMINE SANDOZ LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 418 643 8 4	GALANTAMINE SANDOZ LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 222 121 9 7	GALANTAMINE TEVA LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 222 122 5 8	GALANTAMINE TEVA LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 222 120 2 9	GALANTAMINE TEVA LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 274 938 6 7	GALANTAMINE TEVA SANTE LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 274 946 9 7	GALANTAMINE TEVA SANTE LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 274 928 0 8	GALANTAMINE TEVA SANTE LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 219 715 9 0	GALANTAMINE ZENTIVA LAB LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 219 713 6 1	GALANTAMINE ZENTIVA LAB LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 219 718 8 0	GALANTAMINE ZENTIVA LAB LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 220 116 8 4	GALANTAMINE ZYDUS LP 16 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 220 106 2 5	GALANTAMINE ZYDUS LP 24 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 220 135 2 7	GALANTAMINE ZYDUS LP 8 mg, gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 418 689 8 6	GALEMA (galantamine) LP 16 mg, gélules à libération prolongée Gé_ sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 685 2 8	GALEMA (galantamine) LP 16 mg, gélules à libération prolongée Gé_ sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 694 1 9	GALEMA (galantamine) LP 24 mg, gélules à libération prolongée Gé_ sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 698 7 7	GALEMA (galantamine) LP 24 mg, gélules à libération prolongée Gé_ sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 675 7 6	GALEMA (galantamine) LP 8 mg, gélules à libération prolongée Gé_ sous plaquettes thermoformées (OPA/Aluminium/PVC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 418 680 0 9	GALEMA (galantamine) LP 8 mg, gélules à libération prolongée Gé_ sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium) (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 269 073 0 3	MEMANTINE ALMUS 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires ALMUS FRANCE)
34009 269 074 7 1	MEMANTINE ALMUS 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ALMUS FRANCE)
34009 275 942 7 4	MEMANTINE ARROW 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 275 943 3 5	MEMANTINE ARROW 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 276 490 2 8	MEMANTINE ARROW LAB 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 276 495 4 7	MEMANTINE ARROW LAB 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 268 811 8 4	MEMANTINE BIOGARAN 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires BIOGARAN)
34009 300 785 5 6	MEMANTINE BIOGARAN 10 mg, comprimés pelliculés sécables en flacon (B/56) (laboratoires BIOGARAN)
34009 268 812 4 5	MEMANTINE BIOGARAN 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires BIOGARAN)
34009 300 375 1 5	MEMANTINE BIOGARAN 20 mg, comprimés pelliculés en flacon (B/28) (laboratoires BIOGARAN)
34009 275 048 4 6	MEMANTINE CRISTERS 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires CRISTERS)
34009 275 062 7 7	MEMANTINE CRISTERS 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires CRISTERS)
34009 276 752 7 0	MEMANTINE EG 10 mg, comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 276 753 3 1	MEMANTINE EG 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 276 416 7 1	MEMANTINE EVOLUGEN 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires EVOLUPHARM)
34009 276 421 0 4	MEMANTINE EVOLUGEN 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires EVOLUPHARM)

Code CIP	Présentation
34009 269 233 8 9	MEMANTINE HCS 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires HCS BVBA)
34009 269 236 7 9	MEMANTINE HCS 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires HCS BVBA)
34009 274 269 7 1	MEMANTINE LEK 10 mg, comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires SANDOZ)
34009 274 270 5 3	MEMANTINE LEK 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 274 472 7 3	MEMANTINE MYLAN 10 mg, comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 274 475 6 3	MEMANTINE MYLAN 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 276 408 4 1	MEMANTINE RANBAXY 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES)
34009 276 412 1 3	MEMANTINE RANBAXY 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires RANBAXY PHARMACIE GENERIQUES)
34009 275 797 7 6	MEMANTINE SANDOZ 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires SANDOZ)
34009 275 802 0 8	MEMANTINE SANDOZ 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 269 068 7 0	MEMANTINE TEVA SANTE 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 269 069 3 1	MEMANTINE TEVA SANTE 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 276 486 5 6	MEMANTINE ZENTIVA 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 276 485 9 5	MEMANTINE ZENTIVA 20 mg, comprimés pelliculés sécables (B/28) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 276 462 9 4	MEMANTINE ZYDUS FRANCE 10 mg, comprimés pelliculés sécables (B/56) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 276 463 5 5	MEMANTINE ZYDUS FRANCE 20 mg, comprimés pelliculés (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 224 762 1 6	NIMVASTID 1,5 mg (rivastigmine), comprimés orodispersibles Gé_ (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 764 4 5	NIMVASTID 1,5 mg (rivastigmine), comprimés orodispersibles Gé_ (B/56) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 744 3 4	NIMVASTID 1,5 mg (rivastigmine), gélules Gé_ (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 747 2 4	NIMVASTID 1,5 mg (rivastigmine), gélules Gé_ (B/56) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 766 7 4	NIMVASTID 3 mg (rivastigmine), comprimés orodispersibles Gé_ (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 769 6 4	NIMVASTID 3 mg (rivastigmine), comprimés orodispersibles Gé_ (B/56) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 749 5 3	NIMVASTID 3 mg (rivastigmine), gélules Gé_ (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 752 6 4	NIMVASTID 3 mg (rivastigmine), gélules Gé_ (B/56) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 771 0 7	NIMVASTID 4,5 mg (rivastigmine), comprimés orodispersibles Gé_ (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 773 3 6	NIMVASTID 4,5 mg (rivastigmine), comprimés orodispersibles Gé_ (B/56) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 754 9 3	NIMVASTID 4,5 mg (rivastigmine), gélules Gé_ (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 756 1 5	NIMVASTID 4,5 mg (rivastigmine), gélules Gé_ (B/56) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 776 2 6	NIMVASTID 6 mg (rivastigmine), comprimés orodispersibles Gé_ (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 778 5 5	NIMVASTID 6 mg (rivastigmine), comprimés orodispersibles Gé_ (B/56) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 758 4 4	NIMVASTID 6 mg (rivastigmine), gélules Gé_ (B/28) (laboratoires KRKA D.D)
34009 224 760 9 4	NIMVASTID 6 mg (rivastigmine), gélules Gé_ (B/56) (laboratoires KRKA D.D)
34009 355 369 1 4	REMINYL 12 mg (galantamine), comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 357 017 5 6	REMINYL 4 mg (galantamine), comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 355 372 2 5	REMINYL 4 mg/ml (galantamine), solution buvable, 100 ml en flacon + seringue pour administration orale (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 355 368 5 3	REMINYL 8 mg (galantamine), comprimés pelliculés (B/56) (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 367 595 1 0	REMINYL LP 16 mg (galantamine), gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 367 596 8 8	REMINYL LP 24 mg (galantamine), gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires JANSSEN-CILAG)

Code CIP	Présentation
34009 367 593 9 8	REMINYL LP 8 mg (galantamine), gélules à libération prolongée (B/28) (laboratoires JANSSEN-CILAG)
34009 221 895 0 5	RIVASTIGMINE ACTAVIS 1,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 221 896 7 3	RIVASTIGMINE ACTAVIS 1,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 221 897 3 4	RIVASTIGMINE ACTAVIS 3 mg, gélules (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 221 899 6 3	RIVASTIGMINE ACTAVIS 3 mg, gélules (B/56) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 221 900 4 4	RIVASTIGMINE ACTAVIS 4,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 221 901 0 5	RIVASTIGMINE ACTAVIS 4,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 221 902 7 3	RIVASTIGMINE ACTAVIS 6 mg, gélules (B/28) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 221 903 3 4	RIVASTIGMINE ACTAVIS 6 mg, gélules (B/56) (laboratoires ACTAVIS FRANCE)
34009 268 474 1 8	RIVASTIGMINE ARROW 1,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 268 488 2 8	RIVASTIGMINE ARROW 3 mg, gélules (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 268 502 5 8	RIVASTIGMINE ARROW 4,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 268 512 0 0	RIVASTIGMINE ARROW 6 mg, gélules (B/28) (laboratoires ARROW GENERIQUES)
34009 219 444 5 7	RIVASTIGMINE BIOGARAN 1,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires BIOGARAN)
34009 219 447 4 7	RIVASTIGMINE BIOGARAN 3 mg, gélules (B/56) (laboratoires BIOGARAN)
34009 219 450 5 8	RIVASTIGMINE BIOGARAN 4,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires BIOGARAN)
34009 280 021 3 6	RIVASTIGMINE BIOGARAN 4,6 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires BIOGARAN)
34009 219 454 0 9	RIVASTIGMINE BIOGARAN 6 mg, gélules (B/56) (laboratoires BIOGARAN)
34009 280 024 2 6	RIVASTIGMINE BIOGARAN 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires BIOGARAN)
34009 397 869 2 6	RIVASTIGMINE EG 1,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 397 872 3 7	RIVASTIGMINE EG 1,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 397 887 0 8	RIVASTIGMINE EG 3 mg, gélules (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 397 890 1 9	RIVASTIGMINE EG 3 mg, gélules (B/56) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 397 901 3 8	RIVASTIGMINE EG 4,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 397 905 9 6	RIVASTIGMINE EG 4,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 269 664 9 2	RIVASTIGMINE EG 4,6 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 397 912 5 8	RIVASTIGMINE EG 6 mg, gélules (B/28) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 397 915 4 8	RIVASTIGMINE EG 6 mg, gélules (B/56) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 269 667 8 2	RIVASTIGMINE EG 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires EG LABO LABORATOIRES EUROGENERIC)
34009 491 945 0 6	RIVASTIGMINE MYLAN 1,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 491 947 3 5	RIVASTIGMINE MYLAN 1,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 491 963 9 5	RIVASTIGMINE MYLAN 3 mg, gélules (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 491 965 1 7	RIVASTIGMINE MYLAN 3 mg, gélules (B/56) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 491 978 6 6	RIVASTIGMINE MYLAN 4,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 491 980 0 9	RIVASTIGMINE MYLAN 4,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 491 989 8 6	RIVASTIGMINE MYLAN 6 mg, gélules (B/28) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 491 991 2 9	RIVASTIGMINE MYLAN 6 mg, gélules (B/56) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 276 947 2 1	RIVASTIGMINE MYLAN PHARMA 4,6 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires MYLAN SAS)

Code CIP	Présentation
34009 276 949 5 0	RIVASTIGMINE MYLAN PHARMA 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires MYLAN SAS)
34009 347 176 3 5	RIVASTIGMINE SANDOZ 1,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 347 178 6 4	RIVASTIGMINE SANDOZ 1,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires SANDOZ)
34009 347 179 2 5	RIVASTIGMINE SANDOZ 3 mg, gélules (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 347 181 7 5	RIVASTIGMINE SANDOZ 3 mg, gélules (B/56) (laboratoires SANDOZ)
34009 347 182 3 6	RIVASTIGMINE SANDOZ 4,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 347 184 6 5	RIVASTIGMINE SANDOZ 4,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires SANDOZ)
34009 278 190 6 3	RIVASTIGMINE SANDOZ 4,6 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires SANDOZ)
34009 347 185 2 6	RIVASTIGMINE SANDOZ 6 mg, gélules (B/28) (laboratoires SANDOZ)
34009 347 186 9 4	RIVASTIGMINE SANDOZ 6 mg, gélules (B/56) (laboratoires SANDOZ)
34009 278 192 9 2	RIVASTIGMINE SANDOZ 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires SANDOZ)
34009 269 670 9 3	RIVASTIGMINE TEVA 4,6 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 269 673 8 3	RIVASTIGMINE TEVA 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires TEVA SANTE)
34009 276 940 8 0	RIVASTIGMINE ZENTIVA 4,6 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 276 944 3 1	RIVASTIGMINE ZENTIVA 9,5 mg/24 h, dispositif transdermique en sachet (B/30) (laboratoires SANOFI AVENTIS FRANCE)
34009 381 837 9 5	RIVASTIGMINE ZYDUS 1,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 381 839 1 7	RIVASTIGMINE ZYDUS 1,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 382 111 1 5	RIVASTIGMINE ZYDUS 3 mg, gélules (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 382 119 2 4	RIVASTIGMINE ZYDUS 3 mg, gélules (B/56) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 382 357 0 8	RIVASTIGMINE ZYDUS 4,5 mg, gélules (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 382 380 2 0	RIVASTIGMINE ZYDUS 4,5 mg, gélules (B/56) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 382 510 3 6	RIVASTIGMINE ZYDUS 6 mg, gélules (B/28) (laboratoires ZYDUS FRANCE)
34009 382 520 9 5	RIVASTIGMINE ZYDUS 6 mg, gélules (B/56) (laboratoires ZYDUS FRANCE)

Annexe 2 :

Questionnaire

Sexe du parent : Femme / Homme

Age du parent :

Stade de la maladie : léger / modéré / sévère

Voici une liste d'énoncés qui reflètent comment les gens se sentent parfois quand ils prennent soin d'autres personnes. Pour chaque énoncé, indiquez à quelle fréquence il vous arrive de vous sentir ainsi : jamais, rarement, quelque fois, assez souvent, presque toujours. Il n'y a pas de bonne ou mauvaise réponse.

Cotation :

0 = jamais 1 = rarement 2 = quelque fois 3 = assez souvent 4 = presque toujours

A quelle fréquence vous arrive-t-il de.....

Sentir que votre parent vous demande plus d'aide qu'il n'en a besoin ?	0 1 2 3 4
Sentir que le temps consacré à votre parent ne vous en laisse pas assez pour vous ?	0 1 2 3 4
Vous sentir tiraillé entre les soins à votre parent et vos autres responsabilités (familiales ou de travail) ?	0 1 2 3 4
Vous sentir embarrassé par le comportement de votre parent ?	0 1 2 3 4
Vous sentir en colère quand vous êtes en présence de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent nuit à vos relations avec d'autres membres de la famille ou des amis ?	0 1 2 3 4
Avoir peur de ce que l'avenir réserve à votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent est dépendant de vous ?	0 1 2 3 4
Vous sentir tendu en présence de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre santé s'est détériorée à cause de votre implication auprès de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous n'avez pas autant d'intimité que vous aimeriez à cause de votre parent ?	0 1 2 3 4

Sentir que votre vie sociale s'est détériorée du fait que vous prenez soin de votre parent ?	0 1 2 3 4
Vous sentir mal à l'aise de recevoir des amis à cause de votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que votre parent semble s'attendre à ce que vous preniez soin de lui comme si vous étiez la seule personne sur qui il puisse compter ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous n'avez pas assez d'argent pour prendre soin de votre parent encore longtemps compte tenu de vos autres dépenses ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous ne serez plus capable de prendre soin de votre parent encore bien longtemps ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous avez perdu le contrôle de votre vie depuis la maladie de votre parent ?	0 1 2 3 4
Souhaiter pouvoir laisser le soin de votre parent à quelqu'un d'autre ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous ne savez pas trop quoi faire pour votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous devriez en faire plus pour votre parent ?	0 1 2 3 4
Sentir que vous pourriez donner de meilleurs soins à votre parent ?	0 1 2 3 4
En fin de compte, à quelle fréquence vous arrive-t-il de sentir que les soins à votre parent sont une charge, un fardeau ?	0 1 2 3 4

Si votre conjoint participe à des séances de musicothérapie, merci de remplir les questions ci-dessous.

Est-ce que votre parent a joué d'un instrument ou chanté dans sa vie ? OUI / NON

Depuis combien de temps assiste-il aux séances ?

A quelle fréquence :

- Une fois ou plus par semaine
- Une à deux fois par mois
- Moins d'une fois par mois

Est-ce qu'il écoute de la musique à la maison ? OUI / NON

Qui vous a recommandé les séances de musicothérapie :

- un proche
- votre médecin
- autre :

Selon vous quel(s) bénéfice(s) apportent les séances de musicothérapie ?

- Mon parent semble plus apaisé
- Il est moins agressif
- il semble content d'aller aux séances, il prend du plaisir
- les médecins ont pu diminuer les médicaments
- il semble plus présent, plus attentif, plus concentré
- il dort mieux
- J'ai du temps libre pour moi
- autre :

Recommanderiez-vous ces séances à d'autres personnes dans votre situation ? OUI / NON

Je vous remercie d'avoir pris le temps de répondre à mon questionnaire.
Louise Pharmacien adjoint à la Pharmacie du Pradian BASSENS