



**HAL**  
open science

# Maladie d'Alzheimer : place de l'aidant et prise en charge non médicamenteuse des troubles de la mémoire

Sofia Mansour

► **To cite this version:**

Sofia Mansour. Maladie d'Alzheimer : place de l'aidant et prise en charge non médicamenteuse des troubles de la mémoire. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03274495

**HAL Id: dumas-03274495**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03274495>**

Submitted on 30 Jun 2021

**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](mailto:bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr)

Année : 2021

**MALADIE D'ALZHEIMER : PLACE DE L'AIDANT ET PRISE EN CHARGE  
NON MÉDICAMENTEUSE DES TROUBLES DE LA MÉMOIRE**

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

Sofia MANSOUR

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE  
GRENOBLE

Le : 14/06/2021

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Docteur Marie JOYEUX-FAURE, Pharmacien, Maître de Conférences des Universités, UFR  
de Pharmacie de Grenoble - UGA

Membres :

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

Docteur Régine LE ROY, Pharmacien titulaire officinal, Grenoble

Docteur Anne-Sophie JOB, Praticien libéral, Neurologue, Saint-Martin-d'Hères

*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.*

Doyen de la Faculté - **Pr. Michel SEVE**

Vice - Doyen et Directrice des Etudes - **Mme Christine DEMEILLIERS**

Vice – Doyen Recherche - **Pr. Walid RACHIDI**

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE	TELEPHONE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 73	oui
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 54 96	oui
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 04 10 10 04 76 04 10 02	
CDD	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 56 52 00 92	
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055	04 76 63 58 20 06 75 55 35 01	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheMAS	04 76 76 54 97	oui
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042	04 76 63 71 08	
MAST	BELLET	BEATRICE	-		
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 12	
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 11 06 17 35 77 65	
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823		
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	04 38 78 56 01 04 76 63 74 73 06 37 51 20 74	
MCF	BRIANCON- MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	04 76 63 74 75	
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	04 57 42 87 41	oui
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309	06 32 39 37 65	oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN			
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 63 74 72 06 88 16 54 43	
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	04 76 76 54 97 (CHU) 04 76 54 94 66 (IAB)	
AHU	CHEVALIER	SIMON	TIMC IMAG		
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 01	
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 99	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 39	oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	06 74 88 07 26	
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 17	
MCF Emérite	DELETRAZ- DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	06 80 23 45 34	

MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 63 71 38	oui
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	04 76 76 72 01	oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	06 15 11 79 97	
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 85 19	oui
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042		oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	04 76 76 71 66	oui
PRCE	FITE	ANDREE	-	06 33 79 01 95	
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	04 76 76 54 90	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE- ALEXIS	-	04 76 63 53 19	
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	04 76 76 56 04	oui
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 01	oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 74 58 06 33 12 90 73	
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042	04 76 63 75 63 06 33 48 97 10	oui
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-	06 62 11 37 04	
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 05	
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 97	
CDD	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 76 78 86	
MCF	HININGER- FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	06 30 36 62 56 04 76 63 57 36	oui
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 76 04 10 10	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	04 76 63 75 18	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 75 17	oui
AHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039		
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	04 76 63 74 39	oui
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	04 56 52 00 95	oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-		
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553		
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042		
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	04 76 51 44 90	oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	04 76 76 54 87	
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	04 76 63 54 41	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 21	Oui

MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 97	
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	07 86 11 77 53 / 04 76 63 53 13	Oui
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 95	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 53 04	Oui
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS	04 76 76 79 54	
PU	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA	04 38 78 50 11	Oui
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	06 85 92 00 79	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	06 71 11 49 20	Oui
PAST	RIEU	ISABELLE	-	-	
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	04 76 63 71 31	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055	04 76 63 71 72	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52.94	
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 85 64	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	04 57 42 86 60	
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS	04 76 63 52 94	
MCF	WARTHER	DAVID	DPM	04 76 63 53 00	
Professeur Emérite	WOUESSIDDJEWE	DENIS	-	-	oui

**AHU** : Assistant Hospitalo-Universitaire

**ATER** : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

**BCI** : Biologie du Cancer et de l'Infection

**CHU** : Centre Hospitalier Universitaire

**CIB** : Centre d'Innovation en Biologie

**CRI** : Centre de Recherche INSERM

**CNRS** : Centre National de Recherche Scientifique

**DCE** : Doctorants Contractuels Enseignement

**DPM** : Département de Pharmacochimie Moléculaire

**HP2** : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

**IAB** : Institute for Advanced Biosciences

**IBS** : Institut de Biologie Structurale

**LAPM** : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

**LBFA** : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

**LCBM** : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

**LCIB** : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

**LECA** : Laboratoire d'Ecologie Alpine

**LPSS** : Laboratoire Parcours Santé Systémique

**LR** : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

**MAST** : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

**MCF** : Maître de Conférences des Universités

**MCU-PH** : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

**PAST** : Professeur Associé à Temps Partiel

**PRAG** : Professeur Agrégé

**PRCE** : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

**PU** : Professeur des Universités

**PU-PH** : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

**SyMMES** : Systèmes Moléculaires et nano Matériaux pour l'Energie et la Santé

**TIMC-IMAG** : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

**UMR**: Unité Mixte de Recherche

**UVHCI**: Unit of Virus Host Cell Interaction

## Remerciements

Je tiens à remercier tout particulièrement ma directrice de thèse, Madame Catherine Gilly, pour ses précieux conseils et son soutien. Merci pour votre bienveillance et votre patience.

Je remercie également les membres du jury d'avoir accepté d'être présents le jour de ma soutenance.

Je remercie mes collègues de la Pharmacie des Alpins et de la Pharmacie de la Fontaine pour leur présence tout au long de mon cursus et de la rédaction de ce travail.

A ma maman, merci tout simplement. Sans toi je n'aurais rien pu faire. Tu m'as poussé et donné du courage pour arriver jusqu'au bout, et tu continues chaque jour.

Merci papa pour ta confiance sans faille et tes encouragements.

Merci Lilou pour tes talents graphiques et informatiques.

Je remercie mes amies, qui se reconnaîtront, pour leur soutien inconditionnel.

Aux nouvelles rencontres, sources inestimables de motivation et d'encouragements.

Une pensée à Baba Rachid qui m'a transmis le gène de la pharmacie. J'espère que tu es fier de moi.

*“Sans mémoire, tout est nouveau”*

-Maurice Roch-

## Table des matières

Remerciements .....	5
Liste des abréviations .....	10
Liste des annexes.....	12
Liste des définitions .....	13
Liste des figures .....	16
Liste des tableaux .....	18
Introduction .....	19
1. La mémoire et les troubles mnésiques.....	21
1.1. Qu'est-ce que la mémoire ? .....	21
1.2. Les différents types de mémoire.....	21
1.3. Les localisations anatomiques de la mémorisation.....	23
1.4. Le fonctionnement de la mémoire .....	25
1.4.1. Les étapes de la mémorisation .....	25
1.4.2. Les facteurs influençant la mémoire .....	26
1.4.3. Le fonctionnement moléculaire et cellulaire de la mémoire.....	26
1.5. Les différents troubles mnésiques .....	28
1.6. Origine iatrogène des troubles de la mémoire .....	29
1.6.1. Les benzodiazépines .....	29
1.6.2. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP).....	30
1.6.3. Les anticholinergiques .....	31
1.6.4. Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS) .....	32
2. La maladie d'Alzheimer .....	32
2.1. Histoire .....	32
2.2. Épidémiologie.....	32
2.3. Formes de la maladie d'Alzheimer.....	33



2.4.	Physiopathologie .....	34
2.5.	Symptômes .....	35
2.5.1.	Troubles de la mémoire : amnésie .....	36
2.5.2.	Troubles cognitifs .....	36
2.5.3.	Troubles psycho-comportementaux.....	38
2.5.4.	Autres troubles .....	39
2.6.	Diagnostic .....	40
2.6.1.	Diagnostic clinique .....	40
2.6.2.	Diagnostic radiologique .....	43
2.6.3.	Diagnostic biologique .....	43
2.7.	Facteurs de risque .....	44
2.7.1.	Âge.....	44
2.7.2.	Génétique .....	44
2.7.3.	Facteurs de risque cardio-vasculaires .....	44
2.7.4.	Sexe féminin .....	45
2.7.5.	Niveau d'éducation .....	46
3.	Les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer et les perspectives médicamenteuses.....	46
3.1.	Traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer .....	46
3.1.1.	Anticholinestérasiques .....	47
3.1.2.	Antiglutamatergique : Mémantine (Ebixa®) .....	56
3.1.3.	Déremboursement des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer ...	60
3.2.	Perspectives de traitements de la maladie d'Alzheimer .....	62
3.2.1.	Cibler le peptide bêta-amyloïde .....	62
3.2.2.	Cibler la protéine tau.....	62
3.2.3.	Cannabis à usage médical .....	63
4.	Médecines complémentaires et prise en charge non médicamenteuse des troubles de la mémoire.....	65

4.1.	Conseils hygiéno-diététiques .....	65
4.1.1.	Alimentation .....	65
4.1.2.	Activité physique .....	70
4.1.3.	Sommeil .....	72
4.1.4.	Conseils pratiques .....	74
4.2.	Phytothérapie .....	75
4.2.1.	Ginkgo.....	75
4.2.2.	Thé vert .....	79
4.2.3.	Huperzia .....	84
4.3.	Art-thérapie.....	87
4.3.1.	Définition de l'art-thérapie.....	87
4.3.2.	Arts plastiques et thérapie .....	89
4.3.3.	Musicothérapie.....	90
4.3.4.	Danse-thérapie .....	91
4.3.5.	Dramathérapie .....	91
4.3.6.	Muséothérapie et œuvres d'art.....	92
4.4.	Ludothérapie et ateliers mémoire .....	92
4.5.	Zoothérapie .....	94
5.	Les aidants, les solutions de répit et les institutions pour personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer.....	96
5.1.	Les aidants .....	96
5.1.1.	La situation des aidants .....	96
5.1.2.	Le congé de proche aidant .....	98
5.1.3.	Les lieux d'information.....	98
5.1.4.	Le rôle des associations .....	99
5.2.	Les solutions de répit.....	100
5.2.1.	Le droit au répit.....	100

5.2.2. Le répit à domicile .....	101
5.2.3. La halte-répit .....	101
5.2.4. L'accueil de jour .....	101
5.2.5. L'hébergement temporaire .....	102
5.3. Les institutions pour personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer .....	102
5.3.1. Maintien à domicile ou mise en institution ? .....	102
5.3.2. Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)	103
5.3.3. Les unités spécialisées dans les EHPAD .....	104
5.3.4. Les unités de soins de longue durée (USLD).....	105
5.3.5. Le village Alzheimer.....	106
6. Diffusion d'un questionnaire destiné aux pharmaciens et étudiants en pharmacie concernant les troubles de la mémoire à l'officine .....	107
6.1. Objectif .....	107
6.2. Matériels et méthodes .....	107
6.3. Résultats.....	108
6.4. Discussion.....	114
7. Fiche conseil destinée aux équipes officinales pour répondre à la problématique des troubles mnésiques .....	116
Conclusion.....	118
8. Références bibliographiques.....	120
Annexes .....	146

## Liste des abréviations

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

ADCS-ADL-sev : *Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL Severe*

AGGIR : Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AJPA : allocation journalière de proche aidant

ALA : acide alpha-linolénique

ANSM : agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

APA : allocation personnalisée d'autonomie

APP : *amyloid precursor protein*

AVK : antivitamine K

BREF : batterie rapide d'efficacité frontale

Cantou : centre d'activités naturelles tirées d'occupations utiles

CBD : cannabidiol

CCAS: centre communal d'action sociale

CLIC : centre local d'information et de coordination

DHA : acide docosahexaénoïque

DNF : dégénérescence neurofibrillaire

DRESS : direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

EGCG : épigallocatechine-3-gallate

EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EMA : *European Medicines Agency*

EPA : acide eicosapentaénoïque

FDA : *Food Drug Autorisation*

GIR : Groupe Iso Ressources

GPR : Guide de Prescription et Rein

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : hypertension artérielle

IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*

IMC : indice de masse corporelle

INSERM : institut national de la santé et de la recherche médicale

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

*JAMA : Journal of the American Medical Association*

MAIA : méthode d'action pour l'intégration des services d'aide et de soin dans le champ de l'autonomie

MMSE : *Mini Mental State Examination*

MNA : *Mini Nutritional Assessment*

MoCA : *Montreal Cognitive Assessment*

MPI : médicament potentiellement inapproprié

NMDA : N-methyl-D-aspartate

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAF : *platelet activating factor*

PASA : pôle d'activités et de soins adaptés

PMDA : *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*

PRAL : *Potential Renal Acid Load*

PSEN1 : préséniline 1

PSEN2 : préséniline 2

SAHOS : syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil

SIB : *Severe Impairment Battery*

TEMP : tomographie par émission monophotonique

TEP : tomographie par émission de positons

THC : tétrahydrocannabinol

THS : traitement hormonal substitutif de la ménopause

UHR : unité d'hébergement renforcée

USLD : unité de soins de longue durée

UVP : unité de vie protégée

## Liste des annexes

Annexe 1 : Liste STOPP / START, version 2 (246) .....	146
Annexe 2 : Échelle IADL (Instrumental Activities of daily living) (247) .....	150
Annexe 3 : Mini-Mental State Examination (MMSE) (11) .....	151
Annexe 4 : Épreuve des cinq mots de Dubois (248) .....	152
Annexe 5 : Test de l'horloge (249) .....	153
Annexe 6 : Batterie rapide d'efficiency frontale (BREF) (250) .....	154
Annexe 7 : Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (251) .....	157
Annexe 8 : Décret du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis (85) .....	158
Annexe 9 : Mini nutritional assessment (MNA) (252) .....	160
Annexe 10 : Groupes Iso Ressources (GIR) (253) .....	161
Annexe 11 : Allègement post-vaccinal des mesures de protection dans les EHPAD et dans les USLD (254) .....	162
Annexe 12 : Questionnaire diffusé aux pharmaciens et étudiants en pharmacie .....	169

## Liste des définitions

**Activité physique** : tout mouvement produit par les muscles et responsable d'une augmentation des dépenses énergétiques.

**Agnosie visuelle** : difficulté à reconnaître et à identifier des objets, sans lien avec des troubles des organes des sens.

**Aidant** : personne qui vient en aide à une personne âgée ou malade, de manière régulière et fréquente, à titre non professionnel, pour accomplir tout ou partie des actes ou des activités de la vie quotidienne.

**Amnésie** : perte partielle ou totale de la mémoire.

**Aphasie** : perte partielle ou totale de la capacité à communiquer.

**Apprentissage** : acquisition, de manière durable, de nouvelles informations, comportements et aptitudes à la suite d'un entraînement.

**Apraxie** : impossibilité de réaliser des gestes, sans troubles moteurs ou articulaires ni paralysie.

**Consolidation** : processus permettant à l'information de passer dans la mémoire à long terme.

**Décoction** : Mode de préparation de plantes, lesquelles sont plongées dans de l'eau froide, qui est ensuite portée à ébullition.

**Dégénérescence neurofibrillaire** : enchevêtrement de protéine tau hyperphosphorylée à l'intérieur du neurone, présent de manière caractéristique dans la maladie d'Alzheimer.

**Démence** : syndrome dans lequel on observe une dégradation de plusieurs fonctions (mémoire, raisonnement, orientation, compréhension, calcul, capacité d'apprentissage, langage, jugement, etc.). La maladie d'Alzheimer est la démence la plus répandue dans le monde.

**Encodage** : première étape de la mémorisation qui permet de se souvenir, à court terme, d'informations provenant de nos sens.

**Fabuler** : combler une lacune de la mémoire en créant de faux souvenirs que l'on croit authentiques. Les fabulations sont souvent rencontrées dans le syndrome de Korsakoff.

**Infusion** : Mode de préparation de plantes, déposées dans de l'eau en ébullition, puis laissées en contact quelques minutes.

**Insomnie** : diminution de la quantité et de la qualité du sommeil.

**Maladie d'Alzheimer** : maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, associée notamment à une perte de la mémoire et des fonctions cognitives.

**Mémoire** : activité biologique et psychique qui permet de conserver et de restituer des informations.

**Moyen mnémotechnique** : technique de mémorisation, permettant de se souvenir plus facilement d'informations (utilisation de rimes, d'acrostiches, d'images mentales, etc.)

**Musicothérapie** : médecine complémentaire qui utilise le son et la musique comme moyen d'expression, de communication, de structuration et d'analyse de la relation, dans un objectif de soin.

**Plaque amyloïde (ou plaque sénile)** : structure caractéristique présente dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, formée d'agrégats de peptide bêta-amyloïde qui s'accumulent et forment des plaques qui se disposent entre les neurones.

**Prosopagnosie** : impossibilité de reconnaître les visages connus.

**Récupération** : mécanisme permettant à l'information stockée dans la mémoire d'être retrouvée et restituée.

**Répît** : arrêt momentané, suspension de quelque chose de pénible, d'une souffrance.



**Sommeil** : état physiologique actif caractérisé par la suspension de la conscience, une baisse de la vigilance, du tonus musculaire et de la réactivité aux stimulus, répondant à un besoin de repos de l'organisme.

**Stockage** : étape de la mémorisation permettant de faire perdurer dans le temps les informations acquises.

**Syndrome de Korsakoff** : trouble mnésique lié à une carence en vitamine B1. Souvent dû à un alcoolisme chronique.

**Zoothérapie** : technique thérapeutique caractérisée par l'assistance d'un animal sélectionné et entraîné, avec lequel un intervenant formé travaille pour maintenir ou améliorer la performance d'une personne sur un ou plusieurs plans (cognitif, physique, psychologique, social ou affectif).

## Liste des figures

Figure 1 : Les différents types de mémoire en fonction du temps .....	21
Figure 2 : Schématisation de la mémoire à long terme .....	22
Figure 3 : Représentation schématique d'un neurone (119) .....	23
Figure 4 : Les lobes du cerveau (120) .....	24
Figure 5 : Schématisation de la potentialisation à long terme (140) .....	27
Figure 6 : Lésions cérébrales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (6).....	34
Figure 7 : Exemples d'erreurs réalisées lors du test de l'horloge (17) .....	42
Figure 8 : Dégradation de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase (32).....	47
Figure 9 : Hyperstimulation des récepteurs NMDA retrouvée dans la maladie d'Alzheimer..	57
Figure 10 : Blocage de l'hyperstimulation des récepteurs NMDA grâce à la mémantine .....	57
Figure 11 : Théorie des signatures (184).....	68
Figure 12 : Schématisation d'un cycle du sommeil sous la forme d'un train du sommeil (149) .....	72
Figure 13 : Feuilles de Ginkgo biloba (193) .....	75
Figure 14 : Inflorescences mâles (à gauche) et femelles (à droite) du Ginkgo biloba (194) ...	76
Figure 15 : Pseudo-ruits du Ginkgo biloba (195) .....	76
Figure 16 : Feuilles et fleurs de Camellia sinensis (206) .....	80
Figure 17 : Structure chimique de la caféine (209).....	81
Figure 18 : Huperzia serrata et grossissement des sporanges (220).....	84
Figure 19 : Structure chimique de l'huperzine A (222).....	85
Figure 20 : Répartition des techniques d'art-thérapie (233) .....	88
Figure 21 : Série d'autoportraits de William Utermohlen (1933 - 2007) (236).....	89
Figure 22 : Statut des répondants .....	108
Figure 23 : Répartition en fonction de l'âge des répondants .....	108

Figure 24 : Localisation des officines .....	109
Figure 25 : Situation géographique de l'officine .....	109
Figure 26 : Demandes de conseil concernant des troubles de la mémoire.....	110
Figure 27 : Fréquence des demandes de conseil relatives à des troubles de la mémoire.....	110
Figure 28 : Répartition des patients venant à l'officine avec une idée précise.....	111
Figure 29 : Ressenti de l'équipe officinale devant une demande concernant des troubles de la mémoire.....	112
Figure 30 : Professionnels ne se sentant pas du tout à l'aise pour conseiller une demande concernant des troubles de la mémoire .....	113
Figure 31 : Conseil donné en priorité par l'équipe officinale lors d'une demande concernant des troubles de la mémoire .....	113
Figure 32 : Utilité de la réalisation d'une fiche conseil .....	114

## Liste des tableaux

Tableau I : Formes et dosages d'Exelon® commercialisés en France ..... 51

Tableau II : Demandes des patients..... 111

## Introduction

Quand nous pensons à notre santé, nous nous occupons en priorité de notre cœur et de nos poumons. Cependant, le cerveau n'est pas à négliger et il est important d'en prendre grand soin.

La neurologie est un domaine qui m'a toujours attiré, et le stage en 5<sup>e</sup> année hospitalo-universitaire dans le service de neurologie A au CHU de Grenoble n'a fait que renforcer cet intérêt. Outre la maladie de Parkinson et l'épilepsie vues pendant le stage, je trouvais important d'explorer la maladie d'Alzheimer, étant confrontée à des cas familiaux.

La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus fréquente en France, comptant plus de 900.000 personnes atteintes. Avec l'allongement de l'espérance de vie, l'âge est devenu le facteur de risque principal de cette pathologie et le nombre de personnes touchées va inexorablement augmenter au fil des années.

Plusieurs enjeux se dessinent alors. Tout d'abord, un enjeu éthique : il faut veiller à ce que chaque personne soit traitée dans le respect de son humanité et de sa dignité. Ensuite, un enjeu économique : la maladie a des coûts conséquents pour les proches et la société.

Au-delà des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, il ne faut pas oublier les aidants qui les accompagnent au quotidien, que ce soit pour la gestion administrative ou la prise des médicaments. Malgré tout, ils sont souvent négligés et mis de côté.

Se pose alors la question de savoir quelle est la place attribuée aux aidants dans l'accompagnement des malades Alzheimer ? Quelles solutions peut-on leur apporter pour les soulager ?

Par ailleurs, les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer sont symptomatiques, ils ne soignent donc pas la maladie.

Considérés comme peu efficaces et déremboursés depuis 2018, quelles autres solutions existe-t-il ? Quelle place accorder aux médecines complémentaires et aux moyens non médicamenteux dans la prise en charge des troubles de la mémoire retrouvés dans la maladie d'Alzheimer ?

Un rappel de physiologie sera effectué sur le cerveau, la mémoire, ainsi que les troubles mnésiques. Puis un exposé sur la maladie d'Alzheimer sera réalisé. Les traitements médicamenteux et les perspectives de traitements seront par la suite présentés. Les médecines complémentaires et la prise en charge non médicamenteuse des troubles de la mémoire seront ensuite traitées. Après cela, la place des aidants, les solutions de répit et les institutions pour malades Alzheimer seront explorées. Enfin, les réponses à un questionnaire destiné aux équipes officinales concernant les troubles mnésiques seront analysées, et à la suite de celui-ci, a émergé l'idée de concevoir une fiche pour aider les professionnels à conseiller au mieux les patients venant à l'officine avec ce type de requêtes.

## 1. La mémoire et les troubles mnésiques

### 1.1. Qu'est-ce que la mémoire ?

Plusieurs définitions de la mémoire sont données par le dictionnaire Larousse, mais celle qui paraît la plus adaptée est la suivante : la mémoire est « l'activité biologique et psychique qui permet d'emmagasiner, de conserver et de restituer des informations » (117).

Dans la mythologie grecque, Mnémosyne est la déesse de la mémoire (118). C'est de là que dérivent les mots relatifs à la mémoire tels que « mnésique » ou « amnésie ».

La mémoire est à différencier de l'apprentissage, qui correspond à « l'acquisition d'informations nouvelles et durables, de comportements et d'aptitudes à la suite d'un entraînement » (122).

### 1.2. Les différents types de mémoire

Il existe différents types de mémoire, il serait donc plus juste de dire les mémoires, plutôt que la mémoire.

Les mémoires peuvent être classées sur une échelle de temps (cf. figure 1).

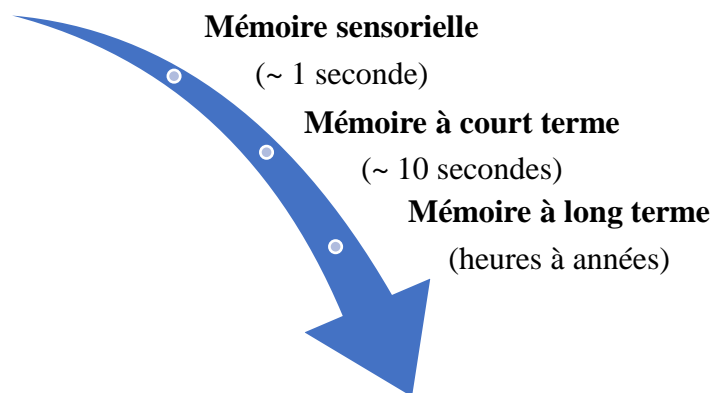


Figure 1 : Les différents types de mémoire en fonction du temps

Lors d'un stimulus, les sens sont les premiers à rentrer en jeu, ce qui active **la mémoire sensorielle** en moins d'une seconde. Elle permet de se souvenir des visages, des lieux, des voix, et ceci de façon totalement inconsciente. La mémoire sensorielle permet de traiter les informations en lien avec nos cinq sens (121). Il y a ainsi une mémoire visuelle, une mémoire auditive, une mémoire olfactive, une mémoire gustative et une mémoire tactile.

On trouve ensuite **la mémoire à court terme** (ou **de travail** ou **immédiate**). Elle est utile dans l'apprentissage de courte durée et un effort conscient est nécessaire pour restituer l'information. C'est l'étape initiale d'une mémorisation à plus long terme.

Cette mémoire analyse les informations qui lui parviennent via les sens, et peut les restituer dans un très court délai. Cela nous permet par exemple de retenir un numéro de téléphone le temps de le noter ou de se souvenir d'une phrase dictée par un professeur le temps de l'écrire (121). On a longtemps considéré le chiffre 7 comme étant le nombre d'éléments différents pouvant être retenus simultanément (118).

**La mémoire à long terme** permet de conserver les informations. La consolidation de ces informations peut être réalisée grâce à la répétition (apprentissage par cœur par exemple) ou grâce aux émotions (souvenirs de mariage, naissance, etc.).

La mémoire à long terme peut être schématisée de la façon qui suit :

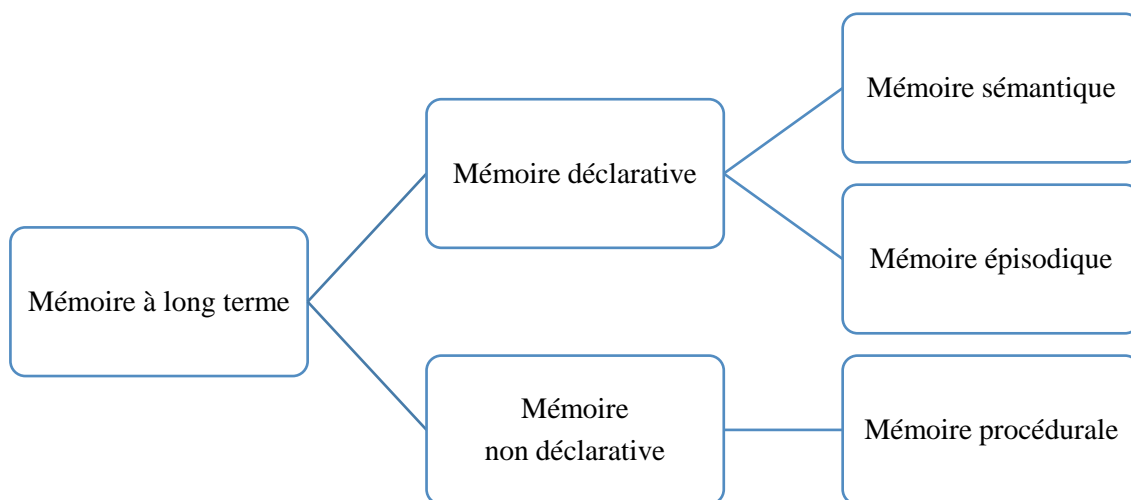


Figure 2 : Schématisation de la mémoire à long terme



**La mémoire déclarative** concerne des faits ou idées que l'on peut récupérer de manière consciente et que l'on exprime à l'aide du langage. Elle regroupe la mémoire sémantique et la mémoire épisodique.

Tout d'abord, **la mémoire sémantique** inclut les mots, les idées, les faits et les concepts. C'est l'apprentissage de savoirs sur soi et sur le monde (politique, histoire, géographie, etc.). Elle nous permet par exemple de répondre aux questions du type « quelle est la capitale de la France ? » ou « qui est le président des Etats-Unis ? ».

**La mémoire épisodique** (ou autobiographique) concerne les événements biographiques de la personne, vécus autour d'elle ou par elle. Il est possible de restituer un événement dans son contexte bien précis. Par exemple « je suis allée en voyage scolaire en 2008 à Bari quand j'étais en 4<sup>e</sup> ».

**La mémoire non déclarative** comprend, quant à elle, **la mémoire procédurale**, qui concerne l'habileté et le savoir-faire. Le langage n'est pas nécessaire, c'est une mémoire implicite, inconsciente. Il n'est pas nécessaire de réapprendre à chaque fois. C'est cette mémoire qui rentre en jeu pour faire du vélo, conduire, marcher ou jouer d'un instrument (121) (122).

### 1.3. Les localisations anatomiques de la mémorisation

Le **neurone** est l'unité fonctionnelle et structurelle du système nerveux.

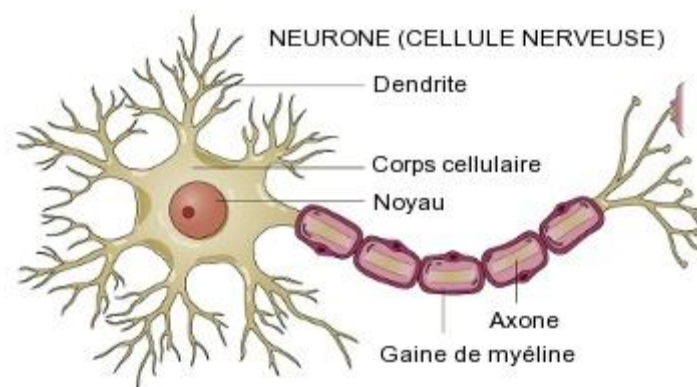
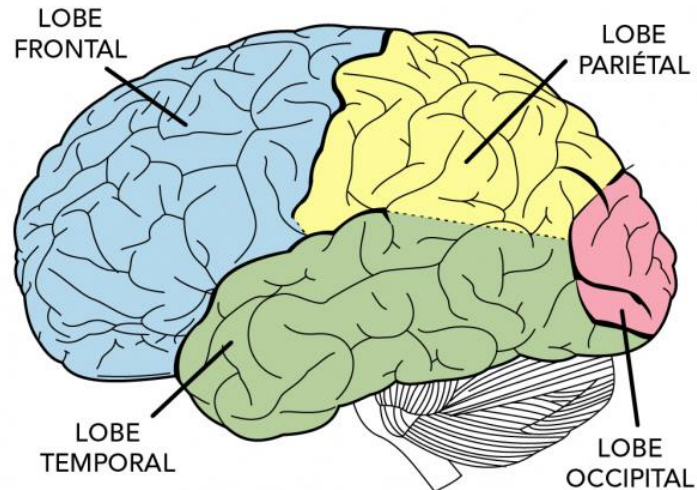


Figure 3 : Représentation schématique d'un neurone (119)

Le neurone est composé de **dendrites** qui vont collecter les informations, d'un **corps cellulaire** qui va les traiter et les mettre en mémoire et d'un **axone** entouré d'une gaine de myéline qui va transmettre l'influx nerveux aux cellules effectrices (cf. figure 3).

Le cerveau est composé de deux hémisphères (droit et gauche), eux-mêmes divisés en quatre lobes (cf. figure 4).



*Figure 4 : Les lobes du cerveau (120)*

Le **lobe frontal** est le siège des fonctions motrices, du raisonnement, de la planification et du langage. Le **lobe temporal**, situé près des oreilles, participe à l'audition, l'olfaction, le langage et la mémoire à court terme. Le **lobe pariétal** est l'aire sensorielle du langage et du calcul. Il permet également de se positionner dans l'espace. Le **lobe occipital** est, quant à lui, celui de la vision.

Il n'y a pas un seul site spécialisé dans le processus de mémorisation. En effet, plusieurs zones rentrent en jeu en fonction du type de mémoire impliquée :

Le lobe occipital est impliqué dans la mémoire sensorielle visuelle. Le lobe frontal concerne quant à lui la mémoire à court terme. L'hippocampe joue un rôle prépondérant dans la mémoire déclarative, avec notamment l'intervention du cortex préfrontal dans la mémoire épisodique, et des lobes temporaux dans la mémoire sémantique. Enfin, le cervelet et les ganglions de la base rentrent en jeu dans la mémoire procédurale (121) (123) (124).

Une structure importante dans la mémoire est l'**hippocampe**. Il y en a un par hémisphère, situé dans la région temporale.

L'importance de l'hippocampe a été mise en évidence grâce au « labyrinthe aquatique de Morris » en 1984. Il s'agit d'un test permettant d'évaluer l'apprentissage spatial et la mémoire des rongeurs (139). Le principe est de placer les rats dans une piscine disposant d'une plateforme, cette dernière étant invisible aux yeux des rongeurs car située sous la surface de l'eau. Les rats placés dans la piscine doivent retrouver la plateforme. Après plusieurs essais aléatoires, il s'avère que les rats ont mémorisé l'emplacement de la plateforme et s'y rendent directement et de plus en plus rapidement. En provoquant des lésions au niveau de l'hippocampe des rongeurs, ils perdent cette capacité à retenir l'emplacement de la plateforme et continuent à la chercher de manière aléatoire.

De plus, une atteinte de l'hippocampe est retrouvée dans la maladie d'Alzheimer, ce qui explique les troubles mnésiques présents chez ces patients.

## 1.4. Le fonctionnement de la mémoire

### 1.4.1. Les étapes de la mémorisation

Trois étapes clés sont nécessaires à la mémorisation : l'encodage, le stockage et la récupération (7) (122).

L'**encodage** est la première étape de la mémorisation qui permet de se souvenir, à court terme, d'informations provenant de nos sens. Le souvenir sous cette forme peut être facilement oublié. Des stratégies peuvent être utilisées pour faciliter la mémorisation, il s'agit de moyens mnémotechniques. Par exemple, si l'on doit apprendre le mot « tulipe », on peut utiliser une catégorisation sémantique et l'associer au groupe « fleurs » ou « végétal ». Cette stratégie est notamment utile pour mémoriser de courtes listes de mots.

Le **stockage** consiste à faire perdurer dans le temps les informations acquises. Pour ceci, la **consolidation** permet à l'information de passer dans la mémoire à long terme. Si les informations ne sont pas consolidées, elles peuvent être perdues et oubliées.

La **récupération** (ou **rappel**) est le mécanisme permettant à l'information stockée dans la mémoire d'être retrouvée et restituée par la personne.

Le rappel peut être libre, c'est-à-dire que la personne s'en souvient spontanément. Il peut être facilité, la personne se souvient de l'information grâce à un indice, notamment grâce aux

stratégies utilisées lors de l'encodage. Par exemple, en donnant l'indice « fleur », cela facilite le rappel du mot « tulipe ». Enfin, il existe le rappel par reconnaissance, le mot doit être retrouvé parmi une liste de possibilités.

#### 1.4.2. Les facteurs influençant la mémoire

Plusieurs facteurs peuvent influencer la mémoire :

Une information empreinte d'une forte **émotion** sera plus facilement mémorisée. Un **entraînement** régulier de la mémoire grâce à des exercices ou des jeux permet également une mémorisation plus rapide et durable. Cependant, le **contexte** dans lequel l'information est acquise peut jouer. En effet, des **interférences** telles que des bruits ou des odeurs peuvent impacter la mémorisation. De plus, la **concentration** et le **degré de vigilance** vont également influencer la capacité à mémoriser. Enfin, la **motivation** a également un rôle. Plus on s'intéresse à une information, mieux elle sera retenue (122).

#### 1.4.3. Le fonctionnement moléculaire et cellulaire de la mémoire

Les neurones sont reliés entre eux, il existe une double communication électrique et chimique. Quand le neurone est stimulé, les canaux ioniques s'ouvrent, ce qui provoque un afflux d'ions  $\text{Na}^+$ . Ceci crée une différence de potentiel d'action qui se propage de proche en proche, des dendrites jusqu'au corps cellulaire et aux terminaisons de l'axone.

Lorsque l'influx nerveux arrive au niveau de la synapse, il y a une entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  qui provoque la libération de neurotransmetteurs au niveau de la fente synaptique. Le message électrique est donc transformé en message chimique (121).

Une notion importante est la **potentialisation à long terme** (cf. figure 5).

Un processus nerveux se met en place plus facilement quand il a été sollicité plusieurs fois. Ce mécanisme fait intervenir un neurone pré-synaptique à glutamate, qui est un neurotransmetteur excitateur. Le glutamate peut se fixer sur des récepteurs post-synaptiques : NMDA et AMPA.

Lorsqu'un potentiel d'action arrive au niveau de la terminaison pré-synaptique, le glutamate est libéré dans la fente synaptique et active le récepteur AMPA. Ceci a pour action de favoriser l'entrée de  $\text{Na}^+$  entraînant une dépolarisation post-synaptique.

Lors d'une stimulation répétitive, et uniquement si la membrane post-synaptique est dépolarisée, le glutamate va se fixer aux récepteurs NMDA, les activer en déplaçant le  $\text{Mg}^{2+}$  qui les bloque, ce qui va entraîner l'entrée de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le neurone post-synaptique. Le  $\text{Ca}^{2+}$  entre dans une chaîne de réactions qui modifie les gènes de la cellule à long terme.

Ceci fait toute la spécificité de la potentialisation à long terme (121) (122).

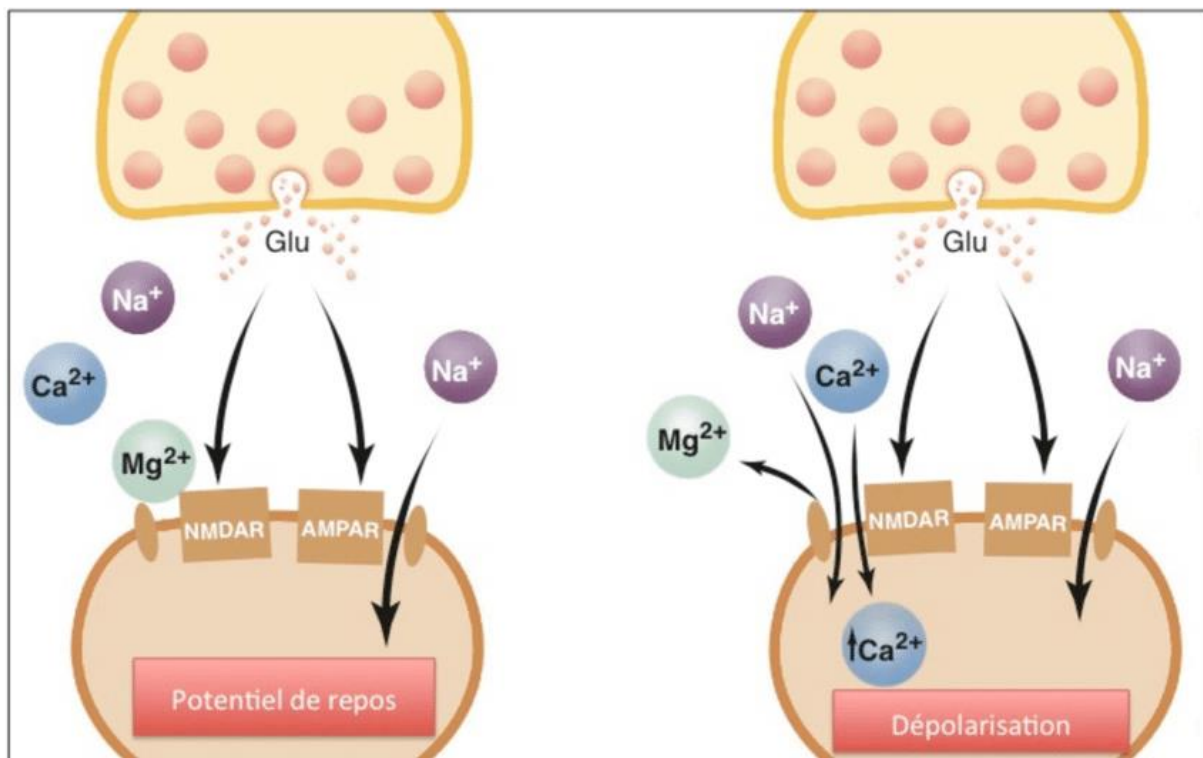


Figure 5 : Schématisation de la potentialisation à long terme (140)

Le processus de mémorisation nécessite une communication interneuronale. C'est la **plasticité synaptique** (appelée également plasticité cérébrale) qui la rend possible. Cette plasticité correspond à un développement de nouvelles synapses ou à un changement morphologique de celles déjà existantes. Le but est de renforcer les connexions entre les neurones pour les rendre plus efficaces.

La mémoire à long terme fait intervenir le **circuit de Papez**, appelé également circuit hippocampo-mamillo-thalamique (121) (122).

Après avoir été traitées, les informations sensorielles arrivent au niveau de l'hippocampe, point d'entrée du circuit, puis vont transiter d'abord par le corps mamillaire, ensuite par le thalamus et enfin par le gyrus cingulaire. Par la suite, les informations convergent de nouveau vers l'hippocampe, où elles pourront être consolidées et stockées. Lors de leur passage dans le circuit de Papez, les informations seront enrichies du contexte spatio-temporel et des émotions qui accompagnent le souvenir par exemple.

Une lésion au niveau d'un des éléments du circuit de Papez rompt la boucle et provoque des troubles de la mémoire.

### 1.5. Les différents troubles mnésiques

L'**amnésie** est la perte partielle ou totale de la mémoire.

Elle peut avoir plusieurs origines. Dans certains cas, il existe des lésions cérébrales, comme lors d'un traumatisme crânien, d'un accident vasculaire cérébral ou de la maladie d'Alzheimer.

On peut différencier deux types d'amnésie en fonction de l'effet. Lorsqu'on ne peut pas créer de nouveaux souvenirs ou retenir de nouvelles informations on parle d'**amnésie antérograde**. Dans l'**amnésie rétrograde**, on ne se souvient pas des événements les plus récents ayant eu lieu. Au contraire, les souvenirs de l'enfance sont souvent intacts.

Le cas du « **patient H.M** » est l'un des plus connus. Il s'agit d'un patient souffrant d'épilepsie pharmacorésistante. En 1953, les médecins décidèrent de réaliser une ablation des lobes temporaux et des hippocampes. Les crises d'épilepsie diminuèrent mais on nota l'apparition d'amnésie antérograde. La mémoire procédurale et à court terme étaient intactes, ce qui montre bien qu'il existe différents sites spécialisés dans la mémoire, et que chacun a sa fonction propre (122).

Est décrit également le **syndrome de Korsakoff**, dû à un alcoolisme chronique provoquant un déficit en vitamine B1. On observe surtout une amnésie antérograde, la personne est désorientée et fabule, c'est-à-dire qu'elle comble les lacunes de la mémoire en créant des faux souvenirs qu'elle croit vrais (14) (122).

Dans **la maladie d'Alzheimer**, on retrouve des lésions au niveau de l'hippocampe ce qui provoque une amnésie antérograde et rétrograde dans les stades les plus avancés. Les souvenirs ne disparaissent pas, ce sont les capacités de mémorisation qui diminuent progressivement.

## 1.6. Origine iatrogène des troubles de la mémoire

### 1.6.1. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont énormément utilisées en France, 2<sup>e</sup> pays consommateur en Europe après l'Espagne, d'après le rapport de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de 2017 qui fait l'état des lieux de leur consommation (125). Les femmes sont les plus grandes consommatrices, d'autant plus que leur âge augmente, et la proportion la plus importante concerne celles âgées de plus de 80 ans.

Pendant de nombreuses années, on a parlé du lien possible entre la prise de traitements anxiolytiques et l'apparition de troubles de la mémoire et plus particulièrement de la maladie d'Alzheimer.

Toutefois, les résultats des études semblent assez contradictoires.

Une étude publiée dans le *British Medical Journal* en 2014 conclut que l'utilisation de benzodiazépines est associée à un risque accru de maladie d'Alzheimer (126). Deux ans plus tard, en 2016, et toujours dans le *British Medical Journal*, aucune association n'est démontrée entre l'utilisation de ces traitements et l'apparition de démence (127).

Une revue publiée en janvier 2021 fait le point sur quinze études analysant le lien entre la prise de benzodiazépines et l'apparition de démence. Huit études montrent une association. Cependant, quatre concluent à une non-association. De plus, deux donnent des résultats mitigés, dépendants de la dose et du temps d'exposition à la benzodiazépine (128).

La plupart des études était des études de cohortes prospectives ou cas-témoins. Néanmoins, on ne peut pas attester d'une causalité certaine. Il faudrait pour cela réaliser des essais cliniques contrôlés randomisés pour tester cette association.

De nombreux patients âgés prennent des anxiolytiques. L'anxiété est un symptôme de la maladie d'Alzheimer, ces patients pouvant donc être médiqués par benzodiazépines. Ceci peut représenter un biais dans les études : qui était présent en premier ? Les benzodiazépines ou les troubles de la mémoire ?

Dans tous les cas, des règles de bonne conduite s'imposent.

Il est important de suivre les règles de prescription des anxiolytiques, à savoir 12 semaines de prescription en théorie. Les benzodiazépines provoquant notamment des troubles de la vigilance, des dépendances, des chutes et des dépressions respiratoires, elles sont à éviter chez les personnes âgées. En effet, les benzodiazépines sont des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) qui font partie de la liste STOPP (129). Les listes STOPP and START permettent d'évaluer les prescriptions inappropriées chez les personnes âgées et peuvent être utiles à l'officine pour réaliser des bilans de médication (cf. annexe 1).

### 1.6.2. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

D'après l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), il y avait 16 millions de consommateurs d'inhibiteurs de pompe à protons (IPP) en 2015 en France. Les IPP sont indiqués particulièrement dans le traitement du reflux gastro-œsophagien et de l'ulcère gastroduodéal. Mais selon l'Assurance Maladie, les IPP sont mésusés dans 40 à 80 % des cas, avec des prescriptions non indiquées ou trop longues. Il s'agit notamment de la prescription concomitante aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sans facteur de risque (130).

La Haute Autorité de Santé (HAS) a évalué les IPP commercialisés en France. D'après les conclusions données en novembre 2020, les IPP prescrits en prévention lors d'un traitement par AINS doivent être réservés aux patients à risque (personnes de plus de 65 ans, antécédent d'ulcère gastroduodéal ou en cas de traitement anti-agrégant plaquettaire). De plus, la HAS conseille de débiter un traitement pendant deux mois au maximum, puis de réévaluer la posologie et l'intérêt. Elle considère que la prescription est trop fréquente chez les personnes âgées, chez qui ils sont souvent considérés comme des médicaments potentiellement inappropriés (MPI) (131). Ils appartiennent à la liste STOPP, car ils sont la plupart du temps sans indication ou prescrits depuis trop longtemps (129).

Deux études, dont une publiée dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA) Neurology* en 2016, concluent qu'un traitement par IPP est associé à un risque accru de démence, dont la maladie d'Alzheimer (132) (133). Toutefois, un lien causal avéré n'est pas établi. Des recherches supplémentaires restent nécessaires.



Des études ont été réalisées sur des souris pour analyser le mécanisme mis en cause. Les IPP augmenteraient le taux de peptide bêta-amyloïde dans le cerveau des rongeurs (134).

Une étude parue en 2020 dans le journal *Alzheimer's & Dementia* énonce un possible mécanisme. Des simulations 3D faites sur ordinateur montrent que les IPP inhibent l'acétylcholine transférase, ce qui a pour action de diminuer l'acétylcholine disponible, pouvant expliquer le déficit cholinergique retrouvé dans la maladie d'Alzheimer (135).

### 1.6.3. Les anticholinergiques

Les médicaments anticholinergiques sont des traitements qui agissent en bloquant l'action de l'acétylcholine en inhibant les récepteurs nicotiniques ou muscariniques. Ils sont notamment utilisés dans la maladie de Parkinson, les allergies ou l'asthme.

Toutefois, les effets indésirables atropiniques sont à prendre en compte, notamment chez la personne âgée chez laquelle la confusion peut être à l'origine de chutes. De plus, ils peuvent être responsables de troubles mnésiques.

De nombreuses études ont été réalisées pour étudier l'impact des anticholinergiques sur l'apparition de démences et de maladie d'Alzheimer. Deux études, publiées notamment dans le *British Medical Journal* en 2018 et le *JAMA Internal Medicine* en 2019, notent qu'un traitement par anticholinergique est associé à un risque accru de démence (136) (137). Il s'agit particulièrement des anticholinergiques antidépresseurs, antiparkinsoniens et ceux utilisés dans l'incontinence urinaire.

Tout ceci est à prendre en compte chez une personne âgée souffrant de démence et traitée par anticholinergique. Il faudra évaluer la balance bénéfice / risque. De plus, l'anticholinergique est à considérer comme un médicament potentiellement inapproprié (MPI) d'après la liste STOPP (129).

#### 1.6.4. Les traitements hormonaux substitutifs de la ménopause (THS)

Vers l'âge de 50 ans, la ménopause survient et peut avoir différentes manifestations suivant les femmes. Lorsque les symptômes sont trop importants et qu'ils impactent la qualité de vie, les femmes peuvent se voir proposer un traitement hormonal substitutif de la ménopause (THS).

Pendant longtemps, la question se posait de savoir si la maladie d'Alzheimer était influencée par des facteurs hormonaux. Les résultats obtenus sont discordants. Mais récemment, une étude publiée en 2019 dans le *British Medical Journal* conclut à un sur-risque de développer une maladie d'Alzheimer chez les femmes ayant été traitées par THS (26).

Ainsi, comme le conseille la Haute Autorité de Santé (HAS), il faut évaluer le rapport bénéfice / risque dans chaque cas. Le traitement doit être pris à la dose la plus faible et pour une courte durée (138).

## 2. La maladie d'Alzheimer

### 2.1. Histoire

En 1907, Aloïs Alzheimer (1864 - 1915), professeur de psychiatrie en Allemagne et neuropathologiste, étudie les coupes de cerveau d'une jeune patiente décédée qui souffrait de démence et de troubles de la mémoire.

Il observe au microscope des lésions (plus tard reconnues comme les plaques amyloïdes et les neurodégénérescences fibrillaires) et parle d'une "maladie de l'écorce cérébrale".

Ce n'est qu'en 1911 que le Docteur Kraepelin parlera de "maladie d'Alzheimer" (1).

### 2.2. Épidémiologie

La maladie d'Alzheimer est la maladie neurodégénérative la plus fréquente en France (2).

Plus de 900.000 personnes sont atteintes et 225.000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. On remarque que deux malades sur trois sont des femmes (3). La survenue de la maladie d'Alzheimer est rare avant 65 ans, mais passé cet âge, le taux de prévalence est de 2 à 4 %. Elle croît ensuite de manière exponentielle pour atteindre près de 15 % à 80 ans (4).

Dans le monde, on compte 50 millions de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou pathologies apparentées, et chaque année on diagnostique 7,7 millions de nouveaux cas. Ceci est bien évidemment à mettre en parallèle avec l'augmentation de l'espérance de vie (3).

D'après le rapport 2019 d'*Alzheimer Europe*, d'ici 2050, le nombre de cas de démence en Europe devrait doubler (5).

### 2.3. Formes de la maladie d'Alzheimer

On distingue deux formes de maladie d'Alzheimer (6).

Premièrement, nous avons la **forme dite "sporadique"**. C'est la forme commune qui concerne 95 à 99 % des patients. Les symptômes apparaissent de manière générale après 65 ans, et la fréquence augmente avec l'âge. Cette forme ne se transmet pas de génération en génération, mais peut être influencée par des facteurs de risque qui seront détaillés dans la partie 2.7.

Dans un deuxième temps, nous avons la **forme familiale ou génétique**. Elle concerne 1 à 5 % des patients. C'est une forme d'apparition précoce, avec un début avant 60 ans, souvent vers 40 - 50 ans. Les patients sont souvent encore en activité, les symptômes deviennent alors très gênants pour la poursuite de leur travail.

Des mutations transmises selon un mode autosomique dominant ont été mises en évidence : si un des parents a le gène défectueux, cela suffit pour transmettre ce gène à l'enfant et permettre à la maladie d'Alzheimer de se manifester.

Trois gènes ont été identifiés comme responsables de la forme familiale. Il s'agit du gène qui code l'*amyloid precursor protein* (APP), présent sur le chromosome 21, et des gènes de la préséniline 1 (PSEN1) et 2 (PSEN2). Ces deux gènes rentrent dans le métabolisme de l'APP.

Le gène codant l'APP se trouvant sur le chromosome 21, les personnes atteintes de trisomie 21 ont donc plus de copies de ce gène et produiront donc plus de peptide bêta-amyloïde (7). De nombreuses études sont en cours pour étudier le lien entre trisomie 21 et maladie d'Alzheimer (8).

## 2.4. Physiopathologie

La maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence dans le cerveau de deux types de lésions : les plaques amyloïdes et les dégénérescences neurofibrillaires. Chaque lésion est associée à une protéine (7).

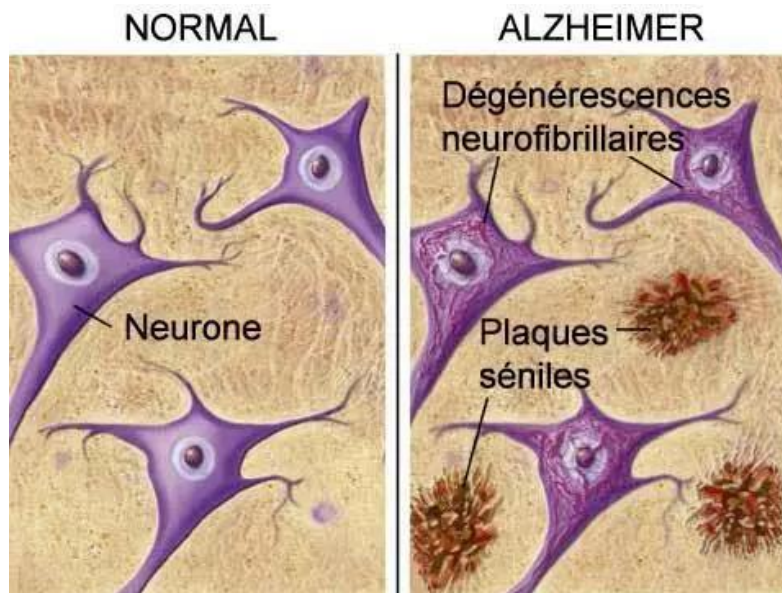


Figure 6 : Lésions cérébrales caractéristiques de la maladie d'Alzheimer (6)

On trouve tout d'abord **les plaques amyloïdes**, appelées aussi plaques séniles. Elles sont composées du **peptide bêta amyloïde**, produit de dégradation de la protéine APP (*amyloid protein precursor*). Des agrégats de peptide bêta-amyloïde s'accumulent et forment des plaques amyloïdes qui se disposent entre les neurones. (cf. figure 6)

Chez l'individu sain, le peptide bêta-amyloïde s'élimine au fur et à mesure de sa production, mais chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, l'élimination n'est plus aussi efficace et le peptide s'accumule.

La deuxième lésion caractéristique est **la dégénérescence neurofibrillaire**. C'est la **protéine tau** qui est mise en cause ici. Chez l'individu sain, son rôle est de stabiliser les microtubules, ce qui va favoriser le passage des messages nerveux. Cependant, chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, la protéine tau est hyperphosphorylée, elle ne peut donc plus stabiliser le cytosquelette des neurones et la protéine tau anormale s'accumule à l'intérieur de ces cellules nerveuses (cf. figure 6). Ces lésions vont entraîner, à long terme, la mort du neurone.

Selon l'hypothèse de la "cascade amyloïde", c'est l'accumulation du peptide bêta-amyloïde qui provoquerait l'hyperphosphorylation de la protéine tau et l'apparition des dégénérescences neurofibrillaires et in fine la mort du neurone (1). Mais cette hypothèse est en train d'évoluer, on suppose que les dégénérescences neurofibrillaires peuvent se transmettre d'un neurone à un autre comme une infection à prion (9).

Il n'y a pas de consensus scientifique sur l'hypothèse à adopter mais des études restent nécessaires pour comprendre l'implication de chaque protéine dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Les lésions vont tout d'abord toucher le lobe temporal, et plus précisément l'hippocampe, zone impliquée dans la mémoire. Elles vont ensuite s'étendre progressivement au lobe pariétal, occipital et frontal, provoquant ainsi différents types de symptômes suivant la localisation.

De plus, le cerveau s'atrophie et l'hippocampe diminue de taille (7).

Ces lésions, irréversibles, sont retrouvées dans le cerveau de nombreuses années avant l'apparition des premiers symptômes.

## 2.5. Symptômes

La maladie d'Alzheimer est la démence la plus répandue selon la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (10). Elle est à l'origine d'une perte croissante d'autonomie et est la première cause de dépendance, de mise en institution et d'hospitalisation (11).

L'évolution de la maladie d'Alzheimer n'est pas standardisée, certains parlent de sept stades, d'autres de trois phases (12) (13). Au début de la maladie, les lésions cérébrales évoluent mais le patient ne présente pas de symptômes. C'est une phase qui peut durer de nombreuses années. Puis les lésions ayant atteint l'hippocampe, des troubles de la mémoire vont progressivement apparaître, ainsi que des modifications du comportement. Au bout de quelques années, les symptômes vont avoir des répercussions sur la vie quotidienne et le patient devient de plus en plus dépendant.

Les symptômes sont nombreux et l'évolution varie entre les personnes, mais de manière générale les troubles s'aggravent avec le temps (1) (7) (14).

### 2.5.1. Troubles de la mémoire : amnésie

Lors du vieillissement normal, on observe notamment une diminution de la mémoire et de légers troubles cognitifs. Toutefois, les individus ne sont pas égaux devant ce phénomène, et les symptômes peuvent être plus ou moins importants.

Cependant, toutes ces personnes ne sont pas atteintes de la maladie d'Alzheimer. Il ne faut pas confondre cette pathologie avec le processus normal de vieillissement.

Malgré tout, ce sont majoritairement les troubles de la mémoire qui permettent d'évoquer le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. C'est souvent le premier symptôme qui apparaît, et la plupart du temps c'est l'entourage qui s'en aperçoit et qui demande alors au généraliste de pratiquer des tests pour poser le diagnostic. Ce symptôme est en lien avec la présence des lésions au niveau de l'hippocampe, zone clé de la mémoire.

Il s'agit d'une **amnésie antérograde**, avec l'incapacité à mémoriser de nouvelles informations. Une **amnésie rétrograde** peut également être retrouvée, avec des difficultés à se remémorer les événements du passé. On retrouve également une atteinte de la mémoire de travail, ce qui explique que les patients peuvent avoir des difficultés à gérer les activités quotidiennes. La personne va par exemple perdre ses lunettes, acheter plusieurs fois la même chose, oublier des rendez-vous ou oublier de payer les factures. La mémoire procédurale reste, quant à elle, intacte. La personne saura toujours conduire une voiture, mais ceci est à évaluer au cas par cas, pour la sécurité de tous.

Ces troubles vont impacter la vie professionnelle et sociale des patients.

### 2.5.2. Troubles cognitifs

#### ❖ **Troubles du langage : aphasie**

L'aphasie correspond à la perte partielle ou totale de la capacité à communiquer.

On retrouve une atteinte de la mémoire sémantique. Le patient présente ce qu'on appelle un "manque du mot", il n'arrive pas à nommer un objet, il va donc le définir ou le mimer. Il va parler de manière hésitante, lentement, et va utiliser des périphrases pour contourner le manque du mot. On peut aussi retrouver des troubles de l'écriture et de la lecture.

Il faut encourager la personne à s'exprimer comme elle peut.

### ❖ **Troubles des gestes : apraxie**

L'apraxie correspond à l'impossibilité de réaliser des gestes, sans qu'il y ait de troubles moteurs ou articulaires ni de paralysie.

Les lésions ont alors atteint les lobes pariétaux.

L'apraxie concerne les gestes du quotidien ou de la vie professionnelle. Les gestes fins qui demandent de la coordination et de la dextérité sont touchés en premier. L'écriture est impactée, la personne peut avoir besoin d'aide pour s'habiller, couper ses aliments ou utiliser une cuillère.

### ❖ **Troubles de la reconnaissance : agnosie**

Chez une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer, on parle surtout d'agnosie visuelle, c'est-à-dire qu'elle a des difficultés à reconnaître et à identifier des objets, sans lien avec des troubles de la vision. Le terme de prosopagnosie évoque l'impossibilité de reconnaître les visages.

La personne peut compenser par le toucher ou l'ouïe pour identifier l'objet ou l'individu connu.

### ❖ **Troubles des fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives servent au contrôle et à la réalisation des tâches complexes. Il s'agit de tout ce qui concerne la planification et l'organisation.

On observe ces symptômes lorsque les lésions atteignent le lobe frontal.

Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer a des troubles de l'attention et des difficultés de concentration. Elle est distraite par les interférences (radio, télévision, discussions parasites). Elle a également des difficultés à initier une action et à la poursuivre jusqu'au bout et il est compliqué pour elle de réaliser deux tâches simultanément.

Le patient aura donc des difficultés dans la gestion du budget, la préparation du repas, la planification de voyages ou la conduite par exemple, activités qui demandent de la concentration et de l'attention.

### 2.5.3. Troubles psycho-comportementaux

#### ❖ **Anxiété**

L'anxiété est surtout retrouvée chez une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer lorsqu'elle commence à s'apercevoir de ses symptômes. Ceci peut être à l'origine de véritables crises d'angoisse.

#### ❖ **Dépression**

On observe un ralentissement de l'activité, une dégradation des traits de caractère, la personne est triste, se dévalorise, a l'impression d'être un fardeau pour sa famille. L'état dépressif augmente la perte d'autonomie.

#### ❖ **Troubles émotionnels**

Une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer est sujette à des changements d'humeur. On retrouve une apathie, un émoussement affectif, avec une perte d'intérêt pour toute activité. Au stade sévère, on peut distinguer une "incontinence émotionnelle", qui correspond au passage de l'euphorie à un état dépressif, irritable, colérique.

#### ❖ **Agressivité**

L'agressivité est fréquemment retrouvée et s'exprime verbalement par des cris et des insultes. La personne refuse de coopérer et est dans l'opposition. Elle refuse de s'alimenter ou de faire sa toilette par exemple.

L'agressivité va augmenter avec l'évolution de la maladie. Il peut être difficile pour les aidants de comprendre le comportement de la personne atteinte de la maladie d'Alzheimer. La fatigue et l'incompréhension peuvent mener à une agressivité de la part des proches, ce qui peut avoir pour conséquence d'augmenter celle du malade. On restera vigilant pour ne pas rentrer dans ce cercle vicieux.



### ❖ **Agitation**

La personne va avoir des comportements stéréotypés, avec des répétitions de mots ou des gestes obsessionnels. Elle peut même aller jusqu'à la déambulation et la fugue. Ceci peut être dangereux pour la personne et stressant pour l'entourage.

### ❖ **Délires**

Les délires peuvent expliquer l'agressivité et l'agitation.

On retrouve des idées délirantes qui correspondent à de fausses croyances qu'a la personne. Elle pense qu'on veut lui faire du mal, qu'on veut la voler, qu'elle n'habite pas dans sa maison par exemple. On constate aussi des hallucinations, visuelles, auditives ou sensorielles. La personne malade peut voir des choses que les autres ne voient pas, parler à des personnes qui ne sont pas présentes ou entendre des voix.

## 2.5.4. Autres troubles

### ❖ **Troubles du sommeil**

Les troubles du sommeil sont très fréquemment retrouvés chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Elles souffrent de difficultés d'endormissement et de réveils nocturnes. Elles sont victimes d'insomnies et sont somnolentes la journée, on observe donc une inversion du rythme jour - nuit. Il faut être vigilant car en se réveillant pendant la nuit, il se peut qu'elles chutent ou fuguent.

### ❖ **Troubles de la sexualité**

La maladie d'Alzheimer est à l'origine de troubles de la sexualité. Elle va surtout provoquer une inactivité sexuelle, mais dans certains cas elle peut engendrer une désinhibition avec des comportements et des gestes déplacés.

### ❖ **Troubles du comportement alimentaire**

Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, on constate un manque d'appétit et une perte de poids. Plus la maladie évolue, plus on note une forte opposition avec un refus de s'alimenter.

## ❖ Troubles sphinctériens

Dans la maladie d'Alzheimer, l'incontinence urinaire est répandue et l'incontinence fécale est rare.

### 2.6. Diagnostic

Le diagnostic est souvent long, les signes ne sont pas toujours explicites, principalement chez les patients jeunes, c'est-à-dire avant 60 ans. Les symptômes sont souvent mis sur le compte d'un burn-out ou d'une dépression, provoquant alors un retard de diagnostic.

La durée moyenne pour poser le diagnostic de maladie d'Alzheimer est de 2 ans après le début des premiers symptômes, contre 5 ans chez les patients jeunes (15).

Il est nécessaire que le diagnostic soit précoce pour qu'une prise en charge adaptée puisse être mise en place.

Le point d'entrée est souvent le médecin généraliste, qui oriente ensuite vers un ou plusieurs médecins spécialistes (neurologue, psychiatre, gériatre). Dans tous les cas, la prise en charge est pluridisciplinaire, elle fait participer les infirmiers, les neuropsychologues, les orthophonistes, etc.

#### 2.6.1. Diagnostic clinique

La Haute Autorité de Santé a publié des recommandations pour notamment aider au diagnostic de la maladie d'Alzheimer (11).

En consultation, on commence par détecter les plaintes du patient et surtout de l'entourage. Il s'agit principalement d'oublis fréquents qui vont interférer avec la vie de tous les jours. On peut mesurer le retentissement sur la vie quotidienne grâce à l'échelle *Instrumental Activities of Daily Living (IADL)* (cf. annexe 2). Plus le score IADL est bas, plus la personne est dépendante dans ses activités quotidiennes.

Un examen clinique classique est réalisé et on réalise un examen neurologique pour évoquer tout autre diagnostic.

Il existe des Centres Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) situés dans les centres hospitaliers, par exemple au CHU Grenoble Alpes. Les professionnels s'occupent du suivi et de l'accompagnement de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, proposent des consultations mémoire, des bilans neuropsychologiques, des entretiens avec le patient et l'entourage, des examens complémentaires, etc. (16).

Une "consultation mémoire" peut avoir lieu, en ville ou à l'hôpital, et un bilan neuropsychologique est réalisé pour évaluer les fonctions cognitives et exécutives du patient.

Pour ce faire, le neuropsychologue utilisera des tests rapides.

Le test de référence est le *Mini Mental State Examination* (MMSE). La Haute Autorité de Santé conseille d'utiliser "la version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)" (cf. annexe 3) (11). Il permet de réaliser une évaluation globale des fonctions cognitives du patient. Il donne une indication sur les capacités d'orientations spatio-temporelles, de rappel, de calcul, de langage et de praxie. Le résultat dépend de l'âge et du niveau socio-culturel du patient.

**Le test des cinq mots de Dubois** permet d'évaluer le fonctionnement de la mémoire. On vérifie que l'encodage et la récupération se font correctement, grâce à un rappel immédiat, un rappel indicé, une épreuve interférente, puis un rappel différé (cf. annexe 4).

**Le test de l'horloge** permet d'évaluer plusieurs fonctions cognitives et de détecter des troubles des fonctions visuo-spatiales. On demande à la personne de dessiner une horloge en indiquant 11h10 (cf. annexe 5). Plusieurs erreurs peuvent avoir lieu (cf. figure 7).

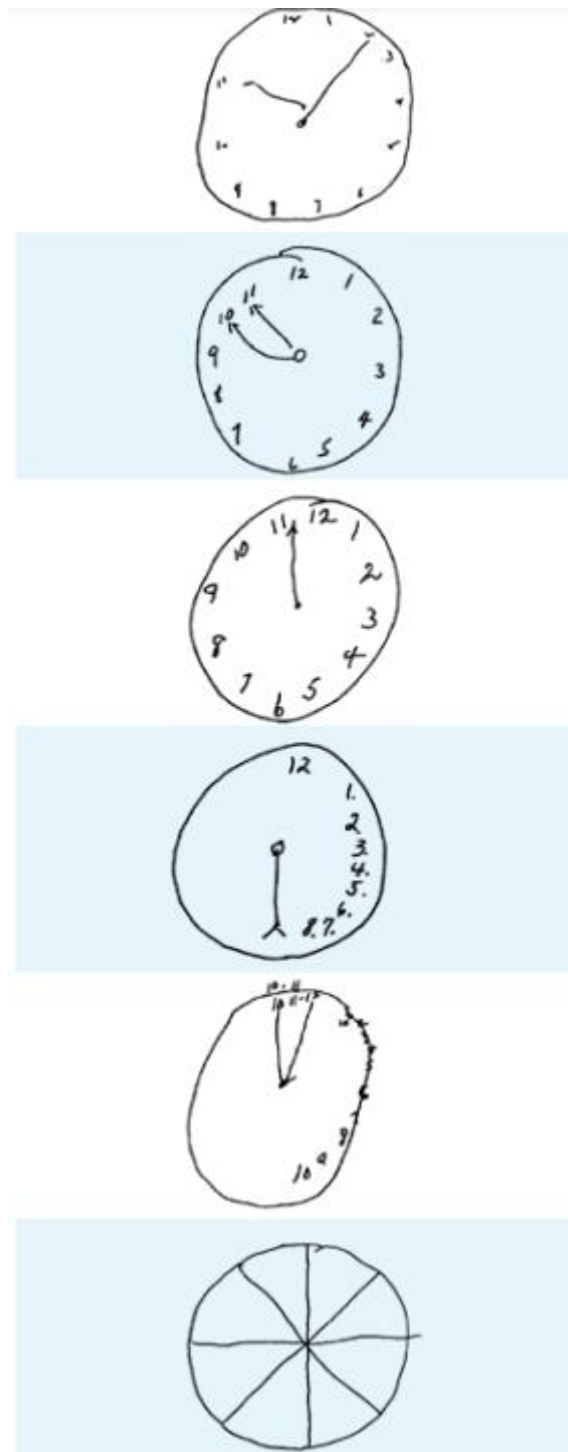


Figure 7 : Exemples d'erreurs réalisées lors du test de l'horloge (17)

Cependant, ces tests ont l'inconvénient de ne pas évaluer les fonctions exécutives du patient.

C'est pourquoi il peut être intéressant de réaliser les deux tests suivants.

**La batterie rapide d'efficacité frontale**, ou **BREF**, contient 6 sous-tests qui vont évaluer le fonctionnement des lobes frontaux (cf. annexe 6).

Enfin, le *Montreal Cognitive Assessment*, ou **MoCA**, est un test complet, qui dure un peu plus longtemps que le MMSE. Il permet d'évaluer la mémoire épisodique, l'attention, le langage, les fonctions visuo-spatiales et exécutives, le calcul, etc. (cf. annexe 7).

Il n'y a pas de consensus sur l'ordre ou le choix des tests. C'est à l'appréciation du professionnel, en fonction des résultats de l'examen clinique et des informations recherchées, de décider quels tests sont les plus adaptés.

### 2.6.2. Diagnostic radiologique

Il est recommandé de réaliser une imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale pour éliminer toute autre pathologie pouvant expliquer les symptômes du patient (tumeur cérébrale, traumatisme crânien, hématome sous-dural) : le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est un diagnostic d'exclusion. Le but est d'évaluer l'atrophie de l'hippocampe (11).

Lorsque l'IRM est contre-indiquée (si pacemaker ou implant cochléaire par exemple) ou que la pratique s'avère compliquée (si le patient est agité), on peut réaliser un scanner cérébral.

On peut également avoir recours à l'imagerie fonctionnelle et utiliser la tomographie par émission de positons (TEP) et la tomographie par émission monophotonique (TEMP), qui permettent de mesurer l'activité cérébrale grâce à l'injection d'un produit radiomarqué (18).

Seul l'examen post-mortem du cerveau permet de confirmer avec certitude le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, grâce à la mise en évidence des plaques amyloïdes et des dégénérescences neurofibrillaires.

### 2.6.3. Diagnostic biologique

Des analyses de sang peuvent être pratiquées pour dépister des pathologies sous-jacentes. Il peut s'agir de carences vitaminiques (vitamine B9, vitamine B12) ou d'une hypothyroïdie. Des sérologies infectieuses peuvent également être réalisées (syphilis, VIH) (11).

Il peut être intéressant de réaliser une ponction lombaire pour doser dans le liquide céphalo-rachidien les deux protéines mises en cause dans la maladie d'Alzheimer. Chez une personne malade, la concentration du peptide bêta-amyloïde sera diminuée car il s'agrège pour former les plaques amyloïdes et celle de la protéine tau sera augmentée (18).

## 2.7. Facteurs de risque

### 2.7.1. Âge

L'âge est le facteur de risque principal de survenue de la maladie d'Alzheimer. Le taux de prévalence de cette pathologie croît avec l'âge (4).

Mais attention, la maladie d'Alzheimer n'est pas due à l'âge, ce n'est pas la finalité du vieillissement.

### 2.7.2. Génétique

En ce qui concerne la forme familiale de la maladie d'Alzheimer, trois mutations sur les gènes sont identifiées (APP, préséniline 1 et 2) avec une transmission sur un mode autosomique dominant.

Quant aux formes sporadiques, il existe également une susceptibilité génétique. Les personnes ayant le gène de l'apolipoprotéine E, et plus particulièrement son allèle E4, ont un risque accru de développer la maladie d'Alzheimer. Elles auront une forte agrégation du peptide bêta-amyloïde et donc la formation de plaques amyloïdes (19). Une étude publiée fin 2019 montre que la présence de l'allèle E4 de l'apolipoprotéine E est également associée à une augmentation de la protéine tau (20).

### 2.7.3. Facteurs de risque cardio-vasculaires

#### ❖ Hypertension artérielle

Plusieurs études ont montré une relation entre hypertension artérielle et risque de déclin cognitif et de démence, et les traitements antihypertenseurs permettraient d'améliorer la fonction cognitive (21).

Une étude parue dans le *Journal of the American Medical Association (JAMA)* en 2019 établit un lien entre l'hypertension pendant la quarantaine et l'apparition d'une démence quelques années plus tard (22). Toutefois, l'article ne différencie pas les types de démences, la question se pose de savoir si l'on peut extrapoler à la maladie d'Alzheimer.

#### ❖ **Diabète**

Présenter un diabète de type 2 augmente de 1,5 à 3 fois le risque de développer une démence de type Alzheimer (23).

Il faudra par ailleurs bien contrôler la glycémie car une étude parue dans le *New England Journal of Medicine* conclut qu'une glycémie élevée augmente le risque de démence (24).

#### ❖ **Hypercholestérolémie**

Enfin, on peut citer l'hypercholestérolémie comme étant aussi un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. L'apolipoprotéine E transporte le cholestérol, notamment au niveau cérébral. L'allèle E2 diminue la cholestérolémie, alors que l'allèle E4 l'augmente (14).

### 2.7.4. Sexe féminin

Deux malades sur trois sont des femmes ; la maladie d'Alzheimer est plus fréquente chez l'homme avant 65 ans, puis on observe une inversion de la tendance, surtout après 80 ans.

Ceci est à mettre en parallèle avec l'espérance de vie de la femme qui est supérieure à celle de l'homme, plus précisément de 5,9 ans en France en 2019 (25).

Une hypothèse fut de se demander si l'inversion de la courbe pouvait être due à des facteurs hormonaux et plus particulièrement à la ménopause. Ainsi, des études ont été menées en donnant à des femmes des traitements hormonaux substitutifs (THS). Même si les conclusions montraient un effet protecteur des THS, de nouvelles études viennent contredire cet effet, et montrent un sur-risque pour les femmes traitées (26) (27).

### 2.7.5. Niveau d'éducation

Il semblerait que la fréquence de la maladie d'Alzheimer est plus élevée chez les personnes ayant un faible niveau d'éducation. En effet, on peut par exemple citer l'étude publiée dans le *British Medical Journal* en 2017 qui démontre qu'un haut niveau de scolarité est associé à un moindre risque de développer la maladie d'Alzheimer (28).

Cependant, une étude parue fin 2020 dans l'*American Journal of Epidemiology* contredit le résultat des études publiées précédemment, et annonce que le niveau d'éducation ne doit pas être considéré comme un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (29).

On comprend que le "niveau socio-culturel" peut impacter le régime alimentaire, la consommation d'alcool ou encore l'activité physique. Il existe donc des facteurs de risque, mais également des facteurs protecteurs que l'on développera plus tard.

## 3. Les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer et les perspectives médicamenteuses

### 3.1. Traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer

Sur le plan biochimique, dans la maladie d'Alzheimer on retrouve un déficit cholinergique et une hyperactivité glutamatergique (30) (31).

Ainsi, l'arsenal thérapeutique va se concentrer sur ces deux axes, avec deux familles de traitements : les **anticholinestérasiques** et les **antiglutamatergiques**.

En France, on trouve quatre traitements commercialisés appartenant à ces deux familles : le donépézil, la rivastigmine, la galantamine et la mémantine.

Nous traiterons uniquement des traitements spécifiques de la Maladie d'Alzheimer, et non de ceux relatifs aux autres symptômes qui peuvent être associés (agressivité, dépression, etc.).

L'objectif de ces traitements est seulement symptomatique : ils n'empêchent pas l'évolution de la maladie, ils n'agissent pas sur les mécanismes responsables de celle-ci, mais uniquement sur certains désordres qu'ils engendrent.



### 3.1.1. Anticholinestérasiques

L'acétylcholine est un neurotransmetteur présent au niveau du système nerveux central et périphérique. Elle est retrouvée dans la fente synaptique et est dégradée par l'acétylcholinestérase, qui hydrolyse l'acétylcholine en choline et acide acétique (cf. figure 8). Une partie de la choline est recyclée et captée par la terminaison présynaptique.

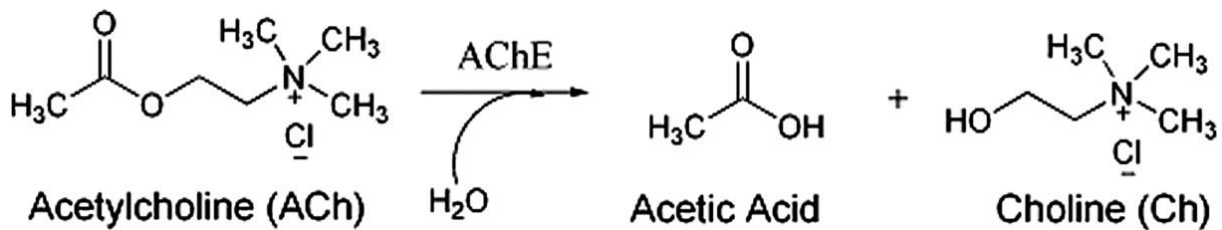


Figure 8 : Dégradation de l'acétylcholine par l'acétylcholinestérase (32)

Les trois premiers traitements de la maladie d'Alzheimer abordés seront donc les anticholinestérasiques, inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Ces médicaments augmentent au niveau de la synapse la concentration d'acétylcholine, qui est essentielle à la transmission normale de l'influx nerveux d'un neurone à un autre. Dans la maladie d'Alzheimer, cette transmission est nettement diminuée.

Il faut donc garder à l'esprit que chez un patient traité par anticholinestérasique dans le cadre de sa maladie d'Alzheimer, il n'est pas cohérent de trouver un médicament anticholinergique dans le reste de son traitement. Ils agissent par antagonisme. On aura une diminution de l'effet du traitement anticholinestérasique et ce dernier peut diminuer l'effet anticholinergique de certains médicaments (ipratropium, oxométhane, oxybutynine).

Les anticholinestérasiques sont utilisés dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer.

### 3.1.1.1. Donépézil (Aricept ®)

Le Donépézil va inhiber de manière spécifique et réversible l'acétylcholinestérase.

#### ❖ Modalités de prescription, formes et dosages disponibles en France

C'est un médicament sur liste I qui nécessite donc une ordonnance pour être dispensé, et uniquement pour la durée indiquée par le prescripteur.

Il s'agit d'un médicament à prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes en gériatrie, en neurologie et en psychiatrie et qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gérontologie (33).

Le chlorhydrate de donépézil est commercialisé en France sous le nom d'Aricept ®, et on dispose de nombreux génériques.

Pour ajuster au mieux les traitements, il existe deux dosages (5 mg et 10 mg) et pour favoriser l'observance, deux formes sont disponibles, comprimés pelliculés et comprimés orodispersibles.

Les comprimés orodispersibles peuvent être utiles chez les patients atteints de troubles de la déglutition. En effet, ces derniers sont retrouvés au stade avancé de la maladie d'Alzheimer. Les patients peuvent oublier de déglutir ou ne plus mastiquer, mais l'intervention d'un tiers pour les aider à s'alimenter augmente le risque d'inhalation (34). Un orthophoniste ou un ergothérapeute pourront donner des solutions aux patients et aux aidants pour adapter le quotidien.

#### ❖ Posologie et adaptation posologique

En début de traitement, on commence à 5 mg / jour au coucher. Au bout de 4 à 6 semaines, en fonction de l'évolution des signes cliniques et de la tolérance, on peut augmenter à 10 mg / jour au coucher.

La biodisponibilité n'est pas diminuée par la prise de nourriture, le donépézil peut donc être pris au cours ou en dehors du repas (35).

Par ailleurs, on note qu'aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance rénale (36).

### ❖ Interactions médicamenteuses

Dans notre rôle de pharmacien, il est important de savoir que le donépézil est substrat des isoenzymes du cytochrome P450 CYP3A4 et CYP2D6, et également de la Pgp (37).

Il peut donc y avoir des interactions médicamenteuses à surveiller avec les inducteurs enzymatiques comme la rifampicine et la carbamazépine ou avec les inhibiteurs enzymatiques comme le kétoconazole, la fluoxétine, le vérapamil et le diltiazem. Il faudra notamment surveiller les interactions avec le millepertuis (inducteur du CYP3A4) et le jus de pamplemousse (inhibiteur du CYP3A4).

Sur le plan pratique, on expliquera au patient que le jus de pamplemousse qu'il boit risque d'augmenter la concentration en donépézil.

Un autre cas concerne les patients sous antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (la fluoxétine ou la paroxétine par exemple) et suivant un traitement par un anticholinestérasique. On conseillera au médecin de remplacer l'antidépresseur et d'en choisir un qui n'influe pas sur les cytochromes, ou si ce n'est pas possible, on conseillera de diminuer la dose de donépézil. Deux cas ont été publiés en 1999 portant sur des patients bien équilibrés sous paroxétine depuis des années, chez qui on a introduit du donépézil et qui ont déclaré des effets indésirables, signes d'un surdosage (38).

Il est important de bien surveiller les interactions médicamenteuses car les patients atteints de la maladie d'Alzheimer sont pour la plupart âgés et bien souvent polymédiqués. À l'officine, on peut ainsi se poser la question des bilans partagés de médication pour améliorer la prise en charge de ces patients, favoriser l'adhésion et diminuer l'iatrogénie médicamenteuse.

### ❖ Effets indésirables

Le donépézil peut être responsable de troubles digestifs parfois importants (diarrhées, nausées, vomissements), de troubles neuropsychologiques (hallucinations, agressivité) et de troubles cardiaques (bradycardie surtout) (39). Une étude publiée en 2020 montre une association entre un traitement par donépézil, l'allongement de l'intervalle QT et le risque de torsade de pointe (40).

Sont décrits également quelques cas d'hypersexualité, qui régressent à l'arrêt du traitement, mais qui reprennent à sa réintroduction (41).

### ❖ Études

Une revue de 2018 a étudié l'effet du donépézil sur des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, du stade léger à sévère. Elle regroupe 30 études randomisées en double aveugle avec au total plus de 8.000 patients et qui comparent le donépézil au placebo.

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer traités par donépézil pendant plus de 6 mois ont de meilleurs résultats aux échelles qui mesurent la fonction cognitive : *Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADAS-Cog), *Mini Mental State Examination* (MMSE) et *Severe Impairment Battery* (SIB). Ils arrivent également à mieux gérer leurs activités quotidiennes, mesurées grâce à l'échelle *Alzheimer's Disease Cooperative Study ADL Severe* (ADCS-ADL-sev), qui est un outil adapté au stade sévère.

Néanmoins, les effets indésirables sont plus fréquents avec le donépézil, et notamment à 10 mg / jour. Il s'agit surtout de nausées, vomissements et diarrhées.

Malgré tout, il y a un biais car la majorité des études est financée par les laboratoires commercialisant le donépézil. On peut se demander si les résultats sont objectifs (42).

De plus, bien qu'en France le donépézil soit indiqué dans les formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer, une étude publiée en 2012 dans le *New England Journal of Medicine* montre que chez des patients avec des formes modérées à sévères, le traitement par donépézil est efficace sur les troubles de la cognition. On reste toutefois critique, car même s'il s'agit d'un article publié dans le *New England Journal of Medicine*, on remarque que les auteurs ont des liens d'intérêts avec les laboratoires qui commercialisent le médicament (43).

### 3.1.1.2. Rivastigmine (Exelon®)

La rivastigmine appartient à la classe des anticholinestérasiques. Elle va former un complexe avec l'acétylcholinestérase, ce qui aura pour action d'inhiber transitoirement l'enzyme. Il y aura donc plus d'acétylcholine disponible pour combler le déficit cholinergique que l'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer.

#### ❖ Modalités de prescription, formes et dosages disponibles en France

C'est un médicament sur liste I qui nécessite donc une ordonnance pour être dispensé, et uniquement pour la durée indiquée par le prescripteur.

Il s'agit d'un médicament à prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes en gériatrie, en neurologie et en psychiatrie et qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gérontologie (44).

L'hydrogénotartrate de rivastigmine est commercialisé en France sous le nom d'Exelon®.

Pour ajuster au mieux la stratégie thérapeutique en fonction de la réponse clinique et de la tolérance, plusieurs formes galéniques existent sur le marché : gélules, solution buvable et patchs transdermiques. En plus de cela, il existe également plusieurs dosages (45).

Le tableau I récapitule les formes et les dosages d'Exelon® que l'on peut trouver sur le marché. A savoir que toutes les formes sont génériquées sauf la forme solution buvable disponible uniquement en princeps.

*Tableau I : Formes et dosages d'Exelon® commercialisés en France*

<b>Exelon®</b>				
<b>Forme galénique</b>	<b>Dosages disponibles en France</b>			
Gélules	1,5 mg	3 mg	4,5 mg	6 mg
Solution buvable	2 mg/ml			
Patch transdermique	4,6 mg/24h		9,5 mg/24h	

### ❖ Posologie et adaptation posologique

On débute le traitement à un dosage de 1,5 mg matin et soir au repas, puis on augmente progressivement, de façon à atteindre 3 voire 6 mg deux fois par jour. Ceci est bien sûr à adapter en fonction de la réponse clinique mais surtout de la tolérance du patient.

Les paramètres pharmacocinétiques d'absorption (C<sub>max</sub> et T<sub>max</sub>) de la rivastigmine diminuent avec la prise concomitante d'aliments, mais pour que le traitement soit mieux toléré on préfère le prendre au cours du repas (46).

Pour ce qui est des patchs transdermiques, on commence par le plus petit dosage pendant au minimum un mois, puis, s'il a bien été toléré par le patient, on passe au dosage supérieur.

Le pharmacien doit donner quelques conseils au patient au moment de la dispensation. Il doit appliquer le patch sur une peau propre, sèche, sans poils, sur le bras, le torse ou le dos. Le patient garde le patch pendant 24h puis le remplace après ce temps de pose. Enfin, il est conseillé d'alterner les zones d'application pour éviter les irritations cutanées

À savoir qu'il ne sera pas nécessaire d'adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale ou hépatique (36).

### ❖ Effets indésirables

Avec les formes galéniques gélules et solution buvable, il peut y avoir quelques effets indésirables gastro-intestinaux tels que des nausées, des vomissements ou des diarrhées mais ceux-ci apparaissent surtout lors de l'instauration ou de l'augmentation de posologie (47). Si les effets persistent, il faut penser à diminuer la posologie car il s'agit d'effets dose-dépendants.

La forme galénique patch transdermique est généralement mieux tolérée, on retrouve surtout des cas d'irritation cutanée au niveau du site d'application (48).

## ❖ Interactions médicamenteuses

Très peu d'interactions médicamenteuses sont décrites avec la rivastigmine. Contrairement aux deux autres anticholinestérasiques, elle n'est pas métabolisée par le cytochrome P450.

On peut préciser que ce traitement est bradycardisant, et que l'associer à d'autres molécules ayant cette particularité peut avoir de graves conséquences. Une étude canadienne souligne le fait que prendre un traitement anticholinestérasique augmente par deux le risque d'être hospitalisé pour bradycardie (49). On surveillera donc régulièrement la tension artérielle du patient.

Il faut par ailleurs être attentif en cas d'association avec des médicaments pourvoyeurs de torsades de pointes (escitalopram, hydroxyzine, sulpiride) car la bradycardie est un facteur de risque. Une surveillance du patient sera nécessaire, avec notamment la réalisation d'un électrocardiogramme.

## ❖ Études

Une revue Cochrane a été publiée en 2015 sur 7 études regroupant 3.450 patients atteints de la maladie d'Alzheimer aux stades légers à modérés.

Ce qui ressort de cette analyse est un effet positif de la rivastigmine sur les troubles de la cognition et sur la gestion des activités de la vie quotidienne. Malgré tout, on remarque un taux d'abandon supérieur dans le groupe de patients prenant de la rivastigmine, très probablement dû aux effets indésirables engendrés. Cependant, les études présentées dans la revue ont été financées par les laboratoires commercialisant la rivastigmine, il faut donc rester vigilant.

Toutefois, une étude de la revue a pointé un sujet important à mon sens : l'impact sur les aidants. Il n'y a pas de différence entre la prise de rivastigmine et la prise du placebo sur la détresse des aidants, mais il est important de s'intéresser à l'entourage du patient, car la maladie d'Alzheimer ne touche pas que le malade, l'aidant, qui peut être un membre de la famille ou un ami, subit une charge physique, psychologique, financière, etc. (47).

### 3.1.1.3. Galantamine (Reminyl®)

La galantamine appartient à la classe des anticholinestérasiques. Elle a une double action : elle inhibe spécifiquement et de manière réversible l'acétylcholinestérase et augmente l'activité de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques au niveau des synapses.

C'est un alcaloïde tertiaire naturel extrait de plantes appartenant à la famille des Amaryllidacées, qui sont des plantes monocotylédones. Cet alcaloïde a tout d'abord été isolé dans le perce neige *G. woronowii*, puis dans des narcisses *Narcissus* spp. (50).

#### ❖ Modalités de prescription, formes et dosages disponibles en France

C'est un médicament sur liste I qui nécessite donc une ordonnance pour être dispensé, et uniquement pour la durée indiquée par le prescripteur.

Il s'agit d'un médicament à prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes en gériatrie, en neurologie et en psychiatrie et qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gérontologie (51).

Le bromhydrate de galantamine est commercialisé en France sous le nom de Reminyl®.

Il existe une forme solution buvable. Le 30 novembre 2018, le Reminyl en gélules à libération prolongée et comprimés pelliculés a été retiré du marché sur choix du laboratoire (52). De nos jours, on retrouve sur le marché uniquement des génériques sous la forme de gélules à libération prolongée, et non plus en comprimés.

La solution buvable est dosée à 4 mg/ml et on dispose de gélules à libération prolongée dosées à 8, 16 et 24 mg.

#### ❖ Posologie et adaptation posologique

Le traitement est initié à 8 mg par jour pendant au moins un mois, puis en fonction de la tolérance et de la réponse clinique du patient, on augmente la posologie et on passe à 16 voire 24 mg par jour.

La galantamine est à prendre le matin de préférence au cours d'un repas pour éviter les effets indésirables digestifs à type de nausées, vomissements ou diarrhées.



En cas d'insuffisance rénale, une adaptation posologique est nécessaire, en s'aidant du site de référence GPR. De surcroît, la galantamine est contre-indiquée chez les patients avec une insuffisance rénale sévère (36).

#### ❖ Effets indésirables

Outre les troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées), une note de l'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) datant de 2015 informe sur le risque de survenue de “réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson et pustulose exanthématique aiguë généralisée) chez des patients traités par galantamine”. Ceci a entraîné une modification du résumé des caractéristiques du produit et de la notice (53).

Un article espagnol publié en 2013 expose ce qui semblerait être le premier cas documentable de pustulose exanthématique aiguë généralisée imputable à la galantamine (54).

Ce sont des effets indésirables qui doivent interrompre le traitement et une déclaration de pharmacovigilance doit être effectuée le cas échéant.

#### ❖ Interactions médicamenteuses

Du fait de son mécanisme d'action cholinomimétique, il s'agit d'un traitement bradycardisant, on fera donc attention en cas d'antécédents cardiaques et de prise de traitements cardiovasculaires. Il faut être particulièrement prudent en cas d'association avec des médicaments pourvoyeurs de torsades de pointes et la réalisation d'un électrocardiogramme est alors nécessaire.

Pour détecter les interactions médicamenteuses, il est important de savoir que la galantamine est substrat des isoenzymes CYP3A4 et du CYP2D6 du cytochromes P450 (37). Ainsi, en cas de traitement associé avec un inhibiteur du CYP3A4 (kétoconazole, clarithromycine, vérapamil, diltiazem) ou du CYP2D6 (fluoxétine, paroxétine), on observe une augmentation des concentrations plasmatiques de galantamine, et donc une augmentation des effets indésirables. Dans ces conditions, il peut donc être nécessaire de réduire la posologie du traitement “anti-Alzheimer”, que ce soit à l'instauration ou lorsqu'un nouveau traitement dit inhibiteur enzymatique est introduit.

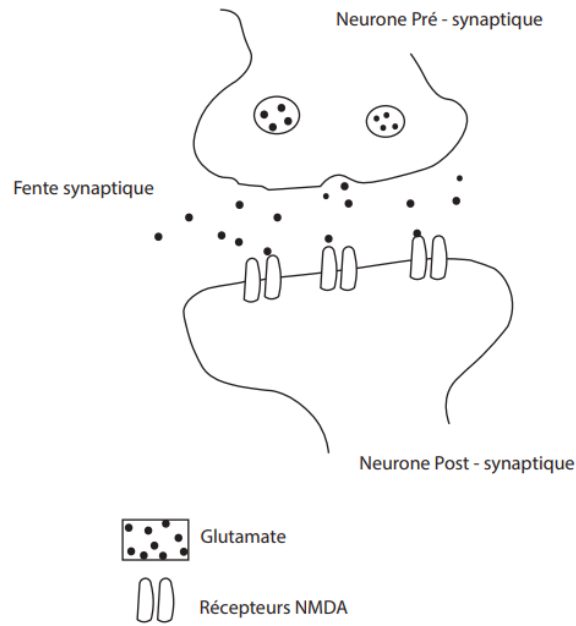
## ❖ Études

Pour ne citer qu'un exemple, une étude annonce un effet positif de la galantamine, par rapport au placebo, sur la fonction cognitive et les activités quotidiennes chez des patients atteints de formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer. Cependant, si on regarde les chiffres en détail, on remarque que seulement 32% de l'effectif de départ est allé jusqu'au terme de l'étude. Ceci nous interroge sur la tolérance du traitement. On retrouve un moindre risque de décès dans le groupe traité par galantamine. Mais environ 50% des patients ont déclaré des effets indésirables dans les deux groupes, et la proportion d'effets indésirables menant à l'abandon de l'étude est supérieure dans le groupe traité par galantamine (55).

### 3.1.2. Antiglutamatergique : Mémantine (Ebixa®)

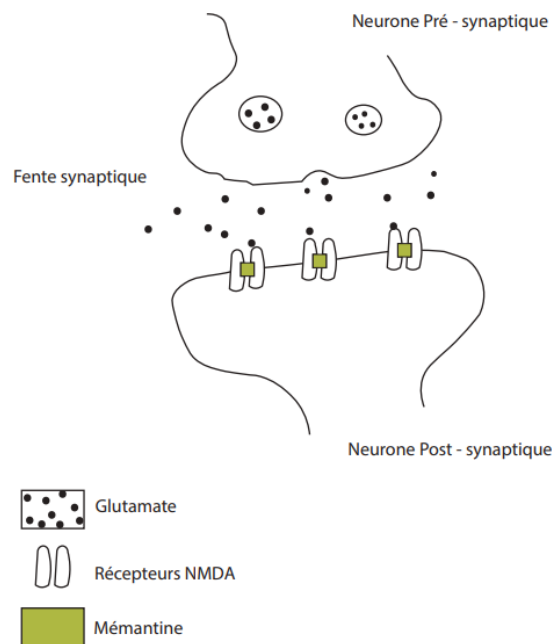
Le glutamate est un neurotransmetteur qui est notamment associé à l'apprentissage et à la mémoire. On le retrouve lors du processus de mémorisation associée aux récepteurs NMDA. Cependant, à forte concentration, le glutamate a un effet neurotoxique et va provoquer la mort neuronale par excitotoxicité (31) (56).

Les articles du *Journal of Alzheimer's Disease* et du *Médecine Sciences* m'ont inspiré à dessiner la figure 9 qui illustre l'hyperstimulation des récepteurs NMDA que l'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer, et qui va provoquer la mort des neurones à la suite d'une entrée excessive de calcium (31) (56).



*Figure 9 : Hyperstimulation des récepteurs NMDA retrouvée dans la maladie d'Alzheimer*

Les antiglutamatergiques sont donc des antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA. Ils jouent un rôle neuroprotecteur en s'opposant au passage intracellulaire du glutamate. La mémantine se fixe sur le récepteur NMDA, bloque l'entrée du glutamate dans le neurone et le protège de la toxicité due au processus dégénératif (cf. figure 10).



*Figure 10 : Blocage de l'hyperstimulation des récepteurs NMDA grâce à la mémantine*

La mémantine est utilisée dans les formes modérées à sévères de maladie d'Alzheimer. C'est le seul médicament utilisable au stade sévère.

### ❖ Modalités de prescription, formes et dosages disponibles en France

C'est un médicament sur liste I qui nécessite donc une ordonnance pour être dispensé, et uniquement pour la durée indiquée par le prescripteur.

Il s'agit d'un médicament à prescription initiale annuelle réservée à certains spécialistes en gériatrie, en neurologie et en psychiatrie et qualifiés en médecine générale titulaires de la capacité en gérontologie (57).

La mémantine est commercialisée en France sous le nom d'Ebixa®. Elle existe sous forme de comprimés pelliculés dosés à 10 mg et 20 mg et de solution buvable dosée à 5 mg par pression de 0,5 ml, et les deux formes sont génériques.

### ❖ Posologie et adaptation posologique

Pour avoir une meilleure tolérance, le traitement est initié de manière progressive. Ainsi, on débute à 5 mg par jour et on augmente chaque semaine de 5 mg. Le but étant d'atteindre 20 mg/jour si le patient le tolère bien.

L'absorption de la mémantine n'étant pas modifiée par la prise alimentaire, elle peut donc être prise avec ou en dehors du repas (58).

En s'appuyant sur les données du site GPR, on remarque qu'il est nécessaire d'adapter la posologie chez les patients ayant une insuffisance rénale, notamment sévère (36).

Un point de vigilance concerne l'élimination rénale de la mémantine. En effet, si le pH urinaire augmente, cela va diminuer l'excrétion urinaire de la mémantine qui va donc s'accumuler et provoquer un surdosage (58).

Le pH urinaire peut s'alcaliniser si on devient végétarien par exemple. Il peut être intéressant de s'appuyer sur les valeurs du PRAL (*Potential Renal Acid Load*), qui correspond à la charge acide rénale potentielle d'un aliment, et qui nous permet de savoir son rôle alcalinisant ou acidifiant sur l'organisme. Il est mesuré dans les urines, et on remarque que les fruits et les

légumes ont un potentiel alcalinisant (PRAL négatif) au contraire de la viande qui a un potentiel acidifiant (PRAL positif) (63).

Sur le même principe, tout traitement jouant sur la fonction rénale va diminuer l'élimination de la mémantine et peut causer une insuffisance rénale. Il s'agit des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des diurétiques de l'anse et thiazidiques, des sartans, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, pour ne citer qu'eux. Si de tels traitements sont associés à la mémantine, il faudra régulièrement contrôler la fonction rénale et la kaliémie du patient.

### ❖ Effets indésirables

Premièrement, on trouve les troubles neuropsychiques, avec des vertiges, des hallucinations, des céphalées, des convulsions ou de la somnolence (58). On préviendra le patient sur ce dernier point pour qu'il soit vigilant en cas de nécessité de conduite automobile.

Dans un second temps, il y a les troubles cardiaques, qui comprennent l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. En juin 2020, *The Pharmaceuticals and Medical Devices Agency Japan*, l'Agence japonaise du médicament, a informé du risque d'apparition de bradyarythmies chez des patients traités par mémantine (59). Cet effet indésirable a donc été rajouté au résumé des caractéristiques du produit japonais (60).

Des effets atropiniques peuvent aussi apparaître sous mémantine tels qu'une sécheresse buccale, de la constipation, ou une rétention urinaire.

### ❖ Interactions médicamenteuses

La mémantine étant un antagoniste NMDA, pour ne pas potentialiser les effets indésirables, il ne faut pas l'associer à un autre antagoniste NMDA tel que le dextrométhorphan, l'amantadine ou la kétamine.

De plus, des études montrent que la mémantine a une composante dopaminergique, ainsi, de la même façon, on évitera de l'associer à des agonistes dopaminergiques ou à de la L-dopa que l'on utilise dans la maladie de Parkinson (61).

Pour ne pas aggraver les effets atropiniques, on ne doit pas l'associer à des traitements anticholinergiques (par exemple oxybutynine, ipratropium, oxoméazine). Il faut être prudent

chez les patients ayant une hypertrophie bénigne de la prostate et ceux ayant des troubles du transit, problèmes retrouvés fréquemment chez les personnes âgées.

De plus, la mémantine pouvant causer des convulsions, on sera prudent en cas d'association à un médicament abaissant le seuil épiléptogène tel que les neuroleptiques ou le baclofène (62).

### ❖ Études

Il a déjà été question de l'article du *New England Journal of Medicine* dans la partie sur le donépézil, mais l'article traitait également de la mémantine chez des patients ayant des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer.

On observe une légère amélioration de la fonction cognitive mesurée grâce au MMSE, chez les patients traités par mémantine. L'amélioration est inférieure au minimum défini par les auteurs préalablement. De plus, on ne met pas en évidence de différence statistiquement significative sur les activités quotidiennes entre le groupe mémantine et placebo (43).

#### 3.1.3. Déremboursement des traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer

Comme depuis de nombreuses années, la Revue Prescrire a inscrit le donépézil, la rivastigmine, la galantamine et la mémantine sur son "bilan 2021 des médicaments à écarter pour mieux soigner" au vu du peu d'efficacité, du fort risque d'interaction et de leurs nombreux effets indésirables (64).

Le 1er août 2018, les traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer ont été déremboursés sur décision d'Agnès Buzyn alors ministre des Solidarités et de la Santé, d'après l'avis de la Haute Autorité de Santé (HAS) de 2016, qui juge que du fait de l'insuffisance de leur intérêt clinique, "ils n'ont plus de place dans le traitement de la maladie d'Alzheimer" (65) (66). Il s'agit donc des princeps et génériques des anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine et galantamine) et de l'antiglutamatergique (mémantine).

Cette décision n'a pas ravi les patients, les aidants et les soignants, et c'est pour cela que l'association France Alzheimer et maladies apparentées, ainsi que sept sociétés savantes, ont

formé un recours pour demander l'annulation du déremboursement et ont saisi le Conseil d'Etat le 27 juillet 2018 (67) (68).

Malgré tout, le 16 décembre 2019, le recours est rejeté, les quatre traitements médicamenteux de la maladie d'Alzheimer restent bien déremboursés et non pris en charge par la Sécurité Sociale. Ceci augmente les coûts pour les patients et leurs aidants et on peut craindre une rupture avec le système de soin, ainsi que l'apparition de prescriptions inappropriées.

L'association France Alzheimer et maladies apparentées a mené un sondage du 9 octobre au 16 novembre 2018 sur 2.463 aidants et 84 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Le but étant d'étudier "l'impact du déremboursement des médicaments dits anti-alzheimer".

80% des personnes interrogées désapprouvent la décision du gouvernement de dérembourser ces traitements. Parmi les personnes sous traitement au moment de l'annonce du gouvernement en juin 2018, 30% ont ou songaient à arrêter leur traitement, et la raison principale évoquée était le coût trop conséquent pour le malade et sa famille. Ceci engendre un arrêt anticipé du traitement, et chez plus de la moitié des personnes qui ont stoppé leur traitement, on a observé une résurgence des symptômes de la maladie. De plus, seulement la moitié des personnes qui ne prennent plus de traitement continuent de consulter un médecin pour le suivi de leur maladie. On assiste donc à une rupture du lien entre le patient et son médecin.

Pour les aidants et les malades, les économies faites par le gouvernement grâce au déremboursement devraient surtout servir à la recherche et aux thérapies non médicamenteuses (69).

Dans la pratique, la Haute Autorité de Santé ne recommande plus l'utilisation de ces traitements dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (70). De plus, les traitements disponibles ont été déremboursés et il s'agit uniquement de traitements symptomatiques qui ne ralentissent pas la progression de la maladie. Nous sommes donc en droit de nous demander quelles sont les perspectives de traitement ? Qu'en est-il de la recherche ? Et quelle est la place des moyens non médicamenteux et des médecines complémentaires ?

## 3.2. Perspectives de traitements de la maladie d'Alzheimer

### 3.2.1. Cibler le peptide bêta-amyloïde

L'aducanumab est un anticorps monoclonal humain développé par le laboratoire américain Biogen. Il cible le peptide bêta-amyloïde dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (71).

Après l'interruption des deux essais cliniques de phase 3 (EMERGE et ENGAGE) durant 7 mois, le laboratoire a finalement déclaré en octobre 2019 que l'injection mensuelle d'aducanumab, comparativement au placebo, permettait de diminuer de 22% le déclin cognitif chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer au stade précoce. On retrouve également une réduction significative des plaques amyloïdes dans le cerveau des patients traités. On reste toutefois critique car l'essai ENGAGE ne donne pas les mêmes résultats positifs que l'essai EMERGE (72).

Biogen a déposé une demande d'autorisation de mise sur le marché à la *Food Drug Autorisation* (FDA), l'Agence américaine du médicament, en juillet 2020 (73).

Cependant, en novembre 2020, le comité consultatif d'experts indépendants de la FDA a donné un avis négatif. La FDA donnera sa décision finale d'ici juin 2021. Si la réponse est positive, il s'agirait du premier traitement autorisé modifiant l'évolution de la maladie d'Alzheimer.

### 3.2.2. Cibler la protéine tau

Physiologiquement, le rôle de la protéine tau est de stabiliser les microtubules au niveau axonal. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, la protéine tau est hyperphosphorylée ce qui va provoquer une désorganisation des microtubules, des dégénérescences neurofibrillaires et la mort du neurone.

Tout d'abord il y a la stratégie dite de l'**immunisation passive** : on injecte au patient des anticorps monoclonaux qui vont cibler les agrégats de protéine tau.

Actuellement, il y a 4 essais de phase 2 en cours.

Malheureusement en septembre 2020, les résultats sur le semorinemab ont été publiés. Il s'avère que l'anticorps n'améliore pas le déclin cognitif, et on n'observe pas de diminution de la protéine tau, bien au contraire. Malgré ces résultats négatifs, une autre étude est en cours et les



résultats devraient arriver fin 2021 (74). Concernant le zagotenemab, le gosuranemab et le tilavonemab, les résultats des essais seront publiés courant 2021 (75) (76) (77).

La stratégie dite de l'**immunisation active** est également étudiée. Il s'agit du principe de la vaccination. On injecte une partie de la protéine tau hyperphosphorylée qui va déclencher une réaction immunitaire chez le patient.

Pour le moment, deux candidats médicaments sont à l'étude (AAD-VAC 1 et ACI-35.030) (78) (79). Il faut toutefois rester vigilant car des essais d'immunisation active ont déjà été menés avec le peptide bêta-amyloïde et il y a eu de graves effets indésirables comme l'apparition de méningoencéphalites (80).

### 3.2.3. Cannabis à usage médical

Le chanvre indien, ou cannabis, ou marijuana (*Cannabis sativa L.*) appartient à la famille des Cannabacées. On retrouve une fibre très résistante dans la tige, et de nombreux principes actifs dans les fleurs. En effet, le chanvre indien contient plus de soixante cannabinoïdes, dont le tétrahydrocannabinol (THC) connu et recherché par les consommateurs récréatifs pour ses propriétés euphorisantes et psychotropes, et le cannabidiol (CBD), cannabinoïde non psychoactif, antalgique, anxiolytique et anti-inflammatoire (81).

En France, la possession, la consommation, la culture et la distribution de cannabis sont interdites et punies par la loi.

L'utilisation du cannabis à usage médical est autorisée dans plus de trente pays dans le monde, mais pas encore en France (82).

Il est notamment autorisé en Suisse où son utilisation est très encadrée depuis 9 ans, et il est particulièrement employé chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

On peut prendre l'exemple de la résidence "Les Tilleuls" à Genève qui depuis plus de 3 ans donne du cannabis à usage médical par voie orale aux patients en impasse thérapeutique. D'après les médecins de la résidence, ce traitement aurait pour effet de réduire la quantité d'anxiolytiques, d'antidépresseurs, de somnifères et d'antalgiques pris par les patients. Malgré tout, cela reste un traitement coûteux non pris en charge par les assurances, de l'ordre de 500 francs suisse / résident / mois (environ 450€) (83).

En France, une expérimentation sur l'utilisation du cannabis à usage médical a lieu depuis fin mars 2021 pour une durée de 2 ans (84). Elle doit permettre d'évaluer la possibilité de la mise à disposition de ce traitement en France. Elle a été retardée à cause de la crise sanitaire.

Le décret du 9 octobre 2020 donne un cadre très précis (cf. annexe 8) (85). Pour l'anecdote, c'est déjà Olivier Véran, qui n'était alors pas encore ministre des Solidarités et de la Santé, qui défendait cet amendement devant l'Assemblée nationale en novembre 2019 (86). La première prescription de cannabis à usage médical a d'ailleurs eu lieu en sa présence.

L'expérimentation va concerner 3.000 patients, pour apporter une solution complémentaire dans le cadre de "douleurs réfractaires aux thérapies (médicamenteuses ou non) accessibles, certaines formes d'épilepsies sévères et pharmacorésistantes, de soins de support en oncologie, situations palliatives et spasticité douloureuse de la sclérose en plaques".

La prescription est réalisée par des médecins volontaires, spécialistes des maladies citées précédemment, et qui auront reçu une formation. Quant à la dispensation, elle est réalisée dans les pharmacies à usage intérieur et les officines de ville volontaires.

Les médicaments, qui relèvent du régime particulier des stupéfiants, sont disponibles sous forme d'huile, de capsules, de fleurs, mais la forme fumée est exclue du fait des risques pour la santé (84) (85).

Le laboratoire Boiron, en difficulté depuis le déremboursement de l'homéopathie, fait partie des neuf duos de fournisseurs de cannabis sélectionnés.

Tous les détails sur l'expérimentation peuvent être retrouvés sur le site de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) (84).

L'Académie de pharmacie souhaite que l'on soit vigilant quant à l'utilisation du terme de cannabis "thérapeutique" pouvant être trompeur pour les patients. De plus, elle souligne que les médicaments utilisés sont des mélanges de plusieurs molécules actives, tétrahydrocannabinol (THC) et cannabidiol (CBD) notamment, avec des ratios cibles, et qu'aucun essai clinique n'est nécessaire (87).

Une revue parue en 2017 fait le point sur les études publiées sur les effets des cannabinoïdes sur des modèles mimant la maladie d'Alzheimer (88). In vitro, le cannabidiol a un effet neuroprotecteur, anti-inflammatoire et antioxydant, et diminue la production du peptide bêta-amyloïde et l'hyperphosphorylation de la protéine tau. In vivo chez des rongeurs, le cannabidiol

a une action anti-inflammatoire et stimule la neurogenèse. Il permet également d'antagoniser les effets psychotropes et psychogènes du tétrahydrocannabinol. Ceci peut être intéressant dans les traitements pour ajuster le ratio du THC par rapport au CBD et ainsi minimiser les effets indésirables. Une étude publiée dans *Nature* souligne aussi l'effet positif qu'a, in vitro, le tétrahydrocannabinol sur la diminution du peptide bêta-amyloïde. On retrouve un effet neuroprotecteur avec une action anti-inflammatoire (89).

À la suite de cette expérimentation, il y a l'espoir que l'usage du cannabis médical soit légalisé en France, et que son utilisation soit étendue à d'autres pathologies comme la maladie d'Alzheimer. À l'avenir, il sera important de former les professionnels, sur le plan médical et relationnel, pour que les patients qui souhaitent tester le cannabis médical ne se sentent pas stigmatisés.

#### 4. Médecines complémentaires et prise en charge non médicamenteuse des troubles de la mémoire

##### 4.1. Conseils hygiéno-diététiques

###### 4.1.1. Alimentation

###### ❖ **Conseils**

L'alimentation de la personne âgée est un important sujet à considérer, notamment si l'individu est atteint de la maladie d'Alzheimer. En effet, cette pathologie a de nombreuses conséquences. Les malades ne font plus les courses, ont des difficultés à tenir leurs couverts, à couper les aliments, et parfois ils ne se souviennent plus s'ils ont déjà mangé. On observe également des troubles de la déglutition, un refus alimentaire et une perte de poids.

L'objectif est de limiter l'incidence sur la vie familiale et sociale, de garder une certaine autonomie et de maintenir un état nutritionnel satisfaisant. L'aidant a un rôle prépondérant dans ce cas. Il peut impliquer le malade dans la préparation du repas, et cuisiner un repas adapté. Il est aussi important d'avoir des couverts appropriés. De nombreuses aides existent dans le cadre du maintien à domicile et de la nutrition (couverts coudés, rebord d'assiette, ouvre-bocal,

éplucheur, etc.) Le repas est un moment à ne pas négliger. Il permet de structurer les journées, en étant un repère pour les personnes malades, et favorise les relations.

En cas de perte de poids ou d'appétit, il est possible de fractionner les repas et d'enrichir l'alimentation en ajoutant par exemple des œufs, du lait en poudre ou du fromage râpé. De plus, relever les saveurs en épiçant les plats permet de leur donner du goût et donc de stimuler l'appétit. Enfin, il faut accepter que la personne puisse manger avec les doigts, et on l'encourage si cela arrive. Il est donc possible de cuisiner des légumes cuits en bâtonnets, des petites pommes de terre, des boulettes de viande, etc. Pour les personnes âgées ayant des problèmes de dentition, il ne faut pas hésiter à bien cuire la viande et la hacher ou la couper finement après cuisson (1) (178).

Il faut être vigilant car les patients atteints de la maladie d'Alzheimer peuvent être touchés par l'anorexie. Elle concerne environ 40% des malades, et mène souvent à la dénutrition (178).

D'après la HAS, est dénutrie une personne ayant au moins un des critères suivants :

- perte de poids  $\geq 5\%$  en 1 mois ou  $\geq 10\%$  en 6 mois
- indice de masse corporelle (IMC)  $< 21$
- albuminémie  $< 35$  g/l
- résultat au *Mini Nutritional Assessment* (MNA) global  $< 17$  (cf. annexe 9)

En fonction des apports alimentaires et du statut nutritionnel, plusieurs stratégies de prise en charge sont conseillées par la HAS (179).

Dans certains cas, il est possible d'avoir recours à des compléments nutritionnels oraux (CNO) hyperprotéiques et hypercaloriques, notamment entre les repas. Il est important de réévaluer l'observance et les besoins au bout de 10 jours de prise. Les CNO sont disponibles à l'officine, et peuvent être pris en charge par l'Assurance Maladie sur prescription médicale (180).

Si le patient a des difficultés à avaler, on peut l'orienter vers un orthophoniste. S'il fait des fausses routes, il faut épaissir l'alimentation avec des poudres épaississantes ou de l'amidon de maïs, et proposer des eaux gélifiées. Dans tous les cas, il faut manger dans le calme, lentement, éviter de grignoter et bien mâcher.

S'il ne mâche pas, il peut être utile de prendre rendez-vous chez le dentiste pour vérifier l'état de la dentition.

Si le malade a perdu du poids, refuse certains aliments, notamment la viande, on l'oriente chez une diététicienne, qui peut proposer des équivalences d'aliments riches en protéines.

Outre tous ces conseils à appliquer lorsqu'une personne est atteinte de la maladie d'Alzheimer, il existe des aliments dits « anti-Alzheimer ». L'alimentation permet d'apporter des éléments spécifiques dont le cerveau a besoin pour fonctionner, et donc pour mémoriser.

### ❖ **Glucose**

Le cerveau a besoin de glucose pour fonctionner correctement. On estime qu'il en consomme 100 mg par minute, soit 144 g par jour. On le retrouve dans les sucres lents que sont le pain, le riz, les pâtes ou la pomme de terre (181). Il est nécessaire que tous les repas contiennent des sucres lents, surtout le dîner, car la mémorisation a lieu pendant le sommeil.

### ❖ **Oméga 3**

Les acides gras rentrent dans la structure des cellules et permettent la cohésion de la bicouche lipidique. Les acides gras bénéfiques sont les oméga 3.

L'acide alpha-linolénique (ALA) est retrouvé dans l'huile de noix, l'huile de colza et les œufs. La source principale d'acide éicosapentaénoïque (EPA) et d'acide docosahéxaénoïque (DHA) est le poisson gras (saumon, sardine, maquereau, truite, etc.). Il est conseillé d'en manger au minimum deux fois par semaine (181).

En effet, la consommation de poissons, gras notamment, est associée à de meilleures performances cognitives chez les personnes âgées. Plus les personnes consomment du poisson, meilleures sont les performances (182). Une consommation hebdomadaire de poisson gras, et donc d'oméga 3, réduirait jusqu'à 60% le risque de développer la maladie d'Alzheimer (183). Les oméga 3 sont ainsi souvent retrouvés dans les compléments alimentaires conseillés lorsqu'une plainte mnésique est évoquée.

Les oméga 3 sont également retrouvés en grande quantité dans les fruits secs oléagineux, dont la noix. Sans la coque, elle ressemble au cerveau, et d'après la théorie des signatures, les aliments sont bénéfiques aux parties du corps qui leur ressemblent (cf. figure 11). Ainsi, consommer des noix permettrait d'améliorer les performances cognitives et la mémoire.



Figure 11 : Théorie des signatures (184)

### ❖ Acides aminés essentiels

Les acides aminés essentiels, sont au nombre de huit, et correspondent à des acides aminés non produits par l'organisme, qui doivent donc être apportés par l'alimentation. Ils permettent notamment de synthétiser l'acétylcholine. Il s'agit de l'histidine, l'isoleucine, la leucine, la lysine, la méthionine, la phénylalanine, le tryptophane et la valine. Ils sont retrouvés dans les protéines (viande, poisson, œufs) et les produits laitiers (181).

### ❖ Vitamines

Les vitamines font partie intégrante de l'alimentation, et ont un rôle indispensable pour l'organisme et le cerveau (181).

La vitamine **B1** permet l'utilisation du glucose et a une action inhibitrice de l'acétylcholinestérase. Les aliments riches en B1 sont le jambon, les lentilles ou le foie.

Les sources les plus importantes de vitamine **B2** sont les abats, le lait et les œufs.

La vitamine **B3** est quant à elle retrouvée en quantité dans les cacahuètes, les abats et le saumon par exemple.

La vitamine **B6** favorise la production d'acétylcholine et les abats en sont la principale source.

En cas de carence en vitamine **B9**, on observe une diminution des performances cognitives, notamment de la mémoire. Les sources sont les abats, les asperges, les carottes et le chou par exemple.

Le foie est la source essentielle de vitamine **B12**. En contiennent également, le jaune d'œuf et le poisson.

La vitamine **C** est essentielle. Elle est antioxydante et va potentialiser l'absorption du fer. Elle abonde dans les fruits et légumes frais : les agrumes, les fraises, le persil, les épinards, etc.

La vitamine **E** est, elle aussi, antioxydante, elle protège du vieillissement, et est majoritairement retrouvée dans les huiles végétales.

### ❖ Minéraux

Le cerveau a également besoin de minéraux pour fonctionner efficacement (181).

Le **fer** permet un transport optimal d'oxygène via les globules rouges. On le trouve principalement dans les abats, la viande rouge et les lentilles.

Une carence en **iode** entraîne un déficit en hormones thyroïdiennes, pouvant aller jusqu'au « crétinisme », se traduisant par une déficience mentale. L'iode est présent dans les fruits de mer et le poisson.

De plus, le cerveau a besoin de **phosphore**, qui permet la production d'acétylcholine, neurotransmetteur indispensable, et déficitaire dans la maladie d'Alzheimer. Il est présent en abondance dans les laitages.

### ❖ Boissons

Les boissons ne sont pas à négliger.

Il a été démontré que la prise régulière de **caféine** chez la souris réduit la formation de protéine tau hyperphosphorylée et de peptide bêta-amyloïde, que l'on retrouve dans la maladie d'Alzheimer (185) (186).

La caféine agit en se fixant aux récepteurs adénosinergiques A2A et en diminuant certains mécanismes inflammatoires, ce qui favorise la mémorisation. Elle permettrait donc de réduire le risque de développer la maladie d'Alzheimer. En effet, les personnes consommant 3 à 4 tasses de café par jour ont un risque plus faible de développer la maladie d'Alzheimer (187).

Cependant, la caféine perturbe le sommeil, or c'est à ce moment que le peptide bêta-amyloïde incriminé dans la maladie d'Alzheimer doit être éliminé. Tout est donc une question d'équilibre. Il faudrait consommer les boissons contenant de la caféine avec modération, et pas trop tard dans la journée.

Par ailleurs, boire du **vin** aurait un effet bénéfique sur la mémoire, grâce à la présence de polyphénols dont le resvératrol. Chez les souris, une consommation modérée et quotidienne de vin rouge est associée à une réduction du risque de développer la maladie d'Alzheimer, via une diminution de la quantité de peptide bêta-amyloïde (188).

Chez l'homme, consommer quotidiennement de l'alcool, et plus particulièrement du vin rouge, est lié à une amélioration des fonctions cognitives (189). Chez les plus de 60 ans, on remarque une meilleure mémoire épisodique et un volume d'hippocampe plus important (190).

Il est plutôt conseillé de boire une petite quantité d'alcool plusieurs fois dans la semaine, que faire des excès de temps à autre.

Pour résumer, l'assiette idéale se rapproche donc du **régime méditerranéen**. Il s'agit finalement d'un mode de vie avec une alimentation équilibrée.

Comparativement au régime occidental classique associant sucreries, pizzas et autres produits transformés, le régime méditerranéen est riche en oméga 3, polyphénols, antioxydants, vitamines et minéraux. C'est donc un régime riche en fruits, légumes, poissons, incluant de façon plus modérée, viandes, produits laitiers et vin, et réduisant les aliments industriels, les sucreries et les graisses saturées. En effet, le régime méditerranéen permettrait d'améliorer les performances cognitives et réduirait jusqu'à 40% le risque de développer la maladie d'Alzheimer (191) (192).

#### 4.1.2. Activité physique

D'après l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), l'activité physique correspond à « tout mouvement corporel produit par les muscles squelettiques, responsable d'une augmentation de la dépense énergétique » (141). Il s'agit donc de toute activité réalisée pendant la vie quotidienne, que ce soit au travail, à la maison, pendant les loisirs ou les déplacements.

Dans l'inconscient collectif, parler d'activité physique, renvoie à faire du sport. Or, sont considérés comme tels le jardinage, le bricolage, le ménage, la cuisine ou encore la marche. Il n'est pas nécessaire de courir un marathon. Une simple promenade permet de stimuler tous les sens.



L'OMS a donné fin 2020 ses nouvelles recommandations hebdomadaires en matière d'activité physique :

Elle conseille aux adultes de pratiquer entre 2h30 et 5h d'activité d'intensité modérée ou entre 1h15 et 2h30 d'activité d'intensité soutenue par semaine, ainsi que de réaliser du renforcement musculaire au moins deux fois par semaine. L'objectif est également de diminuer la sédentarité. Pour les personnes âgées de plus de 65 ans, il est recommandé de travailler l'équilibre au minimum trois fois par semaine (141).

Ceci a de nombreux intérêts, notamment une bonne influence sur la santé en général : les avantages pour le cœur, le sont aussi pour le cerveau. Plus particulièrement, on note un impact positif sur la mémoire (142) (143) (144) (145) (146).

Il n'y a pas encore de consensus sur le type d'activité physique, l'intensité, la quantité et les modalités de pratique, mais les bénéfices sur la cognition des patients sont avérés. Une méta-analyse publiée en 2008 estime que la pratique d'une activité physique au minimum deux fois par semaine diminue de 28% le risque de démence et de 45% le risque de développer la maladie d'Alzheimer (166). De plus, l'exercice physique est associé à une augmentation de la taille de l'hippocampe et à une amélioration de la mémoire. Ceci s'explique grâce à la plasticité cérébrale et à la mise en place de la neurogénèse. Enfin, cela va permettre d'influencer les facteurs de risques modifiables de la maladie d'Alzheimer, que sont le diabète et l'hypertension par exemple. Normaliser la pression artérielle permettrait de diminuer la fréquence de la maladie d'Alzheimer.

Étant considérée comme une activité physique, si une personne atteinte de la maladie d'Alzheimer cuisine, au-delà du mouvement corporel et de la dépense énergétique, elle doit se souvenir des ingrédients ou mémoriser la recette le temps de la préparer. De plus, lorsqu'elle goûte un plat, cela fait intervenir sa mémoire sensorielle.

L'activité physique a ainsi de nombreux bénéfices. Il faut donc continuer à se stimuler ou stimuler la personne malade, ne serait-ce que quelques minutes chaque jour.

De plus, grâce à elle, la qualité du sommeil et le temps d'endormissement sont améliorés (147). Or, il a été démontré que le sommeil favorise la mémorisation.

### 4.1.3. Sommeil

Le sommeil correspond à « un état physiologique actif de restauration caractérisé par la suspension, périodique et réversible de la conscience et de la vie de relation et répondant à un besoin de repos de l'organisme » (148). Sont observés une baisse du tonus musculaire, de la vigilance et de la réactivité aux stimulus.

Le sommeil est composé de 3 à 6 cycles se succédant au cours d'une nuit, chacun durant entre 90 et 120 minutes et étant constitué de différentes phases (cf. figure 12).

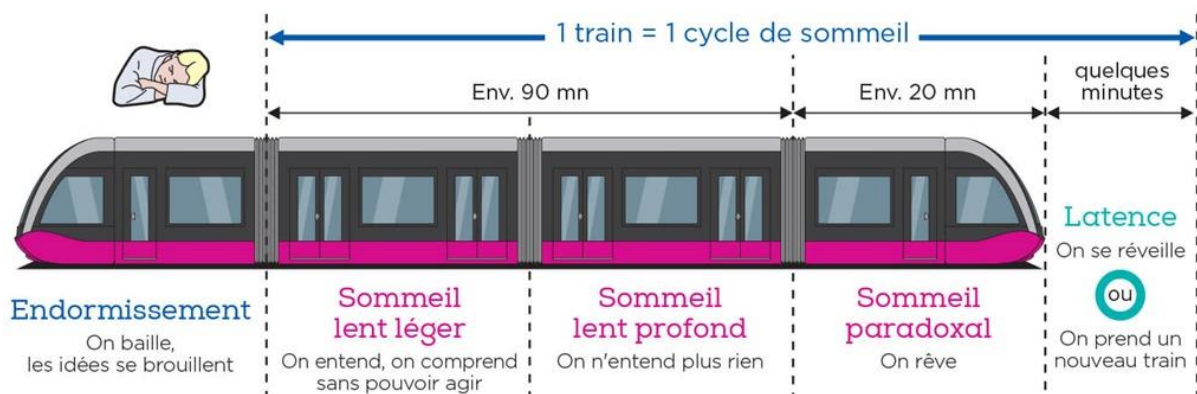


Figure 12 : Schématisation d'un cycle du sommeil sous la forme d'un train du sommeil (149)

Lorsque l'on commence à bâiller, que les yeux picotent, c'est qu'un cycle du sommeil est en train de débuter. En imageant, il ne faut pas rater le train, sinon le suivant ne passe que dans 1h30 environ. Suivent ensuite une phase de sommeil lent léger puis profond. Arrive enfin la phase du sommeil paradoxal pendant laquelle on rêve. Après ceci, il y a une phase de latence, de quasi-réveil. Deux possibilités se présentent, soit repartir pour un nouveau cycle et passer dans un sommeil lent, soit se réveiller (cf. figure 12).

La quantité de sommeil nécessaire dépend des individus, de leurs besoins propres. Certains sont dits « petits dormeurs » et d'autres « gros dormeurs ». Les premiers ont besoin de moins de 6h de sommeil par nuit et les seconds entre 9 et 10h. Le temps de sommeil total moyen est d'environ 7h sur 24h (150). Une étude publiée en avril 2021 dans *Nature Communications* conclut à une augmentation de 30 % du risque de démence chez les petits dormeurs, par rapport à des personnes dormant 7h par nuit entre 50 et 70 ans (245).

Le sommeil peut être influencé par le bruit, la température, le mode de vie, l'exposition aux écrans, les pathologies préexistantes, etc.

Il existe différents troubles du sommeil, le plus fréquent étant l'insomnie, qui correspond à une diminution de la quantité et de la qualité du sommeil. Elle se manifeste par des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes ou une sensation de sommeil non réparateur.

Le sommeil peut être évalué en réalisant une polysomnographie, qui permet de détecter certains troubles du sommeil tel qu'un syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) (151). Être atteint de SAHOS augmente le risque de développer une maladie d'Alzheimer. En effet, d'après une étude publiée en 2020 dans le *JAMA Neurology*, ces personnes présentent des dépôts de peptide bêta-amyloïde importants, protéine impliquée dans la maladie d'Alzheimer (167). Soigner le trouble respiratoire permettrait donc de ralentir l'évolution de la maladie.

Le sommeil est une fonction essentielle. Il permet de prévenir certaines maladies cardiovasculaires, de récupérer physiquement et mentalement, et a également un rôle dans la mémoire (150). Chez les adolescents, le sommeil favorise une augmentation de la matière grise (154).

Ainsi, le sommeil est indispensable à la mémoire et à l'apprentissage (152) (153).

Dormir permet de consolider les informations. Durant la nuit, le cerveau traite toutes les informations acquises pendant la journée. Cela favorise la mémorisation à long terme, notamment la mémoire déclarative. En effet, en première partie de nuit, le sommeil lent est majoritaire et son but est d'épurer et d'effacer les informations inutiles. En deuxième partie de nuit, le sommeil paradoxal est majoritairement retrouvé et permet de traiter les souvenirs en lien avec les émotions et de consolider la mémoire procédurale.

Lorsqu'il y a une dette ou une privation de sommeil, on observe donc un problème au niveau de la consolidation, ainsi qu'une diminution de la plasticité synaptique. Ceci est également retrouvé dans certaines pathologies telles que la schizophrénie, dans laquelle le sommeil est perturbé.

Chez les personnes âgées, le sommeil devient plus léger et est plus fragmenté. Ceci favorise les siestes au cours de la journée, portant préjudice au sommeil nocturne. On observe une diminution du sommeil profond, ce qui provoque des problèmes de mémorisation en lien avec la mémoire déclarative.

Ainsi, outre la quantité d'heures de sommeil, il faut veiller à sa qualité. Il peut être utile de détecter de possibles pathologies (SAHOS, syndrome des jambes sans repos) qui expliqueraient que le sommeil soit perturbé. La prescription de somnifères n'est pas toujours l'unique solution. On privilégie en première intention la mise en place d'un rituel du sommeil, de ne pas dormir dans une pièce trop chauffée, d'éviter les écrans avant le coucher et de ne pas manger un dîner trop consistant par exemple.

#### 4.1.4. Conseils pratiques

En utilisant les téléphones qui font de nombreuses actions à notre place, le cerveau est moins sollicité. Il existe tout un éventail de solutions pour entretenir notre mémoire.

Se concentrer, réaliser une tâche à la fois, limiter l'utilisation des téléphones sont des astuces permettant de moins oublier. Il est favorable de laisser vagabonder ses pensées, car créer des associations permet de renforcer la mémorisation. De nombreux moyens mnémotechniques existent, notamment créer une histoire pour faciliter la rétention de nombreuses informations.

Il est également important de créer et de maintenir du lien social. Pour cela, il est possible de s'inscrire dans des clubs en fonction des centres d'intérêts, de discuter sur des forums internet ou avec des voisins. Le tout est d'avoir des échanges agréables et variés pour pallier l'isolement.

Il est aussi utile d'apprendre de nouvelles choses (langues, littérature, politique, etc.). Les CCAS proposent des cours d'informatique pour les personnes âgées, et sur internet on retrouve des cours gratuits en ligne (Mooc) et des conférences (TEDx). Varier les activités ne peut qu'être bénéfique.

De plus, faire du calcul mental et éviter de se servir d'une calculatrice (pour faire ses courses, ses comptes ou les soldes) permet de développer la mémoire à court terme, c'est ce qu'on appelle faire de la « gymnastique du cerveau ».

Enfin, il faut diminuer le stress, qui est nécessaire pour nous stimuler, mais lorsqu'il devient trop important, a un impact négatif et perturbe la mémorisation. Pratiquer une activité physique permet de gérer le stress et d'améliorer les fonctions cognitives des individus (166).

Il est important de stimuler cognitivement les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, pour ralentir les troubles cognitifs. Leur seront proposés des exercices pour travailler la mémoire, l'attention ou le raisonnement, mais également des stratégies à mettre en place pour faciliter leur quotidien. La prise de notes sera encouragée, ainsi que l'utilisation d'un agenda.

## 4.2. Phytothérapie

### 4.2.1. Ginkgo

#### ❖ La description botanique (197) (198) (199)

Le Ginkgo (*Ginkgo biloba* L.) est aussi appelé « arbre aux quarante écus ». Il appartient à la famille des Ginkgoacées, est originaire d'Asie, mais est retrouvé dans de nombreux pays.

Le Ginkgo est un grand arbre pouvant atteindre jusqu'à 40m de hauteur. Il est dioïque, c'est-à-dire qu'il y a un arbre femelle et un arbre mâle.

Les feuilles sont très caractéristiques :



Figure 13 : Feuilles de *Ginkgo biloba* (193)

Elles sont de couleur vert foncé à jaune doré en automne. Elles peuvent mesurer de 5 à 8 cm, sont alternes, pétiolées, avec un limbe aplati en forme d'éventail, échancré au milieu avec deux lobes (d'où le nom *biloba*) (cf. figure 13).

Les inflorescences sont unisexuées.



Figure 14 : Inflorescences mâles (à gauche) et femelles (à droite) du *Ginkgo biloba* (194)

Les inflorescences mâles sont des chatons. Quant aux inflorescences femelles, on retrouve un ou deux ovules sur chaque rameau (cf. figure 14).

Le Ginkgo appartient au groupe des gymnospermes, c'est-à-dire que l'ovule est nu. Il n'y a pas de fruit à proprement parler. Le « pseudo-fruit » est une drupe, qui ressemble à une mirabelle jaune et qui a une mauvaise odeur (cf. figure 15).



Figure 15 : Pseudo-fruit du *Ginkgo biloba* (195)

### ❖ **Les principaux constituants et leurs propriétés pharmacologiques** (197) (198) (199)

La feuille du Ginkgo est inscrite à la Pharmacopée européenne et française (196).

Elle contient plusieurs composés chimiques, dont certains sont intéressants du point de vue pharmacologique. Sont retrouvés des **flavonoïdes**, des **terpènes** soit sesquiterpéniques (bilobalide), soit des diterpènes (ginkgolides A, B, C, J, M), ainsi que des **acides ginkgoliques**.

Les essais cliniques sont réalisés avec les extraits EGb-761 et LI-1370. Une action antioxydante et antiradicalaire a été démontrée, notamment grâce aux flavonoïdes. Les ginkgolides, surtout B, inhibent le *platelet activating factor* (PAF), impliqué dans l'agrégation plaquettaire, la bronchoconstriction et les réactions inflammatoires. Enfin, le Ginkgo permettrait de protéger les neurones du peptide bêta-amyloïde.

### ❖ **La drogue**

D'après la Pharmacopée Européenne, la feuille séchée de Ginkgo a une teneur de 0,5 à 1% en flavonoïdes.

Les feuilles sont utilisées sous forme **d'extraits standardisés** renfermant 22 à 27 % de flavonoïdes, 5 à 7 % de terpènes lactoniques (dont environ 2,8 à 3,4 % de ginkgolides A, B, C et 2,6 à 3,2 % de bilobalide) et moins de 5ppm d'acides glycoliques (197) (198).

### ❖ **Les indications**

Le ginkgo est utilisé en France pour améliorer les fonctions cognitives, surtout liées à l'âge (mémoire, concentration, attention) ainsi que dans les troubles de la circulation sanguine (jambes lourdes, hémorroïdes, syndrome de Raynaud, claudication intermittente, vertiges, acouphènes) (197) (198) (199).

C'est la plante la plus connue du public et des professionnels pour traiter les problèmes mnésiques (cf. partie 6).

### ❖ La posologie

Dans le cadre d'une utilisation concernant les troubles cognitifs, la posologie maximale recommandée par l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) est de 240 mg d'extrait par jour, par voie orale, à répartir en 2 à 3 prises (197) (200).

Il est préférable d'utiliser le Ginkgo sous forme d'extrait standardisé, les quantités de molécules chimiques étant ainsi bien définies.

### ❖ Les produits disponibles à l'officine

Il existe plusieurs médicaments disponibles en France à l'officine. Ces produits contiennent des quantités d'extrait inférieures aux posologies maximales.

Le **Tanakan®** et le **Vitalogink®** sont composés d'extrait sec de feuille de Ginkgo biloba uniquement. Le **GinkorFort®** contient de l'extrait sec de Ginkgo associé à de la troxérutine et de l'heptaminol, pour une action veinotonique.

Des compléments alimentaires contenant du Ginkgo, seul ou en association, existent également chez Arkopharma ou Naturactive par exemple.

### ❖ Les effets indésirables

Les effets indésirables, notamment lors de l'utilisation d'extraits standardisés de Ginkgo, sont rares. Sont toutefois décrits des hémorragies, des troubles gastro-intestinaux, des cas d'allergies et de convulsions (197) (199) (200).

### ❖ Les interactions médicamenteuses (200) (201) (202)

L'association du Ginkgo avec d'autres plantes ou médicaments antiagrégants et anticoagulants (ail, ginseng, antiagrégants plaquettaires, antivitamine K, anticoagulants oraux directs, etc.) n'est pas conseillée car cela augmente le risque hémorragique.

De plus, il faut éviter d'associer le Ginkgo à des traitements antiépileptiques (valproate, phénytoïne) ou à des IPP, car il diminue l'efficacité de ces traitements.

Le mécanisme du Ginkgo sur le cytochrome P450 n'est pas certain, il existe quelques cas d'inhibition et d'autres d'induction des mêmes isoformes.



#### ❖ **Les contre-indications** (197) (198) (199)

Le Ginkgo est contre-indiqué en association avec des antiagrégants ou anticoagulants ou si la personne présente des troubles de la coagulation, du fait de l'augmentation du risque hémorragique. Il est conseillé d'arrêter la prise de Ginkgo au moins 3 jours avant une chirurgie. De plus, il ne faut pas utiliser le Ginkgo à l'état brut car on retrouve des acides ginkgoliques urticants provoquant des allergies de contact.

Enfin, on ne l'utilisera pas pendant la grossesse, du fait du risque hémorragique et de son potentiel utérotonique, ni pendant l'allaitement par précaution.

#### ❖ **Les effets sur la cognition**

Une méta-analyse a regroupé les études traitant de l'effet du Ginkgo en cas de démence. La prise d'un extrait standardisé de Ginkgo, comparativement au placebo, est associée à de meilleures fonctions cognitives, ainsi qu'à une meilleure gestion des activités de la vie quotidienne pour les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (203).

Une autre revue conclut que ces effets ne sont valables que chez les patients âgés de moins de 75 ans (204).

Des essais cliniques contrôlés randomisés avec de larges échantillons sont nécessaires pour confirmer les effets du Ginkgo.

Malgré tout, la revue Prescrire a inscrit le Ginkgo sur sa liste 2021 des médicaments à écarter pour mieux soigner, en raison du manque d'efficacité et de ses effets indésirables (205).

### 4.2.2. Thé vert

#### ❖ **La description botanique** (198)

Le thé vert (*Camellia sinensis* L.) appartient à la famille des Théacées et est originaire de Chine. Le théier est un arbre mesurant de 5 à 10 m, mais souvent réduit à 2 m pour la culture.

Les feuilles sont alternes, brillantes, longues, ovales, dentelées et de couleur vert foncé. Lorsqu'elles sont jeunes, elles présentent un duvet, qui disparaît quand elles deviennent plus

âgées. Les fleurs sont blanches, avec un grand nombre d'étamines jaunes au centre, et ont une bonne odeur (cf. figure 16).



*Figure 16 : Feuilles et fleurs de Camellia sinensis (206)*

Le théier est une plante angiosperme, qui possède donc des fruits ou capsules contenant les graines qui vont servir à ensemercer de nouveaux plants. Cependant, la récolte concerne le bourgeon et les feuilles jeunes.

La différence entre les couleurs de thé repose sur le traitement effectué sur les feuilles après la récolte. L'infusé obtenu à partir des feuilles de thé vert est de couleur jaune pâle.

#### ❖ **Les principaux constituants et leurs propriétés pharmacologiques**

La feuille de thé vert est inscrite à la Pharmacopée européenne et française (196) (207).

C'est la feuille jeune non fermentée et rapidement dessiquée à chaud qui est utilisée, et elle doit contenir au minimum 2% de caféine (208).

La feuille non fermentée contient principalement des acides aminés (théanine surtout), des oligoéléments (dont du fluor) et de nombreuses vitamines (groupe B, C, E, K). Sont aussi retrouvées des bases puriques, plus particulièrement la caféine (cf. figure 17), et en moindre quantité de la théophylline et de la théobromine. La feuille de thé vert est également riche en polyphénols antioxydants, dont des tanins et des flavonoïdes (catéchines, surtout l'épigallocatechine-3-gallate ou EGCG) (198).

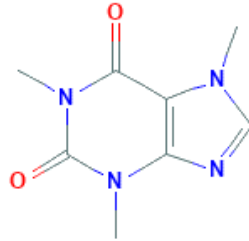


Figure 17 : Structure chimique de la caféine (209)

La L-théanine a un effet relaxant et permet de réduire le stress. Elle contrebalance l'effet de la caféine, qui agit sur le système nerveux central, en ayant un effet stimulant qui augmente la vigilance et qui est également diurétique (210) (211).

### ❖ Les indications

Après l'eau, le thé est la boisson la plus consommée dans le monde. On le trouve en Chine, au Japon, en Afrique du Nord, etc.

Le thé vert a de nombreuses indications, notamment en cas de fatigue, de diarrhées, de rétention d'eau ou en tant que brûleur de graisses. Il est également utilisé pour ses propriétés neuroprotectrices dans le cas de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (198).

### ❖ Les formes existantes et les posologies conseillées

Les feuilles de thé vert peuvent être utilisées sous différentes formes.

Premièrement, sous forme d'**infusion**.

Dans de l'eau à ébullition, on dépose les feuilles séchées (pour 250 ml d'eau, environ 1 cuillère à café), qu'on laisse en contact pendant 1 à 5 min. On obtient un infusé jaune pâle. Une tasse de thé vert contient environ 100 mg de catéchines et 50 mg de caféine (212).

À l'officine, il peut s'agir de thé vert en vrac, ou de sachets de thé prêts à l'emploi. Il existe notamment une référence de la marque « Thés de la Pagode » permettant de stimuler la mémoire et les fonctions cognitives grâce à la combinaison de thé vert, Ginkgo biloba, mélisse, romarin et lavande (213).

On retrouve également à l'officine des **comprimés ou gélules** d'extrait de feuille de thé vert. La quantité d'extrait est variable mais est en moyenne de 300 mg, ce qui correspond à 3 tasses de thé vert.

Il n'y a pas de consensus sur les posologies. Toutefois, en fonction de l'indication, on conseille de prendre entre 600 et 1.200 mg d'extrait de feuille par jour (206) (214). Le plus important est de vérifier qu'il y a une concentration en actifs (catéchines et caféine) suffisante.

Enfin, il existe des **complexes** associant différents composés dont des plantes, des vitamines et des oligo-éléments, nécessaires au bon fonctionnement de la mémoire. Par exemple Cerveau clair® contient de la noix, de la grenade, du thé vert (apportant de la théanine), de l'origan et des vitamines du groupe B.

Il est fortement conseillé de prendre le thé vert en dehors des repas.

#### ❖ **Les effets indésirables**

La prise de thé vert peut provoquer quelques insomnies, surtout s'il est pris tardivement dans la journée. On conseille donc de ne pas boire de thé vert en fin de journée pour ne pas perturber le sommeil.

De plus, sont également rapportés des cas de nausées, des diarrhées, d'anxiété et d'irritabilité. Par ailleurs, la caféine ayant une action diurétique, si l'action recherchée n'est pas celle-ci, l'augmentation de la diurèse peut se révéler gênante.

À forte dose sont retrouvés des cas d'hypertension, d'arythmie et de convulsions.

Enfin, des cas d'hépatotoxicité ont été décrits à la suite de la prise d'extrait hydroalcoolique de thé vert (198).

#### ❖ **Les interactions médicamenteuses** (201) (202)

Le thé contenant de la vitamine K, on évite d'en prendre avec un traitement concomitant par antivitamine K, mais également par antiagrégants plaquettaires, anticoagulants oraux directs et plantes aux propriétés anticoagulantes (Ginkgo biloba, Panax ginseng, etc.).

On évite aussi l'association du thé vert avec d'autres traitements ou plantes diurétiques (piloselle, oliver, etc.), hypokaliémisants (laxatifs osmotiques ou irritants, séné, etc.), digitaliques, antiarythmiques et antihypertenseurs.

Par ailleurs, il faudrait écarter la prise de tout autre psychostimulant (éphédrine, amphétamines, cocaïne) ou produit contenant de la caféine, à défaut de provoquer de l'hypertension.

De plus, du fait d'une potentielle toxicité pour le foie, on déconseille l'association du thé vert à d'autres traitements ou plantes hépatotoxiques telles que la bourrache.

Enfin, le thé vert peut diminuer l'absorption du fer. Ainsi, il est conseillé de prendre le thé à distance du repas (au moins 1h) et de toute supplémentation martiale.

#### ❖ **Les contre-indications**

La prise de thé vert est contre-indiquée chez les personnes ayant des antécédents de reflux gastro-œsophagien, d'ulcère gastro-duodéal et de troubles cardiaques (hypertension artérielle, arythmie) (207). Les personnes souffrant d'anxiété ou d'insomnie doivent, quant à elles, limiter leur consommation.

#### ❖ **Les effets sur la cognition**

Un régime riche en flavonoïdes, notamment ceux contenus dans le thé vert, est associé à un moindre risque de développer la maladie d'Alzheimer (215). Les flavonoïdes ont un rôle antioxydant et antiradicalaire, permettant de ralentir le vieillissement cellulaire, et ils auraient également un rôle neuroprotecteur. En effet, une forte consommation de thé vert est associée à de meilleures fonctions cognitives, mesurées à l'aide du MMSE (216). On peut expliquer cela grâce à une concentration importante en catéchines dans le thé vert, et plus particulièrement en EGCG. Ce dernier interviendrait sur le peptide bêta-amyloïde, notamment en empêchant la formation de plaques amyloïdes, significatives dans la maladie d'Alzheimer (217) (218). De plus, la consommation d'une boisson contenant de l'extrait de thé vert améliorerait la mémoire de travail en intervenant sur la plasticité neuronale, créant ainsi de nouvelles connexions entre les zones pariétales et frontales du cerveau. Toutefois, l'étude a été réalisée sur un très faible échantillon de 12 individus (219). De nouvelles recherches sont nécessaires.

### 4.2.3. Huperzia

#### ❖ La description botanique (220) (221)

L'Huperzia (*Huperzia serrata*) est utilisée dans la médecine traditionnelle chinoise. Elle est aussi appelée « qian ceng ta ». C'est une plante retrouvée tout particulièrement en Chine et elle est très utilisée en Asie et aux États-Unis.

Elle appartient à la famille des huperziacées, anciennement incluse dans les lycopodiacées.

L'Huperzia est une plante herbacée qui possède une tige horizontale, mesurant entre 10 et 30 cm, et se ramifiant en un point entre 2 et 4 fois. Les feuilles sont glabres, lancéolées, dentelées, de couleur vert foncé et mesurent de 2 à 4 cm. Elles sont insérées en spirale tout le long de la tige. On note également la présence de sporanges en forme de rein, qui vont libérer des spores de juin à octobre (cf. figure 18).



Figure 18 : *Huperzia serrata* et grossissement des sporanges (220)

### ❖ Les principaux constituants et leurs propriétés pharmacologiques (198) (220)

La plante entière d'*Huperzia serrata* est récoltée pour son usage médicinal.

Elle contient des triterpènes, des flavonoïdes, et des alcaloïdes. Elle peut contenir 0,2% d'alcaloïdes, que sont par exemple la lycodine, la lycodoline, la lycopodine, l'huperzine B, et surtout l'huperzine A.

L'huperzine A est donc un alcaloïde extrait de l'*Huperzia serrata* (cf. figure 19).

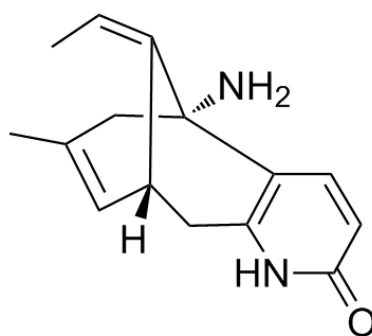


Figure 19 : Structure chimique de l'huperzine A (222)

C'est un inhibiteur réversible de l'acétylcholinestérase, augmentant ainsi la quantité d'acétylcholine disponible. Ce neurotransmetteur étant déficitaire dans la maladie d'Alzheimer, on comprend l'intérêt de cette molécule dans la prise en charge de cette pathologie neurodégénérative.

### ❖ Les indications (198) (220)

L'huperzia est utilisée traditionnellement dans la médecine chinoise. Elle est indiquée dans de nombreux cas divers et variés, tels que la fièvre, la schizophrénie, les entorses et même en cas d'intoxication aux organophosphorés.

Elle trouve son utilisation dans le maintien de fonctions cognitives normales, notamment dans la maladie d'Alzheimer, et elle est autorisée dans cette indication en Chine depuis 1994.

### ❖ Les formes disponibles et la posologie conseillée

Dans des boutiques asiatiques, il est possible de trouver de l'huperzia fraîche ou séchée. On l'utilise sous forme de décoction, c'est-à-dire que l'on plonge tout d'abord la plante dans de l'eau froide, portée ensuite à ébullition, puis laissée refroidir.

Toutefois, pour retrouver une concentration en huperzine A bien précise, il est préférable de choisir des compléments alimentaires sous forme de gélules ou comprimés. L'*Huperzia serrata* est inscrite sur la liste, éditée en 2014, des plantes pouvant faire partie de la composition des compléments alimentaires en France (223).

Il en existe ainsi contenant uniquement de l'huperzine A, éventuellement associée à des vitamines du groupe B.

On retrouve aussi des compléments alimentaires associant de l'*Huperzia serrata* et du *Ginkgo biloba* (Alzazine® par exemple) pour potentialiser les effets sur la mémoire et les fonctions cognitives.

La posologie recommandée d'huperzine A est de 200 à 400 µg par jour, à répartir en une ou deux prises, au cours d'un repas (224).

### ❖ Les effets indésirables (198) (224) (225)

Très peu d'effets indésirables sont décrits à la suite de l'utilisation d'huperzine A. Les nausées et les vomissements peuvent être prévenus en prenant l'huperzine au milieu du repas. Sont également retrouvés quelques insomnies, vertiges et baisse d'appétit.

Prise à de fortes doses, elle peut causer des troubles cardiaques de type bradycardie, arythmie, etc.

### ❖ Les interactions médicamenteuses

Du fait de son mécanisme d'action, l'huperzine A ne doit pas être associée à d'autres anticholinestérasiques (donépézil, rivastigmine, galantamine).



### ❖ Les contre-indications

Les personnes ayant des troubles cardiaques doivent être vigilantes quant à la prise d'*Huperzia serrata* ou de tout complément alimentaire contenant de l'huperzine A.

### ❖ Les effets sur la cognition

La grande majorité des études a été réalisée en Chine.

L'huperzine A semble améliorer les fonctions cognitives et la gestion des activités de la vie quotidienne des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (225) (226) (227). Elle est efficace dans les troubles cognitifs légers à modérés (228). Elle a un impact positif sur la mémoire, la cognition et le comportement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. De plus, elle aurait un effet antiradicalaire, protègerait de l'excitotoxicité provoquée par le glutamate et diminuerait la toxicité induite par le peptide bêta-amyloïde (229). Ainsi au-delà de son effet sur l'acétylcholine, elle aurait un effet neuroprotecteur, tout ceci favorisant une meilleure mémoire.

L'huperzine A donne des résultats prometteurs, avec l'avantage d'avoir peu d'effets indésirables. Ainsi, l'*Huperzia serrata* est une plante qui mériterait d'être plus utilisée en France dans les troubles de la mémoire.

## 4.3. Art-thérapie

### 4.3.1. Définition de l'art-thérapie

L'art-thérapie est une technique de soins au travers de divers moyens artistiques. C'est une thérapie complémentaire dans la prise en charge globale de la personne malade.

Elle se développe de plus en plus, pour toutes les populations, notamment les personnes âgées, et pour toutes les pathologies, dont la maladie d'Alzheimer. Les séances peuvent être individuelles ou collectives.

Elle permet de développer l'expression artistique, la créativité et la stimulation de la pensée. Il s'agit pour les patients d'une manière différente d'exprimer ce qu'ils ne peuvent pas dire à l'oral. L'objectif est thérapeutique, et non simplement d'apprendre une technique artistique. En effet, le but n'est pas de créer de l'art, mais de passer par l'art pour se soigner. Il n'est pas nécessaire d'avoir un talent artistique pour faire de l'art-thérapie. La personne mène son soin, la finalité étant d'accroître l'autonomie et le bien-être.

L'art-thérapie permet d'améliorer la cognition, les émotions, les sensations, les expressions et les comportements, notamment chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer (230) (232).

L'Association Française de Recherches et Applications des Techniques Artistiques en Pédagogie et Médecine (AFRATAPEM) a réalisé des enquêtes, en 2012 et 2015, qui donnent la répartition des différentes techniques d'art-thérapies utilisées (cf. figure 20).

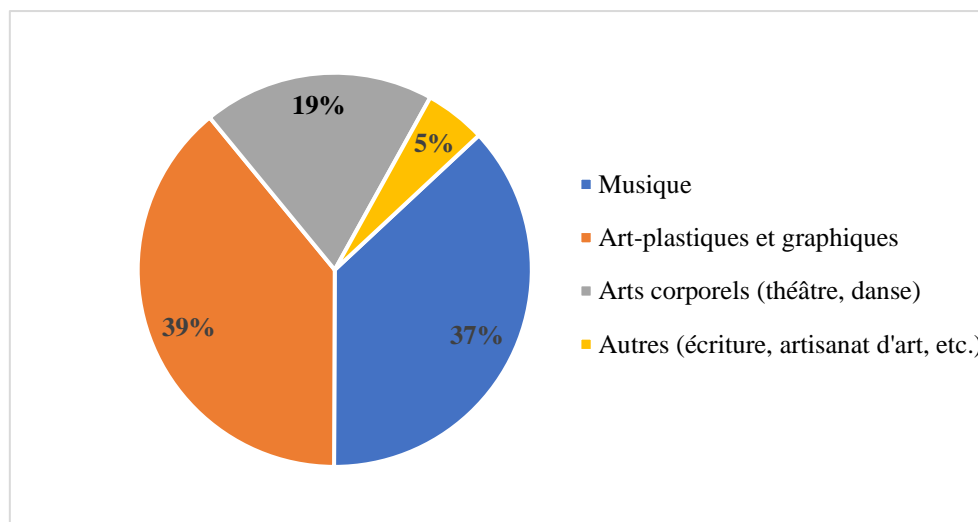


Figure 20 : Répartition des techniques d'art-thérapie (233)

L'art-plastique est la catégorie la plus représentée, quasiment au même niveau que la musique. Viennent ensuite les arts corporels tels que le théâtre et la danse. De nombreuses autres techniques peuvent être utilisées, l'idée étant de stimuler l'imagination.

Il est important de choisir le médiateur artistique en fonction de l'objectif de soins à atteindre. Il peut s'agir de peinture, dessin, collage, écriture, poterie, marionnettes, théâtre, danse, musique, etc.

### 4.3.2. Arts plastiques et thérapie

« Plastique » en grec veut dire formé, modelé. Cela représente donc tout ce qui peut être mis en forme (234). Les arts plastiques comprennent par exemple la peinture, le dessin, le collage, les mandalas, le coloriage, la sculpture, la calligraphie, etc. (230) (231).

L'œuvre révèle souvent ce que les personnes ressentent intérieurement. C'est une manière différente de s'exprimer, et parfois de se valoriser.

Une étude montre que les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sont toujours capables de peindre (235).

On peut citer l'exemple de l'artiste William Utermohlen (1933 - 2007), atteint de la maladie d'Alzheimer, qui depuis son diagnostic prit l'habitude de réaliser des autoportraits.

La première œuvre date d'une trentaine d'année avant sa maladie. Les suivantes ont été réalisées pendant les 5 ans qui ont suivi son diagnostic. En se penchant sur ses œuvres, on remarque une dominance des couleurs vives, qui, au fil du temps, cèdent la place à des nuances plus sombres. Le visage devient moins précis, voire inexistant (cf. figure 21). Malgré sa maladie, l'artiste continua de peindre, et même s'il n'arrivait plus à se représenter, c'était sa thérapie.

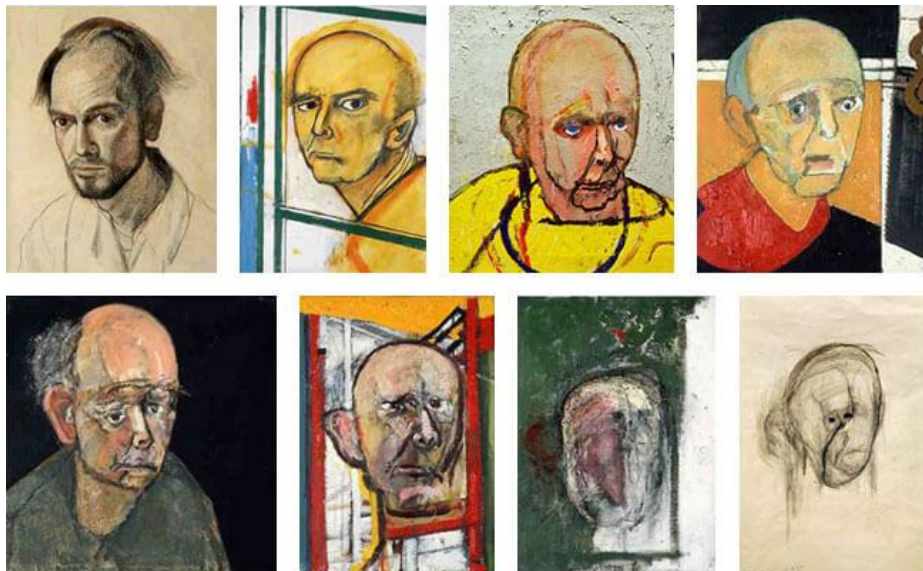


Figure 21 : Série d'autoportraits de William Utermohlen (1933 - 2007) (236)

### 4.3.3. Musicothérapie

D'après la Fédération Française de Musicothérapie, la musicothérapie est « une pratique de soin, de relation d'aide, d'accompagnement, de soutien ou de rééducation, utilisant le son et la musique, sous toutes leurs formes, comme moyen d'expression, de communication, de structuration et d'analyse de la relation. Elle s'adresse, dans un cadre approprié, à des personnes présentant des souffrances ou des difficultés liées à des troubles psychiques, sensoriels, physiques, neurologiques, ou en difficulté psycho-sociale ou développementale » (237).

La pratique de la musicothérapie va de l'écoute à la production de morceaux, en passant par l'interprétation d'œuvres connues. De nombreux instruments peuvent être utilisés dans ce cadre (violoncelle, piano, voix, etc.) (230) (231).

Une étude suédoise a comparé l'influence de la musique sur l'apparition de démences et de troubles cognitifs sur des jumeaux. Celui ne jouant pas de musique a 64% de risque de développer ces troubles par rapport à son jumeau musicien (238).

Chez les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, la musique améliore la mémoire épisodique, le langage et la cognition. Elle diminue l'anxiété, l'agitation et les symptômes de dépression (239).

La musicothérapie est utilisée lors de soins et de gestes douloureux, pendant la toilette, lors du changement de pansements, etc. Elle permet d'apaiser la personne. Dans d'autres cas, elle permet de reconforter et de stimuler. Et il arrive qu'elle favorise l'émergence de souvenirs.

C'est le cas de Marta C. Gonzalez, ancienne danseuse étoile atteinte de la maladie d'Alzheimer, aujourd'hui résidente dans un EHPAD en Espagne, et qui était muette et plus du tout active. L'association « Musica para despertar », lui fit écouter la musique du Lac des cygnes, la résidente s'ouvrit tout à coup et reproduit la chorégraphie qu'elle réalisait autrefois. La musique lui permit de se remémorer sa vie d'antan (240).

#### 4.3.4. Danse-thérapie

La danse-thérapie est l'utilisation de la danse et du mouvement en tant que médiateur artistique et thérapeutique. Le patient exprime en rythme ce qu'il ressent intérieurement à l'aide de mouvements corporels, au moyen du chant ou de la musique (230) (231).

Le projet « caravane de la mémoire » propose des ateliers de tango dans les EHPAD, notamment aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. La plus grande difficulté réside dans le fait de retenir les pas, toutefois, il ne faut pas mettre la pression aux résidents. Le but est de faire cette activité dans une atmosphère détendue. La pratique et la répétition permettent une meilleure mémorisation.

Par ailleurs, il n'est pas nécessaire de proposer une danse qui se réalise en couple, danser seul permet au patient de laisser libre cours à son imagination, c'est un moyen de communication non verbal permettant de s'ouvrir sur le monde.

Une étude a comparé l'effet de la pratique d'une activité physique classique et de la danse sur la cognition des personnes âgées. On observe une augmentation du volume de l'hippocampe, aire impliquée dans la mémorisation, plus importante chez les danseurs. Ainsi, pratiquer la danse pourrait avoir un impact positif sur la mémoire, et donc prévenir le déclin cognitif (241).

#### 4.3.5. Dramathérapie

La dramathérapie utilise le jeu théâtral en se servant par exemple de la représentation classique du théâtre, de l'improvisation, de masques, de clowns ou de marionnettes (230) (231).

La personne peut s'ouvrir et avoir l'impression d'être plus entière. Il faut parfois raconter son histoire pour mieux se l'approprier. Le théâtre est un travail que la personne réalise sur elle-même, qui nécessite un effort sur la mémoire, les souvenirs, les émotions, etc.

Toutefois, pour des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, cet exercice théâtral peut s'avérer difficile car elles sont parfois détachées de la réalité. Tout dépend du stade de la maladie. Cependant, la dramathérapie leur permet de libérer des émotions refoulées, de créer du lien social, de développer la communication et d'être moins renfermées sur soi. Elle permettrait également de diminuer le déclin cognitif des personnes âgées (232) (242).

#### 4.3.6. Muséothérapie et œuvres d'art

Outre-Atlantique, depuis novembre 2018, les Médecins Francophones du Canada, en association avec le musée des Beaux-Arts de Montréal, ordonnent des « prescriptions muséales » pour que leurs patients profitent gratuitement des bénéfices de l'art sur la santé physique et mentale (243).

En France, les visites de musées s'organisent progressivement, mais en raison des difficultés pour certaines personnes âgées de se déplacer, et plus récemment à cause des restrictions dues à la crise sanitaire, des visites virtuelles se mettent en place (244).

Par ailleurs, on remarque que de plus en plus d'œuvres d'art sont exposées dans les salles d'attente de médecins ou laboratoires d'analyses médicales, permettant ainsi de s'évader, de faire travailler l'imagination, mais également de diminuer le stress et l'angoisse. Ainsi l'art a de nombreux avantages.

#### 4.4. Ludothérapie et ateliers mémoire

La ludothérapie, comme son nom l'indique, est la thérapie par le jeu. Le ludothérapeute organise des jeux, des activités diverses et variées dans un but thérapeutique.

Elle est surtout utilisée chez les enfants pour gérer les situations de stress, d'angoisse ou d'hyperactivité. Comme le dit André Stern, « pour l'enfant, jouer et apprendre sont synonymes » (168).

De nos jours, la ludothérapie est en plein essor et est de plus en plus utilisée chez l'adulte dans le cas de pathologies telles que la maladie de Parkinson ou d'Alzheimer. De nombreux EHPAD proposent des séances de ludothérapie pour leurs résidents, et créent même des espaces réservés à cette activité.

Jouer est ainsi la meilleure façon d'apprendre et de se stimuler, en associant plaisir et créativité. Le jeu devient un exutoire. Pour les patients, le jeu est source de motivation, ils essayent de se surpasser.

L'étude LUDIM donne un cadre ludique précis pour des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les résultats de cette étude montrent une efficacité du jeu dans la prise en charge de ces patients. On observe une amélioration de leur bien-être, une augmentation des interactions sociales et une diminution des troubles du comportement (169).

L'utilisation des jeux, dits sérieux, a de nombreux intérêts, dont une amélioration de la concentration et de la mémoire à court terme (170). Les « **serious games** » (ou « jeux sérieux ») se développent de plus en plus. Il s'agit de jeux vidéo avec un objectif, dans notre cas, de soin. Ils combinent ainsi les dimensions thérapeutiques et ludiques.

Sur le site internet **curapy.com**, de nombreux jeux sont disponibles, pour les patients qui peuvent s'exercer quand ils le souhaitent, ou pour les professionnels (en se créant un compte gratuitement) qui peuvent soit proposer des séances à leurs patients et suivre leurs performances, soit en réaliser quelques-unes eux-mêmes (171). Il s'agit de jeux vidéo thérapeutiques, validés pour plusieurs maladies, dont la maladie d'Alzheimer.

Le jeu *X-Torp*, reconnu comme dispositif médical, est utilisé pour des patients atteints de cette maladie. Il associe des activités d'endurance et des activités cognitives stimulant la concentration, l'attention et la mémoire. Ce jeu a subi une évaluation clinique pendant 1 mois, sur un panel de 10 patients atteints de pathologies neurodégénératives, dont 3 de la maladie d'Alzheimer, et 8 patients sains. L'utilisation du jeu montre une amélioration de la motricité, de la cognition et de la mémoire. On remarque aussi des effets positifs sur les émotions et le comportement (172). L'échantillon était beaucoup trop restreint, une nouvelle étude est en cours sur un nombre plus important de patients. En effet, il est nécessaire de réaliser des essais contrôlés randomisés pour évaluer l'efficacité des jeux vidéo par rapport à d'autres thérapies. Il existe également un jeu pour les aidants afin de gérer le quotidien, donner des conseils et les soutenir.

On trouve aussi des sites internet avec des jeux gratuits pour entraîner sa mémoire. Sur **memozor.com** ou **ibraining.com**, il y a de nombreux jeux de *memory*, de *Simon*, consistant à mémoriser et reproduire une série de sons ou de couleurs, ou des jeux demandant de mémoriser une liste de mots ou une suite de chiffre à restituer par exemple (173) (174). Il y aussi le site **mon-qi.com**, sur lequel on retrouve des tests de QI et des test psychotechniques (175).

Outre les jeux vidéo ou les jeux sur internet, il est important de ne pas oublier les jeux de plateau ou papier. Il ne faut pas hésiter à proposer aux patients de réaliser des puzzles, des Sudoku, des mots fléchés, etc. Il existe également des jeux de *memory* avec de grandes cartes, utiles pour les personnes âgées (176). Le tout est d'être créatif, pour se stimuler de façon ludique.

Le *Scrabble*, les mots croisés, le *Trivial Pursuit* font par exemple travailler la mémoire sémantique. Participer à un *Escape game* fait fonctionner la logique. On peut également proposer aux patients de faire des jeux de devinettes pour faire intervenir la communication verbale. Regarder des albums photos permet également de se remémorer des souvenirs.

Tous ces exercices peuvent être utilisés lors d'**ateliers mémoire**. Il peut également y avoir des exercices faisant travailler la mémoire sémantique, comme retrouver le mot qui correspond à une définition ou trouver les consonnes manquantes d'un mot. Les patients n'ayant plus confiance en leur mémoire, le but est d'améliorer l'estime qu'ils ont d'eux-mêmes. On peut aussi proposer des exercices et des techniques de mémorisation, comme lire un texte et le retenir, décrire une photo après l'avoir vue, etc. Pour être efficace, les exercices doivent être faits régulièrement. Ces exercices permettant de renforcer les fonctions cognitives sont regroupées sous le terme de **remédiation cognitive** (177).

#### 4.5. Zoothérapie

La zoothérapie est aussi appelée « médiation par l'animal ou « thérapie assistée par l'animal ». D'après Jules Loss, « la zoothérapie est une technique thérapeutique, individuelle ou de groupe, caractérisée par l'assistance d'un animal soigneusement sélectionné et entraîné, avec lequel un intervenant, dûment formé à cette fin, travaille pour maintenir ou améliorer la performance d'un client sur un ou plusieurs plans (cognitif, physique, psychologique, social ou affectif). Cette technique devrait idéalement être utilisée à l'intérieur d'une approche plus vaste qui l'encadre et lui donne un sens » (155).

La zoothérapie est donc une thérapie non médicamenteuse, complémentaire aux soins, consistant en l'utilisation d'animaux lors de séances. Tout doit être fait dans le respect de l'animal.



La zoothérapie a été découverte par le pédopsychiatre Boris Mayer Levinson en 1953. Un jeune enfant autiste ne communiquant pas avec le monde aperçut le chien du docteur, se dirigea directement vers lui, le caressa et lui parla. Le chien est un médiateur qui permet la communication (156).

En 2003 est fondé l'Institut français de zoothérapie qui dispense des formations permettant d'obtenir une certification (164). Le thérapeute doit avoir une formation médico-sociale, ainsi qu'une spécialisation lui permettant d'intervenir avec des animaux. L'empathie du thérapeute est un critère essentiel, il doit être vigilant aux signes de communication non verbale (regard, posture, etc.).

Les animaux utilisés pendant ces séances peuvent être des chiens, des chevaux, des animaux de la ferme, des dauphins ou des oiseaux par exemple. L'animal est un médiateur, le but étant qu'il rentre en contact avec l'individu.

La zoothérapie peut être utilisée à tout âge et dans de nombreuses situations telles que l'autisme ou la trisomie 21. Certains établissements pour personnes âgées proposent aux résidents des séances de zoothérapie, notamment aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Il existe de nombreuses associations intervenant dans les hôpitaux et les EHPAD. Pour n'en citer qu'une, l'association « Les sabots du cœur » utilise l'équithérapie, c'est-à-dire la zoothérapie avec un cheval. Le cheval Peyo est spécialisé dans deux domaines, que sont les soins palliatifs et l'oncologie pédiatrique (165).

La zoothérapie a de nombreux bienfaits. La présence d'un animal est une source de motivation pour la motricité et la communication. Les personnes reproduisent les gestes du thérapeute, ce qui fait travailler les articulations, la mobilité est ainsi favorisée, ils peuvent toucher et caresser l'animal, le brosser ou le promener. C'est un moment de convivialité, d'échange et de partage. Le but est de promouvoir le contact et de former du lien social. En effet, le contact avec l'animal permet de créer des interactions sociales (157). L'animal a un effet relaxant, les personnes sont apaisées, elles arrivent à mieux gérer leurs émotions, sont plus concentrées et moins apathiques (157) (158) (159). La zoothérapie a un impact sur la santé mentale et physique, notamment du point de vue cardiovasculaire, avec une diminution de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (157). De plus, il s'avère qu'elle a également un effet sur la mémoire à court terme, mais aussi à long terme car les personnes se rappellent de souvenirs datant de leur

enfance (160) (161). Enfin, on observe une amélioration des fonctions cognitives chez les personnes suivant des séances de zoothérapie, avec un meilleur score au test MMSE (162).

La majorité des études montrent donc un intérêt de la zoothérapie sur le bien être psychologique des résidents. Il ne faut toutefois pas négliger les allergies ou les peurs des personnes malades. Pour éviter ces effets néfastes, une alternative est d'utiliser des animaux robots. Il existe par exemple un robot représentant un bébé phoque appelé PARO (pour *personal robot* en japonais). Son utilisation permet de diminuer la quantité de traitements psychotropes et d'antidouleurs, et également de réduire le stress et l'anxiété chez des personnes âgées atteintes de démence (163).

## 5. Les aidants, les solutions de répit et les institutions pour personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

### 5.1. Les aidants

#### 5.1.1. La situation des aidants

Selon la loi du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement, « est considéré comme proche aidant d'une personne âgée son conjoint, le partenaire avec qui elle a conclu un pacte civil de solidarité ou son concubin, un parent ou un allié, définis comme aidants familiaux, ou une personne résidant avec elle ou entretenant avec elle des liens étroits et stables, qui lui vient en aide, de manière régulière et fréquente, à titre non professionnel, pour accomplir tout ou partie des actes ou des activités de la vie quotidienne » (90).

Les aides apportées sont variées. Cela concerne les tâches ménagères, les soins quotidiens, la gestion administrative ou encore le soutien moral. L'aidant peut également aider financièrement, accompagner chez le médecin, aller à la pharmacie, etc. Il peut le faire par affection ou par devoir moral.

En France, on compte entre 8 et 11 millions d'aidants dont 3,9 millions déclarés par une personne de plus de 60 ans vivant à domicile et 720.000 par des personnes institutionnalisées (92). 54 % des aidants ignorent qu'ils le sont, notamment en raison du lien affectif qui existe avec la personne âgée malade (93).

Si l'on brosse le portrait des aidants, on constate que les enfants de la personne malade représentent 53,4 %, les conjoints 27,3 %, et 7,3 % est un aidant hors cadre familial. Huit aidants sur dix sont donc les conjoints et les enfants. On note que 59,5 % sont des femmes.

De plus, la moitié est à la retraite et quatre aidants sur dix sont actifs. Ainsi, les aidants qui travaillent doivent essayer de trouver un équilibre entre leur vie professionnelle, personnelle et l'aide apportée.

Les enfants aidants qui vivent avec la personne âgée malade sont dits cohabitants. Ils s'avèrent être moins souvent en couple, n'ont pas d'enfants, sont plus souvent au chômage et en invalidité que les enfants aidants non-cohabitants. Ceci concerne surtout les hommes. On peut se demander si la situation d'aidant n'entraîne pas une certaine précarité (92).

La perte d'autonomie de la personne malade provoque souvent une perte d'autonomie de l'aidant qui ne peut par exemple plus prendre de temps pour lui, pour sortir, voyager ou faire du sport (94).

Cette situation est vécue comme une charge, un véritable fardeau physique et psychologique qui impacte fortement la vie de l'aidant, tant au niveau social ou professionnel que sur le plan de la santé. En effet, 47 % des aidants déclarent au moins un effet négatif sur leur santé, tels que de l'épuisement, de la fatigue, des lombalgies, des troubles du sommeil, du stress, de la dépression, etc. (93).

Tout ceci mène parfois à la maltraitance de la personne malade de la part de l'aidant. Elle arrive progressivement et peut prendre différentes formes. On retrouve des violences morales, physiques ou financières, et également des négligences qui portent atteinte à la dignité de la personne. Le nombre de violences psychologiques a augmenté pendant le premier confinement, et notamment à domicile (95). Toute maltraitance doit être signalée en appelant le 3977. Des réseaux existent, dont "Allô Maltraitance Personnes âgées et Majeures handicapées" qui permet de s'informer ou donner des solutions lorsqu'un cas est détecté (91).

Le projet de loi "Grand âge et autonomie" permettrait selon Emmanuel Macron de « revaloriser des métiers qui ne sont pas suffisamment valorisés mais aussi de trouver une meilleure organisation entre les établissements et l'hospitalisation à domicile, avec des auxiliaires de vie ou des aides-soignants ». Elle diminuerait les dépenses de la personne âgée et de ses proches grâce à la création d'une cinquième branche de Sécurité Sociale pour l'autonomie et le grand

âge. La loi ayant été retardée par la crise sanitaire, elle devrait être votée en septembre 2021 (100).

Le but est d'aménager le quotidien, de continuer à stimuler le malade et d'aider l'entourage. Les aidants sont de plus en plus considérés par la société. Le gouvernement a présenté en octobre 2019 le "plan pour les aidants 2020 - 2022" financé à hauteur de 400 millions d'euros dont l'objectif est d'améliorer la qualité de vie et d'amener à la reconnaissance du rôle d'aidant. Six priorités sont énoncées et dix-sept mesures seront mises en place (96).

### 5.1.2. Le congé de proche aidant

Le congé de proche aidant permet de cesser temporairement son activité professionnelle pour accompagner une personne très dépendante ou en situation de handicap.

Sa durée est de 3 mois maximum, renouvelable, sans dépasser 1 an sur la totalité de la carrière de la personne. À la fin du congé, la personne est assurée de retrouver son poste.

Depuis le 30 septembre 2020, grâce au "plan aidant 2020 - 2022", et pour compenser l'interruption d'activité, une allocation journalière de proche aidant (AJPA) peut être perçue. Une personne seule reçoit 52,08 € par jour et une personne vivant en couple 43,83 € par jour (101).

### 5.1.3. Les lieux d'information

L'entourage peut se retrouver démuné et ne pas savoir où chercher les informations. De nombreux lieux existent.

Les **centres locaux d'information et de coordination gérontologique** (ou **CLIC**) sont des guichets permettant aux malades, aux aidants, mais également aux professionnels, de demander conseil sur les aides financières, le maintien à domicile, le portage des repas, la mise en institution, etc. C'est le lieu d'information privilégié car il regroupe les renseignements de tous les secteurs et permet de coordonner tous les acteurs (102).

Les **Méthodes d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soin dans le champ de l'Autonomie**, anciennement appelées "maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades

Alzheimer”, (ou **MAIA**) ont été créées dans le cadre du Plan Alzheimer 2008 - 2012. Elles permettent de coordonner la prise en charge pluridisciplinaire des patients atteints de la maladie d’Alzheimer et d’accompagner les aidants (103).

Les **centres communaux d’action sociale** (ou **CCAS**) donnent des informations sur les aides financières, l’évaluation de la perte d’autonomie et les services d’aide à domicile (104).

Prendre soin d’un proche malade qui devient de plus en plus dépendant coûte de l’argent. En effet, il peut être nécessaire d’aménager le logement (siège de douche, barres d’appui, etc.), d’organiser un portage des repas ou de programmer quelques demi-journées de répit qui demandent une participation financière.

Les aidants peuvent alors se renseigner et faire une demande d’**allocation personnalisée d’autonomie (APA)**. Il s’agit d’une somme destinée aux personnes de plus de 60 ans en perte d’autonomie, ayant besoin d’aide dans les activités de la vie quotidienne (habillage, hygiène, alimentation, déplacements, etc.). Il en existe deux types, selon si la personne vit encore à domicile (APA à domicile), ou si elle est en institution (APA en établissement). Le montant dépend du revenu et du degré de dépendance.

Ce dernier est évalué à l’aide de la grille AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupe Iso Ressources) qui classe les personnes en **six groupes GIR** (Groupes Iso Ressources) en fonction de leur perte d’autonomie (cf. annexe 10). Seuls les groupes GIR 4 à GIR 1 permettent de bénéficier de l’APA, et plus la dépendance est importante, plus l’allocation est élevée. Elle est versée par le conseil départemental (1) (105).

#### 5.1.4. Le rôle des associations

Aider l’aidant permet d’aider l’aidé.

La Journée nationale des aidants est organisée le 6 octobre depuis plus de 10 ans (97).

Un grand nombre d’associations existe, dont **la Maison des Aidants** ou le Collectif Je t’aide, qui militent pour la reconnaissance des aidants et qui réalisent de nombreuses formations (98) (99). Se former est important pour apprendre à être aidant sans s’épuiser et tenir dans la durée.

L'association **France Alzheimer & maladies apparentées** est l'une des associations les plus présentes sur le territoire national. Pour information, une antenne est présente à Grenoble.

Cette association réalise un nombre incalculable d'actions pour permettre aux aidants et aux malades de mieux vivre. Elle organise des formations des aidants, des groupes de parole, des séjours vacances, des entretiens individuels, des haltes-répît, des ateliers artistiques et de relaxation, des cafés mémoire, etc.

Elle a renforcé ses actions lors de la crise sanitaire notamment en ouvrant des écoutes téléphoniques pour diminuer la détresse psychologique des aidants et des malades en institution dont les visites ont été supprimées.

## 5.2. Les solutions de répît

### 5.2.1. Le droit au répît

D'après le dictionnaire Larousse, le répît correspond à « l'arrêt momentané, la suspension de quelque chose de pénible, d'une souffrance » (106).

Prendre soin d'une personne malade peut être compliqué et peut aller jusqu'à représenter un véritable fardeau. Cependant, prendre quelques heures pour soi suffit parfois pour se sentir mieux.

La loi de 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement crée un droit au répît. Ceci permet aux aidants de se libérer du temps pour gérer leurs activités personnelles et professionnelles ou pour se reposer. La loi prévoit un financement de solutions de répît (107).

Des prestations existent pour soulager l'aidant, le but étant de favoriser le bien-être de la personne malade tout en améliorant la qualité de vie de l'aidant.

Ces plateformes de répît ont été créées pour soulager les aidants des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, mais elles se développent de plus en plus pour s'adapter à tous les patients devenant dépendants.

### 5.2.2. Le répit à domicile

Le **répit à domicile** est aussi appelé **relayage**.

Un professionnel formé vient à domicile prendre le relais de l'aidant, quelques demi-journées par semaine. Il va réaliser les mêmes activités que l'aidant accompli en temps normal, et en fonction des besoins, il peut s'agir d'un aide-soignant, d'un infirmier ou autre. De plus, le lieu est déjà connu et familier, ce qui rassure la personne malade.

Il est important de ne pas considérer le répit comme étant une solution de confort pour l'aidant, car souvent il y fait appel pour répondre à ses obligations et non pour son propre plaisir.

### 5.2.3. La halte-répit

La **halte-répit** a été créée à la suite du plan Alzheimer 2008 - 2012.

La personne aidée est accueillie au sein de la structure, pour répondre au besoin ponctuel de répit de l'aidant. Il peut s'agir d'une ou deux demi-journées par semaine. Des activités adaptées sont proposées (activités manuelles, jardinage, etc.), le but étant de surtout profiter, de rencontrer de nouvelles personnes et d'échanger avec d'autres malades. Entre-temps, l'aidant peut penser à lui, se ressourcer et aller à des rendez-vous.

Toutefois, conséquence de la crise sanitaire, de nombreuses structures de répit ont fermé leurs portes, laissant donc l'aidant se débrouiller seul.

D'après le plan pour les aidants 2020 - 2022, l'objectif est de renforcer et diversifier ces stratégies de répit (96).

### 5.2.4. L'accueil de jour

L'**accueil de jour** s'adresse aux personnes de plus de 60 ans qui vivent à domicile. Elles sont accueillies quelques jours par semaine, soit dans une structure indépendante soit au sein d'un EHPAD (établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes).

La personne malade doit être suffisamment autonome, notamment pour la prise de repas, les déplacements et la réalisation d'activités.

L'accueil de jour est payant, mais l'APA permet de le financer.

Il existe des centres d'accueil de jour réservés aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Les équipes sont formées à la prise en charge de la maladie et l'environnement se veut convivial.

L'objectif est double. L'aidant peut pendant ce temps profiter d'un répit de quelques heures, poursuivre son activité professionnelle, se reposer, tout en sachant que son proche est en sécurité et entre de bonnes mains. La personne malade va réaliser de nombreuses activités adaptées destinées à la stimuler. Sont proposés de la peinture, du chant, de la relaxation, de la danse, des ateliers mémoire, etc. De plus, la personne peut réaliser des activités de la vie quotidienne telles que cuisiner ou se promener. Tout ceci permet de la rattacher à la réalité et de maintenir son autonomie. Le fait d'être en contact avec le personnel et d'autres malades recrée un lien social que le malade Alzheimer perd progressivement, son cercle de vie se résumant souvent à l'aidant (108).

#### 5.2.5. L'hébergement temporaire

Il existe également des possibilités de courts séjours, de quelques jours à quelques semaines. La personne est admise dans un établissement pour personnes âgées, souvent un EHPAD. L'APA peut permettre de financer cet hébergement.

L'intérêt pour l'aidant est de prendre du temps pour lui. Cette solution est surtout utilisée lorsqu'une opération ou une hospitalisation est programmée, ou si des travaux d'aménagement du domicile nécessitent que la personne malade s'absente de chez elle.

Cet hébergement temporaire permet de vérifier que le malade s'adapte à la vie en collectivité, lorsqu'il faudra envisager une éventuelle mise en institution (108).

### 5.3. Les institutions pour personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer

#### 5.3.1. Maintien à domicile ou mise en institution ?

L'objectif est de favoriser le maintien à domicile le plus longtemps possible. C'est la meilleure solution pour que le patient garde quelques repères. Toutefois, ceci n'est pas toujours évident à mettre en place. Cela peut nécessiter la venue d'intervenants (aide à domicile, auxiliaire de



vie, aide-soignant), l'organisation d'un portage des repas, l'aménagement du logement, etc. Un point important à ne pas négliger est le retentissement que cela peut avoir sur l'entourage.

Le maintien à domicile est possible jusqu'à un certain stade de la maladie, mais il arrive que l'entourage doive prendre la décision de mettre la personne malade en institution. Le patient est plus ou moins dépendant et n'est souvent plus en état de décider. L'entrée en institution permet à chacun de retrouver un équilibre.

L'aide d'une assistante sociale est recommandée pour faire le bon choix. Il existe des listes d'attente et les délais pour obtenir une place dans l'établissement voulu peuvent être longs. Pour que la personne ne soit pas admise dans l'urgence dans un établissement non désiré, les démarches devront être réalisées en amont et l'entrée en institution doit être planifiée.

La personne malade devra s'adapter à un nouvel environnement et à la vie en collectivité. Les horaires de lever, de coucher et des repas sont fixes, et souvent différents de la vie à domicile. De plus, il y a des voisins résidents qui peuvent parfois être difficiles à supporter (cris, pleurs) et l'entourage doit respecter les heures de visite.

L'aidant ne doit pas vivre la mise en institution de la personne malade comme un échec personnel.

### 5.3.2. Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)

Lorsque les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer souffrent d'une importante perte d'autonomie, elles peuvent être admises de manière définitive dans des **établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD)**.

Ce sont des établissements qui disposent d'un personnel soignant formé et d'un équipement médical adapté à la prise en charge de patients qui nécessitent une surveillance, de l'aide et des soins médicaux au quotidien. Les lieux sont sécurisés de manière à éviter les chutes et les fugues. Les résidents accueillis peuvent être de GIR 4 à GIR 1.

De nombreuses activités de groupe sont proposées aux résidents telles que de l'art-thérapie ou de la musicothérapie. Le but est de favoriser la convivialité et d'éviter le sentiment d'isolement (111).

Les chambres sont individuelles ou doubles, avec une salle de bain et des toilettes. La plupart des établissements proposent un service de laverie et de blanchisserie inclus dans le tarif.

Des critères doivent être pris en compte dans le choix de l'établissement.

Il y a tout d'abord le critère financier. Les EHPAD peuvent être privés ou publics. Le coût mensuel est d'environ 2.000 €, l'APA peut aider à financer en partie cette dépense. Il existe des annuaires des EHPAD qui permettent de comparer les prix et les prestations (109).

Il faudra également évaluer les activités proposées aux résidents, les espaces communs, les repas ou noter la présence d'unités spécialisées. Enfin, un établissement proche géographiquement de l'entourage permet de favoriser les visites (1).

### 5.3.3. Les unités spécialisées dans les EHPAD

Le plan Alzheimer 2008 - 2012 a créé deux systèmes pouvant améliorer la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer : les pôles d'activités et de soins adaptés (PASA) et les unités d'hébergement renforcées (UHR).

Le **pôle d'activités et de soins adaptés (PASA)** est présent dans certains EHPAD. Une dizaine de résidents de l'établissement et souffrant de troubles du comportement modérés peuvent être accueillis pendant la journée. L'équipe propose de nombreuses activités de stimulation cognitive, des activités artistiques et physiques, de la cuisine, etc. Les activités peuvent être réalisées de manière individuelle ou en groupe pour favoriser le lien social. Participer au PASA n'est pas facturé en supplément aux résidents (111).

Certains EHPAD possèdent une **unité d'hébergement renforcée (UHR)**. Elle permet d'héberger une dizaine de résidents atteints de graves troubles du comportement, souvent en état de crise. Les soignants sont plus nombreux et spécialement formés.

Dans l'UHR, les personnes sont hébergées, prises en soin, et réalisent les mêmes activités que celles proposées dans les PASA. On va s'appuyer sur des thérapies médicamenteuses et non médicamenteuses, la prise en charge est adaptée à chacun, l'environnement est convivial et les résidents peuvent déambuler tout en étant en sécurité. L'objectif de l'UHR est d'atténuer les troubles du comportement pour permettre un retour des personnes dans leur lieu de vie habituel (111).

En 2017, la Fondation Médéric Alzheimer a réalisé une enquête nationale sur les dispositifs de prise en charge et d'accompagnement de la maladie d'Alzheimer.

Comparativement à la moyenne nationale, la région Auvergne Rhône Alpes possède des taux inférieurs pour les places en UHR et en PASA. En 2017, il y avait au total en France 3.534 places en UHR et 21.360 places en PASA, dont respectivement 370 et 2.429 en Auvergne Rhône-Alpes (110).

Dans certains EHPAD il existe également des **unités de vie protégées (UVP)**, appelées “unités Alzheimer” et anciennement nommées “cantous” (centres d'activités naturelles tirées d'occupations utiles). Elles peuvent accueillir une quinzaine de résidents dans des chambres individuelles.

La vie de l'unité est organisée autour d'une grande pièce centrale, un lieu de vie où les résidents peuvent se retrouver pour réaliser des activités (ateliers mémoire, art-thérapie, musicothérapie, etc.). Les interactions sociales sont encouragées et le but est de stimuler les fonctions cognitives et de favoriser l'échange en utilisant la communication verbale et non verbale. Le toucher peut être très important notamment lors des soins et de l'hygiène.

L'architecture est étudiée de façon que les résidents aient une impression de liberté, dans un environnement plus stable et sécuritaire. Les fugues sont évitées, les accès sont contrôlés mais les patients peuvent déambuler à leur aise dans l'unité (112).

#### 5.3.4. Les unités de soins de longue durée (USLD)

Les **unités de soins de longue durée (USLD)** sont localisées dans des services hospitaliers et accueillent des personnes de plus de 60 ans, très dépendantes (GIR 1 et GIR 2) et qui nécessitent une surveillance continue avec des soins infirmiers et médicaux importants. La structure est plus médicalisée que les EHPAD. Les soins sont pris en charge par l'Assurance Maladie, mais les résidents paient un tarif d'hébergement et un tarif de dépendance en fonction de leur GIR (113).

D'après la fondation Médéric Alzheimer, en 2017, le nombre de places en EHPAD et USLD en Auvergne Rhône-Alpes était supérieur à la moyenne nationale. Il y avait au total 628.600 places en EHPAD et USLD en France, dont 80.190 en Auvergne Rhône-Alpes (110).

En raison du contexte sanitaire et de l'apparition de nouveaux variants du SARS-Cov-2, les conditions de visites en EHPAD et USLD sont adaptées pour préserver les personnes fragiles. (cf. annexe 11). Il est important de ne pas isoler les personnes en institution et de continuer à garder le contact tout en étant en sécurité.

### 5.3.5. Le village Alzheimer

Un établissement particulièrement novateur en France a ouvert ses portes en juin 2020 à Dax dans les Landes. Il s'inspire du village de Hogeweyk aux Pays-Bas, ouvert en 2009 (115).

Il accueille 120 résidents, appelés "villageois", dont 10 places sont réservées aux patients de moins de 60 ans et 12 pour l'accueil de jour et l'hébergement temporaire.

Dans ce village Alzheimer, les professionnels ne portent pas de blouse blanche, le but étant de s'éloigner du cadre hospitalier et des EHPAD. Le coût est identique à ces derniers et des aides financières sont disponibles.

L'objectif de ce village est d'améliorer le bien-être et la qualité de vie des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Les thérapies non médicamenteuses ont une place prépondérante. Être dans ce village est un atout pour les patients jeunes qui vivent souvent la mise en institution comme une punition.

Le village est composé de 4 quartiers séparés en 16 maisons, chacune habitée par 6 ou 7 résidents et à laquelle est rattachée une aide-soignante ou une auxiliaire de vie. Il possède 5 hectares de verdure pour les activités de jardinage ou pour s'occuper des animaux, un auditorium, une médiathèque, un restaurant, un salon de coiffure, une épicerie, un centre de santé, etc. Les activités sont ouvertes au public extérieur et aux habitants de Dax (114).

Le but est de mimer la vie quotidienne antérieure des résidents pour diminuer le déclin cognitif, recréer un lien social et se replacer dans la société. Le rythme est adapté à chacun, concernant l'heure du repas ou du coucher par exemple. De plus, les villageois sont libres de leurs mouvements, l'architecture est telle qu'il n'y a aucun risque de se perdre.

Une équipe de l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) va évaluer le projet pendant 5 ans. Le but est de savoir si le village Alzheimer est plus adapté que les

EHPAD classiques pour les malades Alzheimer, pour pouvoir développer le concept dans le futur. Seront mesurés la qualité de vie, les fonctions cognitives, les troubles du comportement, les actes de la vie quotidienne et la consommation de soins. Une étude médico-économique sera réalisée pour calculer le rapport coût/efficacité du village (114).

## 6. Diffusion d'un questionnaire destiné aux pharmaciens et étudiants en pharmacie concernant les troubles de la mémoire à l'officine

### 6.1. Objectif

L'objectif de cette étude était d'avoir les retours d'expérience des pharmaciens d'officine et des étudiants en pharmacie lors de demandes de conseils en rapport avec des troubles de la mémoire. A également été étudié l'intérêt d'avoir une fiche conseil pour aider les équipes officinales au comptoir.

### 6.2. Matériels et méthodes

Un questionnaire Google Forms a été diffusé sur le réseau social Facebook du 20 janvier au 20 février 2019 (cf. annexe 12). Il a été partagé avec des groupes de pharmaciens et d'étudiants en pharmacie exerçant dans toute la France.

Les critères d'inclusion étaient d'exercer en officine et d'être pharmacien ou étudiant en pharmacie. Ont été exclus les préparateurs en pharmacie et les autres corps de métiers.

Les questions posées avaient pour but d'établir le profil des répondants et de l'officine dans laquelle ils exercent, d'investiguer sur les demandes de conseils concernant des troubles mnésiques, d'avoir le ressenti du professionnel vis-à-vis de ces demandes, d'objectiver les conseils donnés par les professionnels pour répondre aux patients et d'étudier l'intérêt d'une fiche conseil au comptoir.

Les réponses ont été extraites dans un document Excel et traitées grâce à ce logiciel.

### 6.3. Résultats

269 réponses ont été obtenues sur la période allant du 20 janvier au 20 février 2019.

La figure 22 permet d'estimer la proportion de pharmaciens et d'étudiants ayant répondu au questionnaire.

Il y a 64 % de pharmaciens, dont 17 % sont titulaires et 47 % adjoints.

36 % sont étudiants en pharmacie, dont 44,3 % en 5<sup>ème</sup> année et 55,7 % en 6<sup>ème</sup> année.

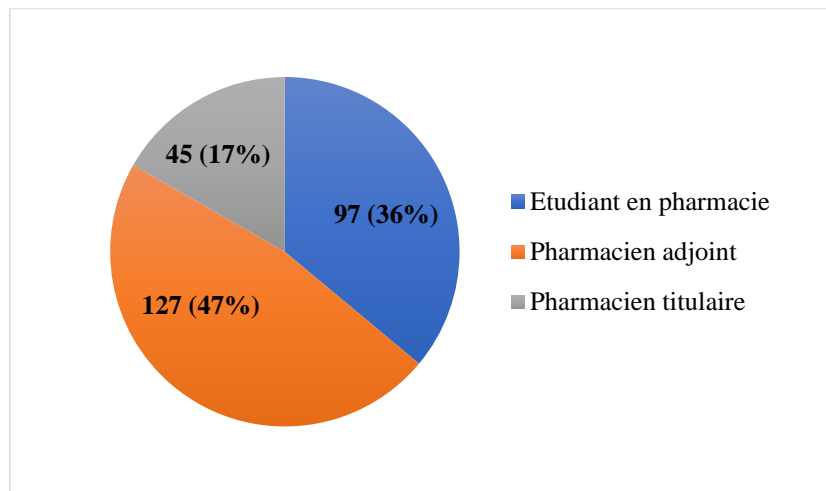


Figure 22 : Statut des répondants

40,9 % sont âgés de 18 à 25 ans, 35,7 % de 26 à 35 ans, 10,8 % de 36 à 45 ans et 12,6 % ont 46 ans ou plus (cf. figure 23).

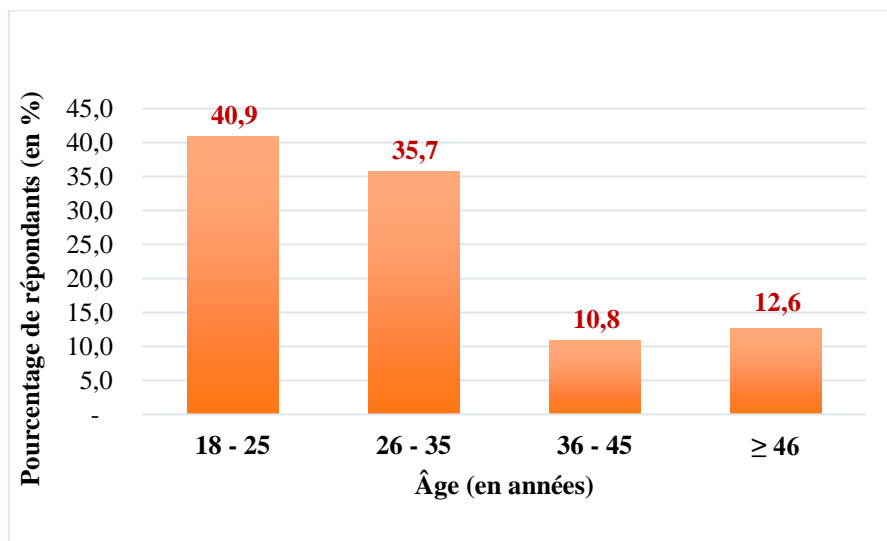


Figure 23 : Répartition en fonction de l'âge des répondants

Sur les 269 réponses, 70 % sont des pharmacies de ville et 29 % sont situées à la campagne. De plus, quatre sont des pharmacies de montagne et une est localisée dans un aéroport (cf. figure 24).

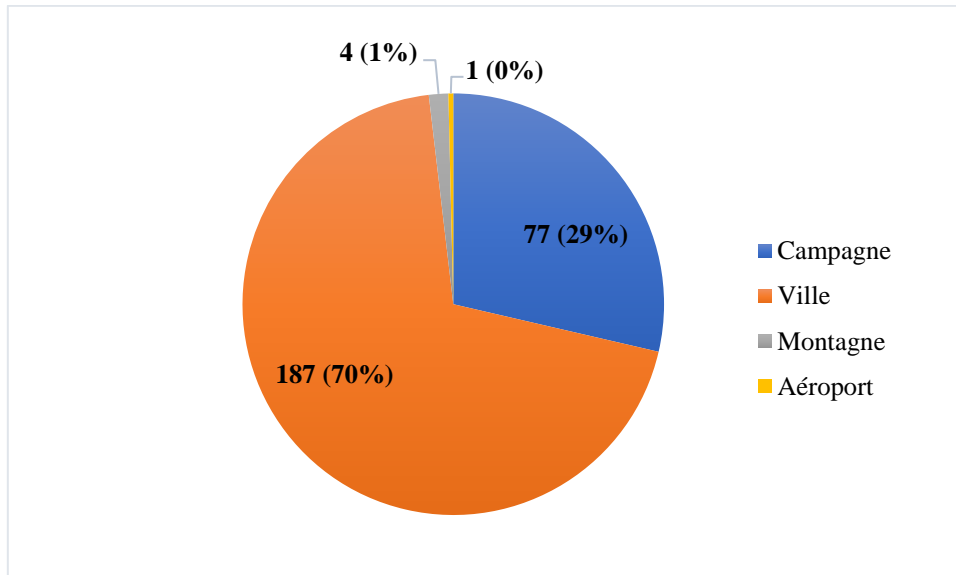


Figure 24 : Localisation des officines

En étant plus précis, 62 % sont des officines de quartier, 25 % sont situées en centre-ville, 6 % sont dans un centre commercial et dans un village, et les deux autres pharmacies sont situées dans une station de ski et dans un aéroport (cf. figure 25).

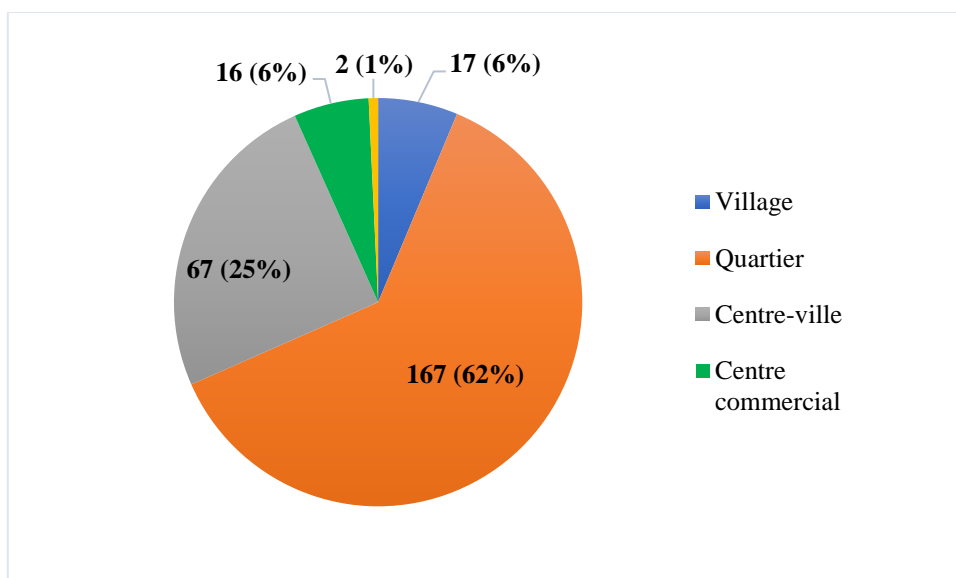


Figure 25 : Situation géographique de l'officine

Au niveau de l'expérience au comptoir, 57 % des pharmaciens et étudiants en pharmacie déclarent avoir déjà eu des demandes relatives à des symptômes de troubles de la mémoire (cf. figure 26).

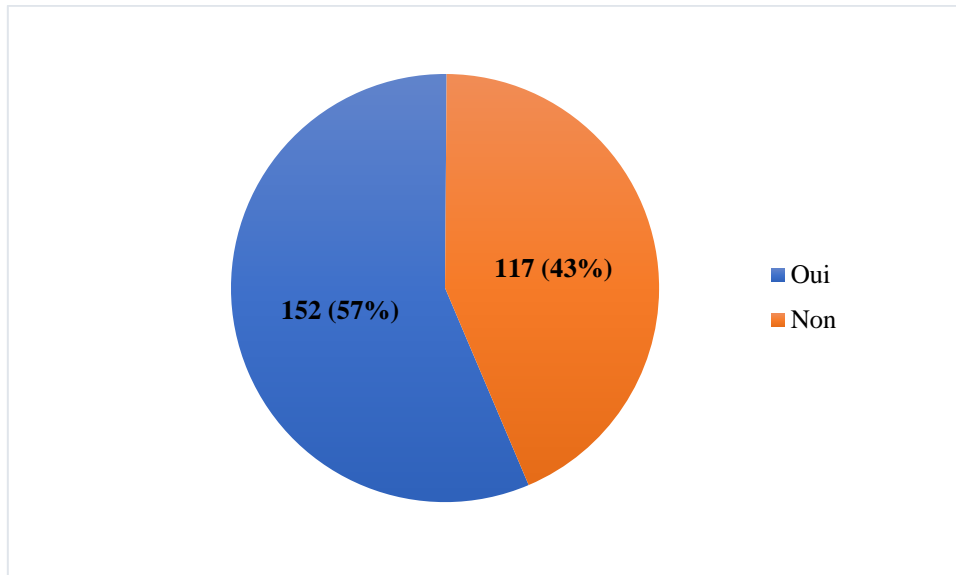


Figure 26 : Demandes de conseil concernant des troubles de la mémoire

Parmi les 152 personnes concernées, 25,7 % ont des demandes deux à trois fois par mois, 22,4 % à raison d'une fois par mois et 38,2 % moins d'une fois par mois (cf. figure 27).

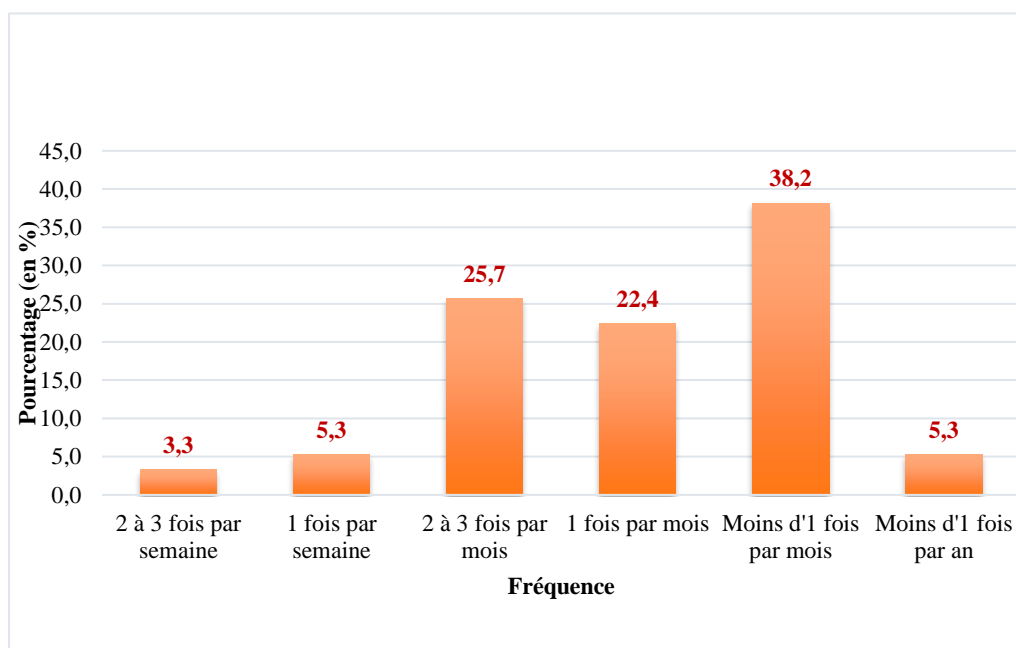


Figure 27 : Fréquence des demandes de conseil relatives à des troubles de la mémoire



Lorsqu'ils se rendent à l'officine pour demander conseil pour des troubles de la mémoire, 90 % des personnes ne viennent pas avec une idée précise de ce qu'ils viennent chercher, de ce qu'ils veulent (cf. figure 28).

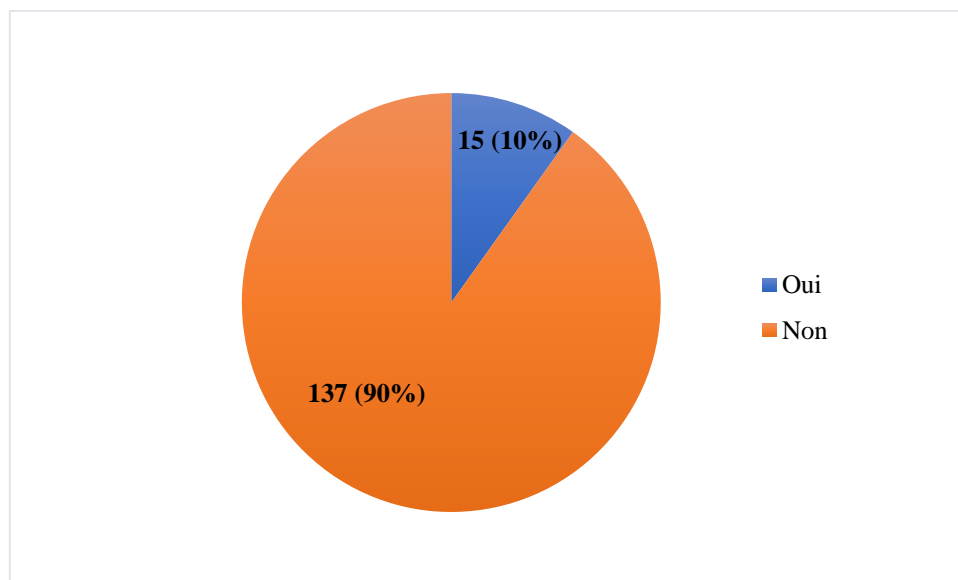


Figure 28 : Répartition des patients venant à l'officine avec une idée précise

En voulant s'intéresser aux demandes formulées par les patients venant avec une idée précise à l'officine, c'est-à-dire 15 personnes, 82 réponses ont été obtenues. La question étant à choix multiples, 146 réponses ont été citées.

35,6 % des patients demandent des conseils en phytothérapie, 21,2 % pour d'autres thérapies et 15,8 % demandent des conseils sur leur hygiène de vie. 1,4 % des patients viennent à la pharmacie pour demander quel professionnel consulter (cf. tableau II).

Tableau II : Demandes des patients

Réponses citées	Nombre	Pourcentage (en %)
Conseils d'hygiène de vie	23	15,8
Conseils sur un médicament sur ordonnance	24	16,4
Conseils sur de la phytothérapie	52	35,6
Conseils sur d'autres thérapies	31	21,2
Un produit en particulier	14	9,6
Consultation médicale	2	1,4
TOTAL	146	100,0

La phytothérapie demandée par les patients est le *Ginkgo biloba* en grande majorité (98,3%). Sont aussi cités le bacopa, l’huperzine, la rhodiola et le ginseng.

Lorsque les patients se renseignent sur d’autres thérapies, il s’agit surtout d’homéopathie et de micronutrition. Ils viennent également demander quels exercices de mémoire réaliser.

Les produits réclamés par les patients contiennent la plupart du temps du *Ginkgo biloba*, des omégas 3 et des vitamines du groupe B.

Sur les 152 pharmaciens et étudiants en pharmacie ayant déjà eu des demandes de conseils concernant des troubles de la mémoire, 66 % ne se sentent pas très à l’aise et 11 % pas du tout à l’aise pour conseiller et orienter les patients ou leur entourage (cf. figure 29).

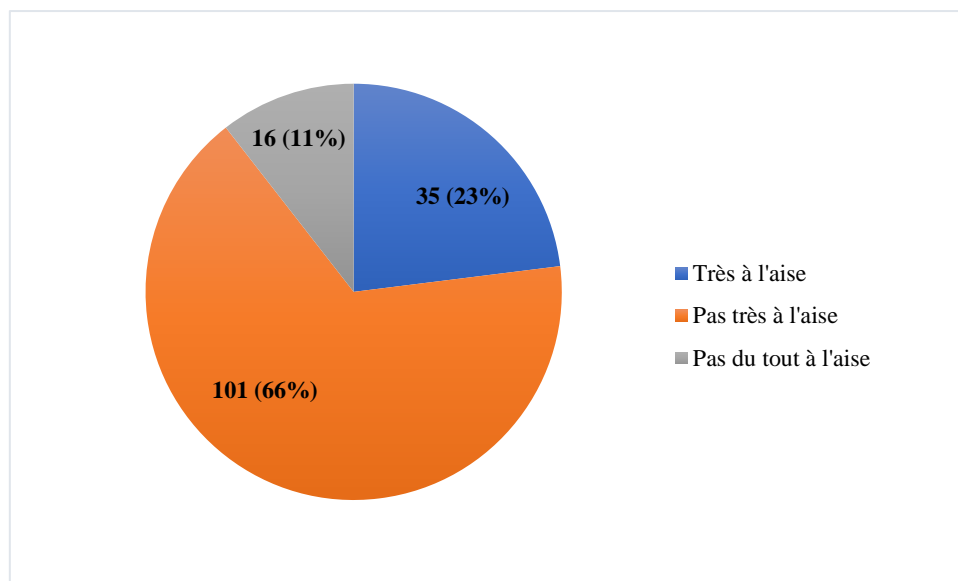


Figure 29 : Ressenti de l'équipe officinale devant une demande concernant des troubles de la mémoire

Parmi ceux qui ne sont pas du tout à l'aise pour conseiller, la moitié est pharmacien, l'autre étudiant (cf. figure 30).

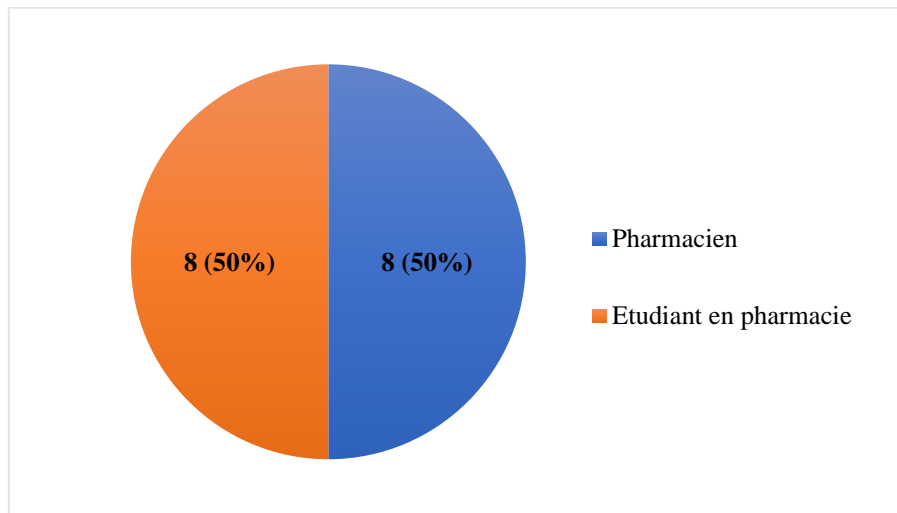


Figure 30 : Professionnels ne se sentant pas du tout à l'aise pour conseiller une demande concernant des troubles de la mémoire

Quand les patients ne viennent pas avec une idée précise, le conseil prioritaire de l'équipe officinale concerne de la phytothérapie dans 43,8 % des cas. Environ un quart des pharmaciens et étudiants va proposer des conseils se rapportant à l'hygiène de vie et dans un quart des cas, ils réorientent les patients vers un médecin. 5,1 % des professionnels ne savent pas quoi conseiller lorsque cette demande se présente (cf. figure 31).

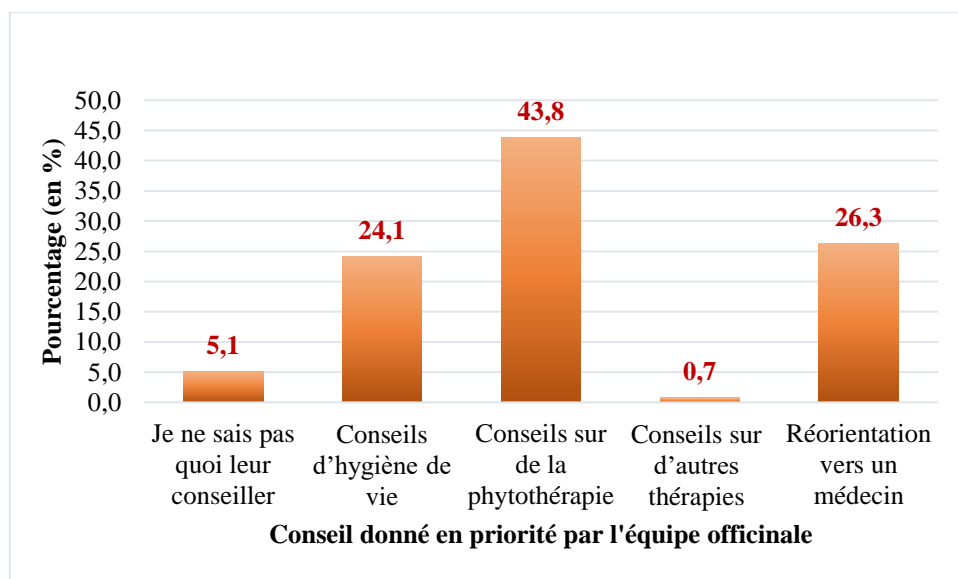


Figure 31 : Conseil donné en priorité par l'équipe officinale lors d'une demande concernant des troubles de la mémoire

Concernant la phytothérapie, l'équipe officinale conseille le *Ginkgo biloba* dans 94,3 % des cas. On retrouve également le bacopa (12,9 %) et le ginseng (12,9 %) ou encore la rhodiola (7,1%).

L'équipe conseille aussi d'autres thérapies, dont la micronutrition avec des compléments alimentaires contenant des oméga 3 essentiellement, mais également des exercices de mémoire.

95 % des pharmaciens et étudiants en pharmacie trouveraient utile d'avoir une fiche conseil pour les aider au comptoir lorsqu'une demande concernant des troubles mnésiques se présente (cf. figure 32).

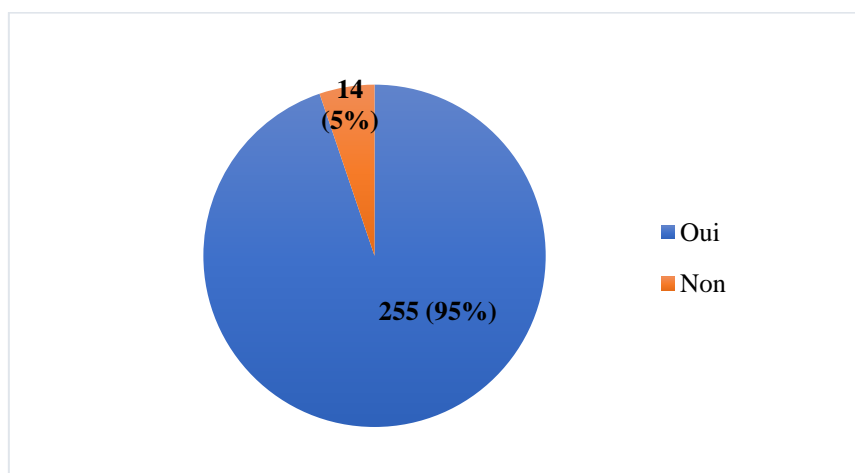


Figure 32 : Utilité de la réalisation d'une fiche conseil

#### 6.4. Discussion

L'avantage de la diffusion du questionnaire sur internet a permis de favoriser une expansion sur tout le territoire, voire dans les départements et territoires d'outre-mer.

Le questionnaire a été transmis sur Facebook. C'est le réseau social le plus utilisé en France, permettant de toucher une large cible. Les personnes ayant répondu sont en majorité des jeunes, ce qui concorde avec le fait que 49 % des visiteurs quotidiens de Facebook en France ont entre 25 et 49 ans, et dans le monde, c'est la classe des 25 à 34 ans qui est la plus présente sur le réseau social (116).

Toutefois, l'importante proportion des 18 - 25 ans retrouvée dans notre étude peut être biaisée car le questionnaire a été diffusé sur le groupe Facebook de la promotion des étudiants en 6<sup>ème</sup> année de Pharmacie de Grenoble. Ainsi, de nombreux étudiants ont répondu, ce qui a pu engendrer un léger biais de sélection.

On remarque que la majorité des patients ne viennent pas à l'officine avec une idée précise de ce qu'ils veulent. C'est donc au pharmacien de les orienter au mieux.

Bien que la demande de conseils concernant des troubles de la mémoire soit relativement peu fréquente, il est important que le pharmacien sache réagir, conseiller, et réorienter chez un médecin quand il est nécessaire. Or, 77% des pharmaciens et étudiants en pharmacie ne se sentent pas très à l'aise voire pas du tout à l'aise pour conseiller ces demandes relatives à des troubles mnésiques.

De plus, il y a autant de pharmaciens et d'étudiants en pharmacie qui ne se sentent pas du tout à l'aise alors qu'on aurait pu penser qu'une différence existerait.

Un test du chi 2 aurait pu être réalisé pour vérifier le lien entre le fait d'être pharmacien ou étudiant et le fait de ne pas du tout être à l'aise pour conseiller. Mais un des effectifs théoriques étant inférieur à 5, une condition du test n'est pas respectée, le test du chi 2 est de ce fait irréalisable, ses conclusions ne pouvant pas être interprétées. Ceci est certainement dû au faible échantillon.

Se pose alors la question du rôle de la formation. Les troubles de la mémoire sont-ils assez abordés lors du cursus universitaire ? Faut-il approfondir la formation continue dans ce domaine ? Une fiche conseil permettrait-elle d'aider lorsque la situation se présente au comptoir ?

De plus, une question a sûrement été mal comprise ou était mal formulée. En effet, en voulant savoir ce que les patients qui venaient avec une idée précise demandaient, au lieu d'avoir 15 réponses (soit le nombre de patients venant avec une idée précise), 82 réponses ont été obtenues. Malgré tout, ceci a permis d'obtenir un panel de réponses ouvertes plus important.

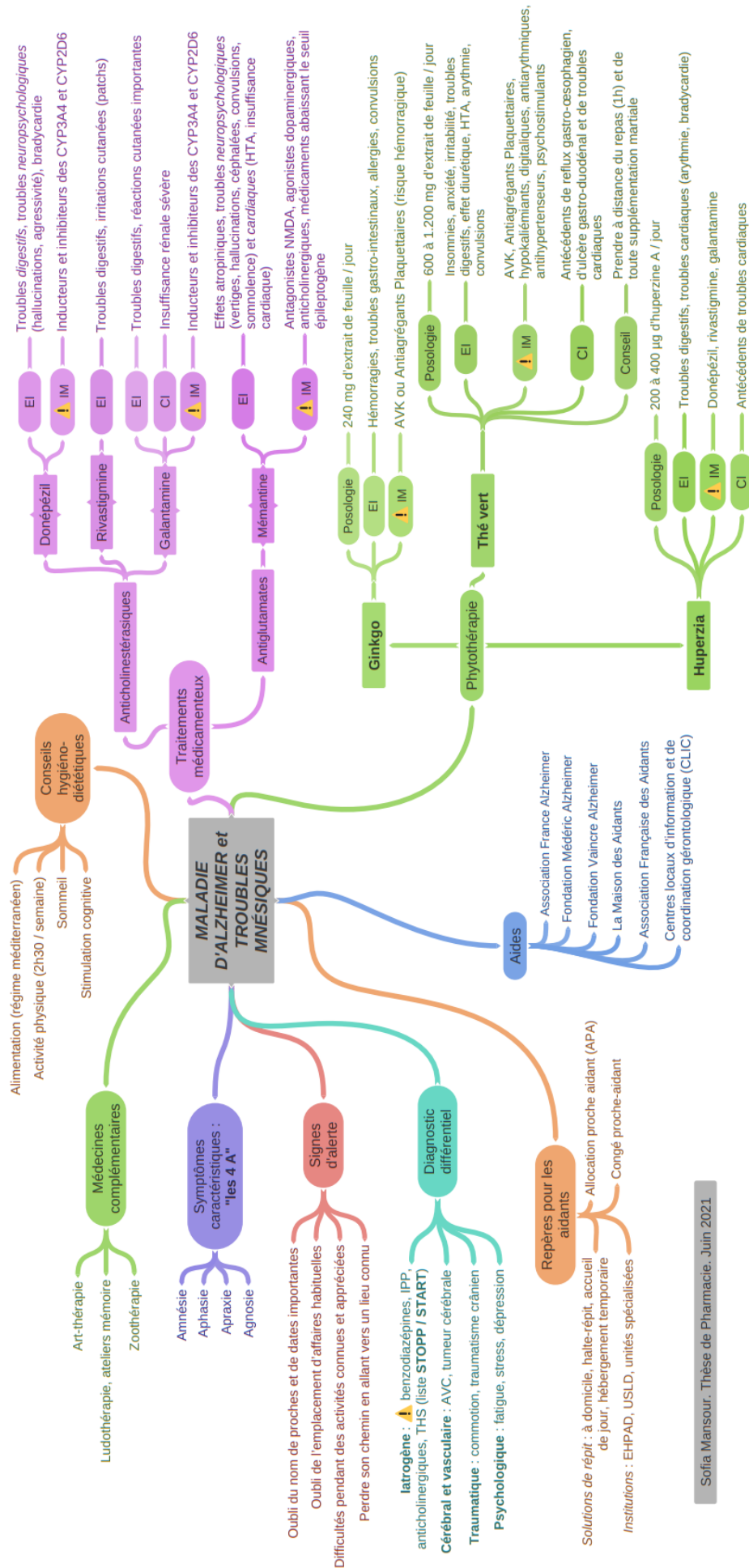
Il aurait été également intéressant de savoir si la personne qui venait se renseigner était le patient lui-même ou alors un aidant.

On note une forte importance donnée par les patients à la phytothérapie, aux autres thérapies et aux conseils d'hygiène de vie. On constate aussi que le *Ginkgo biloba* est la plante la plus connue du grand public et des professionnels, qui vont le conseiller, en premier lieu, en grande majorité aux patients ayant des troubles de la mémoire.

Le conseil semble peu varié, et vu la forte proportion de professionnels trouvant utile d'avoir une fiche conseil au comptoir, j'en ai donc réalisé une qui a été envoyée à toutes les personnes intéressées (182 au total). L'objectif est qu'elle permette aux équipes officinales de les aider à répondre aux demandes relatives aux troubles de la mémoire en donnant des conseils hygiéno-diététiques ou de phytothérapie et d'orienter les patients et leurs aidants vers des associations par exemple.

Les objectifs de départ ont bien été atteints. Il serait intéressant d'avoir les retours des professionnels à qui la fiche conseil a été envoyée pour l'évaluer.

## 7. Fiche conseil destinée aux équipes officinales pour répondre à la problématique des troubles mnésiques



Sofia Mansour. Thèse de Pharmacie. Juin 2021

## Conclusion

**THÈSE SOUTENUE PAR :** Sofia MANSOUR

**TITRE :**

MALADIE D'ALZHEIMER : PLACE DE L'AIDANT ET PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE DES TROUBLES DE LA MÉMOIRE

**CONCLUSION :**

La maladie d'Alzheimer est un véritable fléau, et le nombre de personnes touchées va inéluctablement augmenter au fil des années. La prise en charge de cette maladie est donc un enjeu de santé publique.

Les patients, ainsi que leurs proches et leurs aidants, se retrouvent souvent démunis. En plus de l'impact sur les malades, la maladie d'Alzheimer a un poids sociétal. Les patients devenant de plus en plus dépendants, les aidants ont alors un rôle primordial et doivent être pris en compte. Il est important de penser à leur santé physique et mentale pour ne pas arriver à un réel état d'épuisement. Des solutions existent pour les soulager et les aider au mieux, telles que des possibilités de répit à domicile, des haltes-répit, des accueils de jour ou des hébergements temporaires. Il faut préserver et prendre soin de nos aidants, qui, au fil du temps, disposent de davantage de reconnaissance et de supports.

Par ailleurs, l'arsenal thérapeutique médicamenteux de la maladie d'Alzheimer est restreint, peu efficace et n'est plus pris en charge par la Sécurité Sociale. Malheureusement, l'expérience nous apprend que le déremboursement des médicaments est souvent le premier pas avant leur retrait du marché.

Il est donc particulièrement important pour les patients et leurs aidants de trouver des alternatives, d'autant qu'ils sont de plus en plus demandeurs de stratégies ou de produits dits « naturels », notamment en ce qui concerne les troubles de la mémoire, symptômes les plus caractéristiques de cette maladie.

Ce travail a permis d'étudier un large éventail de solutions ayant montré un impact positif sur la cognition et la mémoire des personnes âgées, voire, une réduction du risque d'apparition de la maladie d'Alzheimer.

Outre les conseils hygiéno-diététiques, favorisant une alimentation variée et équilibrée se rapprochant du régime méditerranéen, une activité physique régulière et un sommeil de qualité et en quantité suffisante, il est important de travailler sa mémoire au quotidien.

Par conséquent, les stratégies non médicamenteuses, ainsi que les médecines complémentaires, telles que l'art-thérapie, la ludothérapie, et la zoothérapie, sont importantes



à considérer et doivent avoir une place légitime dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des troubles mnésiques.

Les professionnels de santé, dont les équipes officinales, doivent donc se tenir au fait de ces méthodes pour conseiller au mieux les patients et leurs aidants qui se retrouvent démunis face à la maladie et aux troubles mnésiques.

C'est dans cette optique, qu'une fiche conseil sous forme de *mind mapping* (ou carte mentale) a été réalisée. Il s'agit d'un moyen mnémotechnique graphique qui permet, tout en ayant une vision globale, une mémorisation plus aisée d'un grand nombre d'informations.

Il serait intéressant d'évaluer cette fiche, d'avoir les retours des équipes officinales, d'en vérifier l'utilité et la facilité d'utilisation sous forme de *mind mapping*.

Les procédés mnémotechniques n'ont été que brièvement présentés dans ce travail. Une étude plus poussée serait passionnante pour exposer les mystères du cerveau et de la mémorisation.

**VU ET PERMIS D'IMPRIMER**

**Grenoble, le :** 07/05/2021

**LE DOYEN**

**Michel SEVE**



**LE DIRECTEUR DE THESE :**

**Catherine GILLY**

## 8. Références bibliographiques

### ❖ Livres consultés

1. Verny M. La maladie Alzheimer. Éditions Solar. 2018. 310p.
7. Ankri J. La maladie d'Alzheimer. Paris. Hermann. 2000. 124p.
14. Peytavin J-L. Alzheimer et démences séniles : mieux vivre avec un malade. Issy-les-Moulineaux. Éditions Prat. 2003. 179p.
39. Revue Prescrire. Donépézil : plus dangereux qu'utile au long cours. 32 (340) : 109. 2012.
81. Michka et Al. Cannabis médical : du chanvre indien au THC de synthèse. Paris. Mama Éditions. 2013. 292p.
118. Lieury A. La mémoire : du cerveau à l'école. Éditions Flammarion. 1993. 126p
121. Barker A, Cicchetti F, Robinson E. Neuroanatomie et neurosciences. De Boeck Supérieur. 2019. 192p
122. Breedlove S.M, Rosenzweig M.R, Watson N.V. Psychobiologie : de la biologie du neurone aux neurosciences comportementales, cognitives et cliniques. De Boeck Supérieur. 2012. 739p
148. Quevauvilliers J. Dictionnaire médical avec atlas anatomique. 6ème édition. Elsevier Masson. 2009. 1533p
156. Sarica J. Zoothérapie : le pouvoir thérapeutique des animaux. Flammarion. 2017. 203p.
178. Rio C et al. Alimentation & Alzheimer : s'adapter au quotidien. Guide pratique à l'usage des aidants à domicile et en institution. Presses de l'EHESP. 2011. 160p.
181. Bour H, Dérot M. Guide pratique de diététique. Éditions J.-B Baillière. 1974. 846p.
197. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Herbal medicines. Third Edition. Pharmaceutical Press. 2017. 710p
198. Bruneton J. Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales. 5ème édition. Lavoisier. Paris. 2016. 1487p.
202. Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's: Herbal Medicines Interactions. Second edition. Pharmaceutical Press. 2013. 512p.
230. Hof C. L'art-thérapeute en gérontologie. DOC Éditions. 2011. 157p.
231. Célestin-Lhopiteau I, Wanquet-Thibault P. Guide des pratiques psychocorporelles : ressources pour les soins et la santé. Elsevier Masson. 2ème édition. 2018. 306p.

233. Association Française de Recherches et Applications des Techniques Artistiques en Pédagogie et Médecine (AFRATAPEM). Publication juin 2018. 10ème édition. 21p.

#### ❖ Thèses consultées

211. Krieps M. Le thé : origine, actualités et potentialités. Thèse de Pharmacie. Université Henri Poincaré Nancy 1. 2009. 215p. [En ligne]  
<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733062/document> Consultée le 26 mars 2021.
221. Pilotaz F. L’huperzine A : un nouvel inhibiteur des cholinestérases pour la maladie d’Alzheimer. Thèse de Pharmacie. Université Joseph Fourier. Faculté de Pharmacie de Grenoble. 1998. 135p. [En ligne]  
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01633872/document> Consultée le 30 mars 2021.
232. O’Rourke PM. The potential role of drama therapy in the prevention and delay of Alzheimer’s disease and dementia: a bibliographical research paper. Master of Arts (Creative Arts Therapies; Drama Therapy Option). 2016. 78p. [En ligne]  
[https://spectrum.library.concordia.ca/981544/1/O%27Rourke\\_MA\\_F2016.pdf](https://spectrum.library.concordia.ca/981544/1/O%27Rourke_MA_F2016.pdf)  
Consultée le 31 mars 2021.

#### ❖ Sites consultés

2. Santé publique France. Maladies neurodégénératives. [En ligne]  
<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-neurodegeneratives> Consulté le 26 janvier 2021.
3. Fondation Alzheimer. Maladie d’Alzheimer : les chiffres clés. 2019. [En ligne]  
<https://www.fondation-alzheimer.org/maladie-dalzheimer-les-chiffres-cles/> Consulté le 26 janvier 2021.
4. Inserm. Maladie d’Alzheimer. [En ligne] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/alzheimer-maladie> Consulté le 26 janvier 2021.
5. Alzheimer Europe. Communiqué de presse. Despite reduction in prevalence, number of people with dementia is still set to double by 2050. [En ligne]  
<http://alzheimer europe.newsweaver.com/ConferenceAnnouncement/1vg95zdttt4>  
Consulté le 26 janvier 2021.
6. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Causes et facteurs de risque de la maladie d’Alzheimer. [En ligne] <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/quest-maladie-dalzheimer/facteurs-de-risques/> Consulté le 27 janvier 2021.

8. Fondation Jérôme Lejeune. Maladie d'Alzheimer et trisomie 21. [En ligne] <https://www.fondationlejeune.org/recherche-deficience-intellectuelle-genetique/programmes-de-recherche/maladie-dalzheimer-et-trisomie-21/> Consulté le 27 janvier 2021.
9. Aoyagi A, Condello C, Stöhr J, Yue W, Rivera BM, Lee JC, et al. A $\beta$  and tau prion-like activities decline with longevity in the Alzheimer's disease human brain. Science Translational Medicine. 11. 2019. [En ligne] <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aat8462> Consulté le 27 janvier 2021.
10. Organisation Mondiale de la Santé. La démence. [En ligne] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/dementia> Consulté le 27 janvier 2021.
11. Haute Autorité de Santé (HAS). Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Recommandations de bonnes pratiques 2011. [En ligne] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prise\\_en\\_charge.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-12/recommandation_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge.pdf) Consulté le 30 janvier 2021.
12. Alzheimer's Association. Les 7 stades de la maladie d'Alzheimer. [En ligne] <https://www.alz.org/fr/stades-de-la-maladie-d-alzheimer.asp> Consulté le 01 février 2021.
13. Fondation Vaincre Alzheimer. Phases de la maladie d'Alzheimer. [En ligne] <https://www.vaincrealzheimer.org/2015/09/11/phases-de-la-maladie/> Consulté le 01 février 2021.
15. Centre National de Référence Malades Alzheimer Jeunes. La maladie d'Alzheimer. [En ligne] <http://www.centre-alzheimer-jeunes.fr/la-maladie-dalzheimer/> Consulté le 01 février 2021.
16. Centre Mémoire de Ressources et de Recherche (CMRR) et neuropsychologie. CHU Grenoble Alpes. [En ligne] <https://www.chu-grenoble.fr/content/centre-memoire-de-ressources-et-de-recherche-cmrr-et-neuropsychologie> Consulté le 01 février 2021.
17. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux. INESSS Québec. Fiche outil : test de l'horloge. 2015 [En ligne] [https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS\\_FicheOutil\\_Test\\_horloge.pdf](https://www.inesss.qc.ca/fileadmin/doc/INESSS/Rapports/Geriatrie/INESSS_FicheOutil_Test_horloge.pdf) Consulté le 01 février 2021.

18. Fondation pour la Recherche sur Alzheimer. Diagnostic de la maladie d'Alzheimer. [En ligne] <https://alzheimer-recherche.org/la-maladie-alzheimer/symptomes-et-diagnostic/diagnostic/> Consulté le 01 février 2021.
19. Chartier-Harlin M-C, Araria-Goumidi L, Lambert J-C. Les formes tardives de la maladie d'Alzheimer : de la génétique à la biologie. *Medecine Sciences*. 18. 709 - 716. 2002. [En ligne] <https://doi.org/10.1051/medsci/20021867709> Consulté le 30 janvier 2021.
20. Therriault J, Benedet AL, Pascoal TA, et al. Association of Apolipoprotein E  $\epsilon$ 4 with medial temporal Tau independent of Amyloid- $\beta$ . *JAMA Neurology*. 77 (4). 470 - 479. 2020. [En ligne] <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2757605> Consulté le 31 janvier 2021.
21. Henon H. Hypertension artérielle et démence. *Réalités cardiologiques*. 219. 2006. [En ligne] <http://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2010/12/054.pdf> Consulté le 31 janvier 2021.
22. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of midlife to late-life blood pressure patterns with incident dementia. *Journal of the American Medical Association JAMA*. 322 (6). 535 - 545. 2019. [En ligne] <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2747672> Consulté le 02 février 2021.
23. Nguyen S et al. Diabète et démence : les liaisons dangereuses ? *Revue Médicale Suisse*. 2014. [En ligne] <https://www.revmed.ch/RMS/2014/RMS-N-449/Diabete-et-demence-les-liaisons-dangereuses> Consulté le 31 janvier 2021.
24. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, Li G, Nathan DM, Zheng H, et al. Glucose levels and risk of dementia. *New England Journal of Medicine*. 369. 540 - 548. 2013. [En ligne] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1215740> Consulté le 02 février 2021.
25. Insee. Espérance de vie – Mortalité – Tableaux de l'économie française. Editions 2020 [En ligne] <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277640?sommaire=4318291#:~:text=En%20France%2C%20en%202019%2C%201,7%20ans%20pour%20les%20hommes> Consulté le 31 janvier 2021
26. Savolainen-Peltonen H, Rahkola-Soisalo P, Hoti F, Vattulainen P, Gissler M, Ylikorkala O, et al. Use of postmenopausal hormone therapy and risk of Alzheimer's disease in Finland: nationwide case-control study. *British Medical Journal*. 364. 1665. 2019. [En ligne] <https://doi.org/10.1136/bmj.l665> Consulté le 31 janvier 2021.

27. ANAES - AFSSAPS. (HAS et ANSM) Traitements hormonaux substitutifs de la ménopause. 47 - 48. 2004. [En ligne] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/th\\_s\\_rap.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/th_s_rap.pdf) Consulté le 31 janvier 2021.
28. Larsson SC, Traylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *British Medical Journal*. 359. 5375. 2017. [En ligne] <https://doi.org/10.1136/bmj.j5375> Consulté le 31 janvier 2021.
29. Seblova D, Fischer M, Fors S, Johnell K, Karlsson M, Nilsson T, et al. Does prolonged education causally affect dementia risk when adult socioeconomic status is not altered? A Swedish natural experiment on 1.3 million individuals. *American Journal of Epidemiology*. 2020. [En ligne] <https://doi.org/10.1093/aje/kwaa255> Consulté le 31 janvier 2021.
30. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: targeting the cholinergic system. *Current Neuropharmacology*. 14 (1). 101 - 115. 2016. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4787279/> Consulté le 16 janvier 2021.
31. Wang R, Reddy PH. Role of glutamate and NMDA receptors in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*. 57 (4). 1041 - 1048. 2017. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5791143/pdf/nihms937337.pdf> Consulté le 13 janvier 2021.
32. Xu Z, Yao S, Wei Y, Zhou J, Zhang L, Wang C, et al. Monitoring enzyme reaction and screening of inhibitors of acetylcholinesterase by quantitative matrix-assisted laser desorption / ionization Fourier Transform Mass Spectrometry. *Journal of the American Society for Mass Spectrometry*. 19. 1849 - 1855. 2008. [En ligne] <https://doi.org/10.1016/j.jasms.2008.07.025> Consulté le 22 juin 2020.
33. Meddispar. Aricept. [En ligne] [http://www.meddispar.fr/ARICEPT-10-B-28/\(type\)/name/\(value\)/aricept/\(cip\)/3400934449505#nav-buttons](http://www.meddispar.fr/ARICEPT-10-B-28/(type)/name/(value)/aricept/(cip)/3400934449505#nav-buttons) Consulté le 22 juin 2020.
34. Allepaerts S, Delcourt S, Petermans J. Les troubles de la déglutition du sujet âgé : un problème trop souvent sous-estimé. *Revue Médicale de Liège*. 63 (12). 715 - 721. 2008. [En ligne] <https://orbi.uliege.be/bitstream/2268/184573/1/Allepaert.pdf> Consulté le 16 janvier 2021.
35. Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit. ARICEPT 10 mg, comprimé pelliculé [En ligne]. <http://base-donnees->

[publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62650485&typedoc=R](http://publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62650485&typedoc=R)

Consulté le 16 janvier 2021.

36. SiteGPR. Guide de Prescription & Rein [En ligne] <http://sitegpr.com/fr/> Consulté le 10 avril 2020.
37. Hôpitaux Universitaires de Genève. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). Mai 2017. [En ligne] [https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie\\_et\\_toxicologie\\_cliniques/a5\\_cytochromes\\_6\\_2.pdf](https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf) Consulté le 22 juin 2020.
38. Carrier L. Donepezil and Paroxetine: possible drug interaction. Journal of the American Geriatrics Society. 47. 1037. 1999. [En ligne] <https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1532-5415.1999.tb01306.x> Consulté le 17 janvier 2021.
40. Malone K, Hancox JC. QT interval prolongation and Torsades de Pointes with donepezil, rivastigmine and galantamine. Therapeutic Advances in Drug Safety. 2020. [En ligne] <https://doi.org/10.1177/2042098620942416> Consulté le 17 janvier 2021.
41. Revue Prescrire. Donépézil et hypersexualité. Pharmacovigilance. 2017. [En ligne] <https://www.prescrire.org/Fr/3/31/53277/0/2017/ArchiveNewsDetails.aspx?page=1> Consulté le 22 juin 2020.
42. Birks JS, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2018. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513124/> Consulté le 16 janvier 2021.
43. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. Donepezil and Memantine for moderate to severe Alzheimer's disease. The New England Journal of Medicine. 2012. [En ligne] <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1106668> Consulté le 16 janvier 2021.
44. Meddispar. Exelon. [En ligne] [http://www.meddispar.fr/content/search?search\\_by\\_name=exelon&search\\_by\\_cip=](http://www.meddispar.fr/content/search?search_by_name=exelon&search_by_cip=) Consulté le 08 janvier 2021.
45. Thériaque. Rivastigmine. Spécialités contenant la substance active. [En ligne] [https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch\\_simple.php#](https://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php#) Consulté le 31 août 2020.
46. Thériaque. Exelon. [En ligne] [https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11413&info=C\\_LASS](https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11413&info=C_LASS) Consulté le 17 janvier 2021.

47. Birks JS, Chong L-Y, Evans JG. Rivastigmine for Alzheimer's disease. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015. [En ligne]  
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD001191.pub4> Consulté le 17 janvier 2021.
48. Alva G, Cummings JL, Galvin JE, Meng X, Velting DM. Skin reactions at the application site of rivastigmine patch (4.6 mg/24 h, 9.5 mg/24 h or 13.3 mg/24 h): a qualitative analysis of clinical studies in patients with Alzheimer's disease. International Journal of Clinical Practice. 69. 518 - 530. 2015. [En ligne]  
<https://doi.org/10.1111/ijcp.12621> Consulté le 17 janvier 2021.
49. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Li P, Gill SS, Laupacis A, Juurlink DN. Cholinesterase inhibitors and hospitalization for bradycardia: A population-based study. PLoS Medicine. 6 (9). 2009. [En ligne]  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2742897/> Consulté le 17 janvier 2021.
50. Heinrich M, Lee Teoh H. Galanthamine from snowdrop: the development of a modern drug against Alzheimer's disease from local Caucasian knowledge. Journal of Ethnopharmacology. 92 (2-3) : 147 - 162. 2004. [En ligne]  
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.02.012> Consulté le 17 janvier 2021.
51. Meddispar. Reminyl [En ligne]  
[http://www.meddispar.fr/content/search?search\\_by\\_name=reminyl&search\\_by\\_cip=](http://www.meddispar.fr/content/search?search_by_name=reminyl&search_by_cip=)  
Consulté le 10 janvier 2021.
52. Le Quotidien du Pharmacien. Arrêt de Commercialisation Reminyl gélules LP et comprimés pelliculés. [En ligne]  
<https://www.lequotidiendupharmacien.fr/formation/specialites-medicales/reminyl-arret-de-commercialisation-des-comprimes-et-des-gelules> Consulté le 08 mars 2020.
53. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bromhydrate de galantamine (Reminyl® et génériques). Nouvelle mise en garde : réactions cutanées graves (syndrome de Stevens-johnson et pustulose exanthématique aigue généralisée). Lettre aux professionnels de santé. [En ligne]  
<https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Bromhydrate-de-galantamine-Reminyl-R-et-generiques-Nouvelle-mise-en-garde-reactions-cutanees-graves-syndrome-de-Stevens-johnson-et-pustulose-exanthematique-aigue-generalisee-Lettre-aux-professionnels-de-sante> Consulté le 10 janvier 2021.
54. Pérez-García MP, Sánchez-Motillas JM, Mateu-Puchades A, Díaz-Corpas T. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by galantamine. Actas Dermo-



- Sifiliográficas. 104. 930 - 931. 2013. [En ligne] <https://doi.org/10.1016/j.ad.2012.10.012> Consulté le 17 janvier 2021.
55. Baseman A, Hager K, Nye JS, Brashear R, Han J, Sano M, et al. Effects of galantamine in a 2-year, randomized, placebo-controlled study in Alzheimer's disease. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 10. 391 - 401. 2014. [En ligne] <https://doi.org/10.2147/NDT.S57909> Consulté le 18 janvier 2021.
56. Oliet S.HR, Papouin T. De l'importance de la localisation des récepteurs du glutamate NMDA. *Médecine Sciences (Paris)* 29 (3). 260 – 262. 2013. [En ligne] [https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full\\_html/2013/04/medsci2013293p260/medsci2013293p260.html](https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2013/04/medsci2013293p260/medsci2013293p260.html) Consulté le 10 janvier 2021.
57. Meddispar. Ebixa. [En ligne] [http://www.meddispar.fr/content/search?search\\_by\\_name=ebixa&search\\_by\\_cip=](http://www.meddispar.fr/content/search?search_by_name=ebixa&search_by_cip=) Consulté le 10 janvier 2021.
58. Thériaque. Ebixa. [En ligne] [https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=15101&info=C\\_LASS](https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=15101&info=C_LASS) Consulté le 18 janvier 2021.
59. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Summary of Investigation Results: Memantine hydrochloride. Juin 2020. [En ligne] <https://www.pmda.go.jp/files/000235349.pdf> Consulté le 12 janvier 2021.
60. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA). Revision of Precautions: Memantine hydrochloride. Juin 2020. [En ligne] <https://www.pmda.go.jp/files/000235349.pdf> Consulté le 12 janvier 2021.
61. Dominguez E, Chin TY, Chen CP, Wu TY. Management of moderate to severe Alzheimer's disease: Focus on memantine. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 50 (4). 415 - 423. [En ligne] <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S102845591100163X> Consulté le 12 janvier 2021.
62. Desfossés C. Les médicaments qui abaissent le seuil de convulsions. *Le Médecin du Québec*. 37 (12). 105 - 109. 2002. [En ligne] <https://fmoq-legacy.s3.amazonaws.com/fr/Le%20Medecin%20du%20Quebec/Archives/2000%20-%202009/105-109DESFOSES1202.pdf> Consulté le 12 janvier 2021.
63. Remer T, Manz F. Potential renal acid load of foods and its influence on urine pH. *Journal of the American Dietetic Association*. 95 (7). 791 - 797. 1995. [En ligne]

<https://bengreenfieldfitness.com/wp-content/uploads/2020/02/renalacidloadfood.pdf>

Consulté le 13 janvier 2021.

64. Revue Prescrire. Médicaments à écarter 2021. [En ligne] <https://www.prescrire.org/Fr/202/1841/PositionsList.aspx> Consulté le 13 janvier 2021.
65. Haute Autorité de Santé. Synthèse d'avis de la Commission de Transparence. Aricept, Exelon, Ebixa, Reminyl. 2017. [En ligne] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/aricept\\_exelon\\_reminyl\\_ebixa\\_synthese\\_2017-01-25\\_11-36-40\\_933.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-01/dir1/aricept_exelon_reminyl_ebixa_synthese_2017-01-25_11-36-40_933.pdf) Consulté le 08 mars 2020.
66. Légifrance. Arrêté du 29 mai 2018 portant radiation de spécialités pharmaceutiques de la liste des spécialités remboursables. Journal officiel. JORF n° 0124 du 01/06/2018. [En ligne] [https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=fDRpvtptwihUH-7BPicRaA3xlp85wq1NC\\_3g\\_JDOLXQ=](https://www.legifrance.gouv.fr/download/pdf?id=fDRpvtptwihUH-7BPicRaA3xlp85wq1NC_3g_JDOLXQ=) Consulté le 13 janvier 2021.
67. France Alzheimer et maladies apparentées. Communiqué de presse. Déremboursement des médicaments dits "anti-Alzheimer" : le Conseil d'Etat saisi. [En ligne] <https://www.francealzheimer.org/wp-content/uploads/2018/07/Communiqu%C3%A9-de-presse-D%C3%A9remboursement-des-m%C3%A9dicaments-anti-Alzheimer-Recours-conseil-dEtat.pdf> Consulté le 08 mars 2020.
68. Fondation recherche Alzheimer. Extrait du Communiqué Officiel de cinq sociétés savantes et organisations professionnelles de médecins. Déremboursement des médicaments contre la maladie d'Alzheimer : la position des médecins neurologues et gériatres. [En ligne] <https://alzheimer-recherche.org/wp-content/uploads/2018/05/D%C3%A9remboursement-des-m%C3%A9dicament-communic%C3%A9-5-soci%C3%A9t%C3%A9s-savantes.pdf> Consulté le 08 mars 2020.
69. France Alzheimer et maladies apparentées. Impact du déremboursement des médicaments dits anti-Alzheimer. Rapport décembre 2018. [En ligne] [https://www.francealzheimer.org/wp-content/uploads/2019/02/Int%C3%A9gralit%C3%A9-du-sondage-France-Alzheimer-sur-le-d%C3%A9remboursement-des-m%C3%A9dicaments\\_2018.pdf](https://www.francealzheimer.org/wp-content/uploads/2019/02/Int%C3%A9gralit%C3%A9-du-sondage-France-Alzheimer-sur-le-d%C3%A9remboursement-des-m%C3%A9dicaments_2018.pdf) Consulté le 13 janvier 2021.
70. Haute Autorité de Santé. Commission de la Transparence : Rapport d'évaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer.

2016. [En ligne] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/annexe - rapport devaluation des medicaments.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-10/annexe_-_rapport_devaluation_des_medicaments.pdf) Consulté le 13 janvier 2021.
71. Schneider L. A resurrection of aducanumab for Alzheimer’s disease. *The Lancet Neurology*. 19. 111 - 112. 2020. [En ligne] [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30480-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30480-6) Consulté le 19 janvier 2021.
72. Budd Haeberlein S, Von Hehn C, et al. EMERGE and ENGAGE Topline Results: Two phase 3 studies to evaluate Aducanumab in patients with early Alzheimer’s disease. *Biogen*. [En ligne] <https://investors.biogen.com/static-files/8e58afa4-ba37-4250-9a78-2ecfb63b1dcb> Consulté le 19 janvier 2021.
73. Biogen. Biogen completes submission of biologics license application to FDA for Aducanumab as a treatment for Alzheimer’s Disease. [En ligne] <https://investors.biogen.com/news-releases/news-release-details/biogen-completes-submission-biologics-license-application-fda> Consulté le 19 janvier 2021.
74. Alzforum. Semorinemab [En ligne] <https://www.alzforum.org/therapeutics/semorinemab> Consulté le 20 janvier 2021.
75. Alzforum. Zagotenemab. [En ligne] <https://www.alzforum.org/therapeutics/zagotenemab> Consulté le 20 janvier 2021.
76. Alzforum. Gosuranemab. [En ligne] <https://www.alzforum.org/therapeutics/gosuranemab> Consulté le 20 janvier 2021.
77. Alzforum. Tilavonemab. [En ligne] <https://www.alzforum.org/therapeutics/tilavonemab> Consulté le 20 janvier 2021.
78. Alzforum. AADvac1. [En ligne] <https://www.alzforum.org/therapeutics/aadvac1> Consulté le 22 janvier 2021.
79. Alzforum. ACI-35. [En ligne] <https://www.alzforum.org/therapeutics/aci-35> Consulté le 22 janvier 2021.
80. Gilman S, Koller M, Black RS, et al. Clinical effects of Abeta immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology*. 64 (9). 1553 - 1562. 2005. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15883316/> Consulté le 25 janvier 2021.
82. Sciences et Avenir. Quels sont les pays qui autorisent le cannabis médical ? [En ligne] [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-cannabis-medical-autorise-dans-une-trentaine-de-pays\\_138585](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/le-cannabis-medical-autorise-dans-une-trentaine-de-pays_138585) Consulté le 22 janvier 2021.
83. LCI. “Les effets sont spectaculaires” : cette maison de retraite suisse soigne ses patients atteints d’Alzheimer avec du cannabis. [En ligne] <https://www.lci.fr/bien-etre/video->

- [cette-maison-de-retraite-suisse-soigne-ses-patients-atteints-de-la-maladie-d-alzheimer-avec-du-cannabis-therapeutique-2142462.html](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/(offset)/2) Consulté le 23 janvier 2021.
84. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Cadre de l'expérimentation du cannabis à usage médical. [En ligne] [https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/\(offset\)/2](https://www.ansm.sante.fr/Dossiers/Cannabis-a-usage-medical/Cadre-de-l-experimentation-du-cannabis-a-usage-medical/(offset)/2) Consulté le 22 janvier 2021.
85. Légifrance. Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000042410284> Consulté le 23 janvier 2021.
86. Olivier Véran. L'expérimentation du cannabis thérapeutique votée par l'Assemblée. [En ligne] [https://www.olivier-veran.fr/focus\\_experimentation\\_cannabis\\_therapeutique/](https://www.olivier-veran.fr/focus_experimentation_cannabis_therapeutique/) Consulté le 24 janvier 2021.
87. Académie nationale de Pharmacie. Usage médical du cannabis : l'Académie de Pharmacie s'inquiète du manque de rigueur de l'expérimentation en cours. Novembre 2020. [En ligne] [https://www.acadpharm.org/dos\\_public/COM\\_CANNABIS\\_24.11.20.PDF](https://www.acadpharm.org/dos_public/COM_CANNABIS_24.11.20.PDF) Consulté le 24 janvier 2021.
88. Watt G, Karl T. In vivo evidence for therapeutic properties of Cannabidiol (CBD) for Alzheimer's disease. *Frontiers in Pharmacology*. 8. 2017. [En ligne] <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00020> Consulté le 24 janvier 2021.
89. Currais A, Quehenberger O, Armando AM, Daugherty D, Maher P, Schubert D. Amyloid proteotoxicity initiates an inflammatory response blocked by cannabinoids. *Nature partner journal, Aging and Mechanisms of Disease*. 2. 1 - 8. 2016. [En ligne] <https://doi.org/10.1038/npjamd.2016.12> Consulté le 24 janvier 2021.
90. Légifrance. Article 51 - Loi n° 2015-1776 du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement (1). [En ligne] [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000031701024](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000031701024) Consulté le 05 février 2021
91. Allô Maltraitance Personnes Âgées et Majeures Handicapées. Alma Paris. [En ligne] <https://alma-paris.org/> Consulté le 05 février 2021.
92. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. DRESS. Les proches aidants des seniors et leur ressenti sur l'aide apportée : résultats des enquêtes « CARE » auprès des aidants (2015-2016). Novembre 2019. [En ligne]

- <https://www.aidants.fr/sites/default/files/users/Aur%C3%A9lie/dd45.pdf> Consulté le 05 février 2021.
93. Fondation April. Baromètre des aidants 2019. [En ligne] [https://www.fondation-april.org/images/pdf/DP\\_Barom%C3%A8tre\\_des\\_aidants\\_2019\\_FondationAPRIL.pdf](https://www.fondation-april.org/images/pdf/DP_Barom%C3%A8tre_des_aidants_2019_FondationAPRIL.pdf) Consulté le 05 février 2021.
94. Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques. DRESS. Aider un proche âgé à domicile : la charge ressentie. Etudes et résultats. 799. 2012. [En ligne] <https://www.aidants.fr/sites/default/files/public/Pages/er799-drees-mars2012.pdf> Consulté le 05 février 2021.
95. La Maison des Aidants. 3977 : durant le confinement, les maltraitances se sont métamorphosées. 2020. [En ligne] <http://www.lamaisondesaidants.com/3977-durant-le-confinement-les-maltraitances-se-sont-metamorphosees/> Consulté le 07 février 2021.
96. Ministère des solidarités et de la santé. Dossier de presse. Agir pour les aidants : stratégie de mobilisation et de soutien 2020 - 2022. 23 octobre 2019. [En ligne] [https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2019/10/dossier\\_de\\_presse\\_relatif\\_a\\_la\\_strategie\\_de\\_mobilisation\\_et\\_de\\_soutien\\_en\\_faveur\\_des\\_aidants\\_-\\_23.10.2019.pdf](https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/document/document/2019/10/dossier_de_presse_relatif_a_la_strategie_de_mobilisation_et_de_soutien_en_faveur_des_aidants_-_23.10.2019.pdf) Consulté le 7 février 2021.
97. Association Française des aidants. Poursuivons la mobilisation collective pour les 10 ans de la Journée Nationale des Aidants ! [En ligne] <https://www.aidants.fr/actualites/poursuivons-mobilisation-collective-pour-10-ans-de-journee-nationale-aidants> Consulté le 07 février 2021.
98. La Maison des Aidants : Bienvenue sur le site officiel de La Maison des Aidants®. [En ligne] <http://www.lamaisondesaidants.com/> Consulté le 07 février 2021.
99. Je t'aide. Tout un collectif pour les aidant.e.s. [En ligne] <https://associationjetaide.org/> Consulté le 07 février 2021.
100. Sciences et Avenir. Grand âge et autonomie : Macron vise un projet de loi pour début 2021. [En ligne] [https://www.sciencesetavenir.fr/sante/grand-age-et-autonomie-macron-vise-un-projet-de-loi-pour-debut-2021\\_147595](https://www.sciencesetavenir.fr/sante/grand-age-et-autonomie-macron-vise-un-projet-de-loi-pour-debut-2021_147595) Consulté le 07 février 2021.
101. Service public. Congé de proche aidant. [En ligne] <https://www.service-public.fr/particuliers/vosdroits/F16920> Consulté le 07 février 2021.
102. Maisons de retraite. Les centres locaux d'information et de coordination (CLIC). [En ligne] <http://www.maisons-de-retraite.fr/Evaluer-la-perte-d-autonomie/Ou-s-informer/Les-centres-locaux-d-information-et-de-coordination-Clic> Consulté le 07 février 2021.

103. Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie. Méthode d'Action pour l'Intégration des services d'aide et de soin dans le champ de l'Autonomie (MAIA). [En ligne] <https://www.cnsa.fr/outils-methodes-et-territoires/maia> Consulté le 07 février 2021.
104. Maisons de retraite. Les centres communaux d'action sociale (CCAS). [En ligne] <http://www.maisons-de-retraite.fr/Evaluer-la-perte-d-autonomie/Ou-s-informer/Les-centres-communaux-d-action-sociale-CCAS> Consulté le 07 février 2021.
105. Portail national d'information pour les personnes âgées et leurs proches. Allocation personnalisée d'autonomie. [En ligne] <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/preserver-son-autonomie-s-informer-et-anticiper/perte-d-autonomie-evaluation-et-droits/lallocation-personnalisee-dautonomie-apa> Consulté le 07 février 2021.
106. Dictionnaire de français Larousse. Définition répit. [En ligne] <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/r%C3%A9pit/68396> Consulté le 07 février 2021.
107. Légifrance. LOI n° 2015-1776 du 28 décembre 2015 relative à l'adaptation de la société au vieillissement (1). [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000031700731/> Consulté le 08 février 2021.
108. Haltemis. Prendre du temps pour soi : 2 formules de répit à connaître (l'accueil de jour et l'hébergement temporaire). 2019. [En ligne] <https://haltemis.fr/aidants-proches/prendre-du-temps-pour-soi-2-formules-de-repit-a-connaître-laccueil-de-jour-et-lhebergement-temporaire/> Consulté le 08 février 2021
109. Portail national d'information pour les personnes âgées et leurs proches. Annuaire des EHPAD et comparateur de prix et restes à charge. [En ligne] <https://www.pour-les-personnes-agees.gouv.fr/annuaire-ehpad-et-comparateur-de-prix-et-restes-a-charge> Consulté le 14 février 2021.
110. Fondation Médéric Alzheimer. Synthèses régionales 2017. [En ligne] <https://www.fondation-mederic-alzheimer.org/syntheses-regionales-2017> Consulté le 14 février 2021.
111. Aides France Alzheimer. L'établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes. [En ligne] <https://aides.francealzheimer.org/accompagnement/moins-60-ans/en-etablissement-moins-60-ans/dispositifs-daccompagnement-scenario-7-1/hebergement-scenario-7-1/letablissement-pour-personnes-agees-dependantes/> Consulté le 14 février 2021.

112. Cap Retraite. Unité protégée Alzheimer (Cantou) en Ehpad. [En ligne] <https://www.capretraite.fr/choisir-une-maison-de-retraite/types-de-maison/unite-protgee-alzheimer/> Consulté le 14 février 2021.
113. Aides France Alzheimer. Les unités de soins de longue durée. [En ligne] <https://aides.francealzheimer.org/accompagnement/moins-60-ans/en-etablissement-moins-60-ans/dispositifs-daccompagnement-scenario-7-1/hebergement-scenario-7-1/les-unites-de-soins-de-longue-duree/#:~:text=Comme%20dans%20un%20EHPAD%2C%20l,charge%20de%20soins%20est%20hospitali%C3%A8re> Consulté le 14 février 2021.
114. Village Landais Alzheimer. [En ligne] <https://villagealzheimer.landes.fr/> Consulté le 14 février 2021.
115. Solidarum. Au village Alzheimer des Pays-Bas. [En ligne] <https://www.solidarum.org/sante/au-village-alzheimer-des-pays-bas> Consulté le 14 février 2021.
116. Asselin C. Facebook les chiffres essentiels en 2021 en France et dans le Monde. [En ligne] <https://blog.digimind.com/fr/agences/facebook-chiffres-essentiels> Consulté le 23 février 2021.
117. Dictionnaire de français Larousse. Définition de la mémoire. [En ligne] <https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/m%C3%A9moire/50401> Consulté le 01 mars 2021.
119. Psychomédia. Qu'est-ce que la cellule nerveuse (neurone) ? [En ligne] <http://www.psychomedia.qc.ca/neurologie/2009-06-20/qu-est-ce-que-la-cellule-nerveuse-neurone> Consulté le 01 mars 2021.
120. Parlons sciences. Architecture du cerveau. [En ligne] <https://parlonssciences.ca/ressources-pedagogiques/documents-dinformation/architecture-du-cerveau> Consulté le 02 mars 2021.
123. Inserm. Mémoire - La science pour la santé. [En ligne] <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/memoire> Consulté le 03 mars 2021.
124. Martinez S. Comment fonctionne la mémoire ? Où va ce que nous apprenons ? [En ligne] <https://www.sebastien-martinez.com/differents-types-de-memoire/comment-fonctionne-la-memoire/> Consulté le 03 mars 2021.
125. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. État des lieux de la consommation des benzodiazépines. [En ligne]

- <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information> Consulté le 06 mars 2021.
126. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *British Medical Journal*. 2014. [En ligne] <https://doi.org/10.1136/bmj.g5205> Consulté le 06 mars 2021.
127. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA et al. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population-based study. *British Medical Journal*. 2016. [En ligne] <https://doi.org/10.1136/bmj.i90> Consulté le 06 mars 2021.
128. Tampi RR, Bennet A. Benzodiazepine use and the risk of dementia. *Psychiatric Times*. 38 (1). 2021. [En ligne] <https://www.psychiatristimes.com/view/benzodiazepine-use-risk-dementia> Consulté le 06 mars 2021.
129. Listes STOPP / START. Version 2. Louvain Médical. 134 (5). 2015. [En ligne] <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content-site/tap-dalleur-startstopp-v03-mn.pdf> Consulté le 06 mars 2021.
130. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Près de 16 millions de personnes ont eu une prescription d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) en 2015 en France. [En ligne] <https://www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Pres-de-16-millions-de-personnes-ont-eu-une-prescription-d-inhibiteurs-de-la-pompe-a-protons-IPP-en-2015-en-France-Point-d-Information> Consulté le 06 mars 2021.
131. Haute Autorité de la Santé (HAS). Rapport d'évaluation des inhibiteurs de la pompe à protons (spécialités et génériques). [En ligne] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport\\_reevaluation\\_ipp\\_avisdef\\_cteval493.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-11/rapport_reevaluation_ipp_avisdef_cteval493.pdf) Consulté le 06 mars 2021.
132. Gomm W, von Holt K, Thomé F, et al. Association of proton pump inhibitors with risk of dementia: a pharmacoepidemiological claims data analysis. *JAMA Neurology*. 73 (4). 410 - 416. 2016. [En ligne] <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2487379> Consulté le 06 mars 2021.



133. Haenisch B, von Holt K, Wiese B, et al. Risk of dementia in elderly patients with the use of proton pump inhibitors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 265 (5). 419 - 428. 2015. [En ligne] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25341874/> Consulté le 06 mars 2021.
134. Badiola N, Alcalde V, Pujol A, Münter LM, Multhaup G, et al. The proton-pump inhibitor Lansoprazole enhances Amyloid Beta production. *PLOS ONE*. 8 (3). 2013. [En ligne] <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0058837> Consulté le 06 mars 2021.
135. Kumar R, Kumar A, Nordberg A, Långström B, Darreh-Shori T. Proton pump inhibitors act with unprecedented potencies as inhibitors of the acetylcholine biosynthesizing enzyme: a plausible missing link for their association with incidence of dementia. *Alzheimer's & Dementia*. 16. 1031 - 1042. 2020. [En ligne] <https://doi.org/10.1002/alz.12113> Consulté le 06 mars 2021.
136. Coupland CAC, Hill T, Denning T, Morriss R, Moore M, Hippisley-Cox J. Anticholinergic drug exposure and the risk of dementia: A Nested Case-Control Study. *JAMA Internal Medicine*. 2019.179 (8) : 1084 - 1093. [En ligne] <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2736353> Consulté le 06 mars 2021.
137. Richardson K, Fox C, Maidment I, Steel N, Loke Y K, Arthur A et al. Anticholinergic drugs and risk of dementia: case-control study. *British Medical Journal*. 2018. [En ligne] <https://doi.org/10.1136/bmj.k1315> Consulté le 06 mars 2021.
138. Haute Autorité de Santé (HAS). Traitements hormonaux de la ménopause. 2014. [En ligne] [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause](https://www.has-sante.fr/jcms/c_1754596/fr/traitements-hormonaux-de-la-menopause) Consulté le 06 mars 2021.
139. Morris R. Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*. 11. 47 - 60. 1984. [En ligne] <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.454.9394&rep=rep1&type=pdf> Consulté le 07 mars 2021.
140. Research Gate. Potentialisation à long terme et récepteurs au glutamate. [En ligne] [https://www.researchgate.net/figure/Potentialisation-a-long-terme-et-recepteurs-au-glutamate-Au-potentiel-de-repos-du\\_fig8\\_286580042](https://www.researchgate.net/figure/Potentialisation-a-long-terme-et-recepteurs-au-glutamate-Au-potentiel-de-repos-du_fig8_286580042) Consulté le 08 mars 2021.
141. Organisation Mondiale de la Santé. Activité physique. [En ligne] <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity> Consulté le 10 mars 2021.

142. Baranowski BJ et al. Healthy brain, healthy life: a review of diet and exercise interventions to promote brain health and reduce Alzheimer's disease risk. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 1 - 11. 2020. [En ligne] <https://doi.org/10.1139/apnm-2019-0910> Consulté le 10 mars 2020.
143. Erickson KI, Weinstein AM, Lopez OL. Physical activity, brain plasticity, and Alzheimer's disease. *Archives of Medical Research*. 43. 615 - 621. 2012. [En ligne] <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2012.09.008> Consulté le 10 mars 2021.
144. Duzel E, van Praag H, Sendtner M. Can physical exercise in old age improve memory and hippocampal function? *Brain*. 139. 662 - 673. 2016. [En ligne] <https://doi.org/10.1093/brain/awv407> Consulté le 10 mars 2021.
145. Ahlskog JE, Geda YE, Graff-Radford NR, Petersen RC. Physical exercise as a preventive or disease-modifying treatment of dementia and brain aging. *Mayo Clinic Proceedings*. 86. 876 - 884. 2011. [En ligne] <https://doi.org/10.4065/mcp.2011.0252> Consulté le 10 mars 2021.
146. Erickson KI, Voss MW, Prakash RS, Basak C, Szabo A, Chaddock L, et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 108. 3017 - 3022. 2011. [En ligne] <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108> Consulté le 10 mars 2021.
147. Kelley GA, Kelley KS. Exercise and sleep: a systematic review of previous meta-analyses. *Journal of evidence-based Medicine*. 10. 26 - 36. 2017. [En ligne] <https://doi.org/10.1111/jebm.12236> Consulté le 10 mars 2021.
149. Comment mieux gérer son sommeil ? 2019. [En ligne] <https://capsurvous.com/comment-mieux-gerer-son-sommeil/> Consulté le 11 mars 2021.
150. Santé publique France. Bulletin épidémiologique hebdomadaire. 12 mars 2019. [En ligne] [http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/8-9/pdf/2019\\_8-9.pdf](http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2019/8-9/pdf/2019_8-9.pdf) Consulté le 11 mars 2021.
151. Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV). Tout savoir sur le sommeil. [En ligne] <https://institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil/> Consulté le 11 mars 2021.
152. Acosta MT. Sueño, memoria y aprendizaje (memory, sleep and learning). *Medicina (Buenos Aires)* 79. 29 - 32. 2019. [En ligne] <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/31603840.pdf> Consulté le 11 mars 2021.

153. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiological Reviews*. 93 (2). 681-766. 2013. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3768102/> Consulté le 11 mars 2021.
154. Urrila AS, Artiges E, Massicotte J, Miranda R, Vulser H, Bézivin-Frere P, et al. Sleep habits, academic performance and the adolescent brain structure. *Scientific Reports*. 7. 41678. 2017. [En ligne] <https://doi.org/10.1038/srep41678> Consulté le 11 mars 2021.
155. Arenstein GH. Zoothérapie : quand l'animal devient assistant-thérapeute. Marcel Broquet Éditeur. 19p. 2013. [En ligne] <https://storage.googleapis.com/cantookhub-media-enqc/60/eee082b21b832e1942042413e41afe6017141f.pdf> Consulté le 12 mars 2021.
157. Beetz A, Uvnäs-Moberg K, Julius H, Kotrschal K. Psychosocial and psychophysiological effects of human-animal interactions: the possible role of oxytocin. *Frontiers in Psychology*. 3. 2012. [En ligne] <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00234> Consulté le 12 mars 2021.
158. Yakimicki ML, Edwards NE, Richards E, Beck AM. Animal-assisted intervention and dementia: a systematic review. *Clinical Nursing Research*. 28. 9 - 29. 2019. [En ligne] <https://doi.org/10.1177/1054773818756987> Consulté le 12 mars 2021.
159. Zafra-Tanaka JH, Pacheco-Barrios K, Tellez WA, et al. Effects of dog-assisted therapy in adults with dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 19. 41. 2019. [En ligne] <https://doi.org/10.1186/s12888-018-2009-z> Consulté le 12 mars 2021.
160. Klimova B, Toman J, Kuca K. Effectiveness of the dog therapy for patients with dementia: a systematic review. *BMC Psychiatry*. 19. 276. 2019. [En ligne] <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2245-x> Consulté le 12 mars 2021.
161. Pope WS, Hunt C, Ellison K. Animal assisted therapy for elderly residents of a skilled nursing facility. *Journal of Nursing Education and Practice*. 6. 56. 2016. [En ligne] <https://doi.org/10.5430/jnep.v6n9p56> Consulté le 12 mars 2021.
162. Moretti F, Ronchi DD, Bernabei V, Marchetti L, Ferrari B, Forlani C, et al. Pet therapy in elderly patients with mental illness. *Psychogeriatrics*. 11. 25 - 29. 2011. [En ligne] <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1479-8301.2010.00329.x> Consulté le 12 mars 2021.
163. Petersena S, Houstonb S, Qinc H, Tagued C, Studleye J. The utilization of robotic pets in dementia care. *Journal of Alzheimer's Disease*. 55. 569 - 574. 2017. [En ligne] <https://content.iospress.com/download/journal-of-alzheimers->

- [disease/jad160703?id=journal-of-alzheimers-disease%2Fjad160703](https://doi.org/10.1038/nature12486) Consulté le 12 mars 2021.
164. Institut Français de Zoothérapie. IFZ. [En ligne] <https://www.institutfrancaisdezootherapie.com/> Consulté le 12 mars 2021.
165. Association Les Sabots du Cœur. Hassen Bouchakour et Peyo. [En ligne] <https://lessabotsducoeur.org/> Consulté le 12 mars 2021.
166. Hamer M, Chida Y. Physical activity and risk of neurodegenerative disease: a systematic review of prospective evidence. *Psychological Medicine*. 39. 3 - 11. 2009. [En ligne] <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/abs/physical-activity-and-risk-of-neurodegenerative-disease-a-systematic-review-of-prospective-evidence/5FB109E05E85CF701F11FB6DBA9AE9B3> Consulté le 12 mars 2021.
167. André C, Rehel S, Kuhn E, et al. Association of sleep-disordered breathing with Alzheimer disease biomarkers in community-dwelling older adults: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Neurology*. 77. 6. 716 -724. 2020. [En ligne] <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2763344> Consulté le 12 mars 2021.
168. André Stern. Jouer. [En ligne] <https://andresterne.com/fr/andre-sterne/publications/ecrits/jouer.html> Consulté le 14 mars 2021.
169. Institut du bien vieillir Korian. Le livret pédagogique LUDIM : un guide pratique destiné à la mise en place d'une thérapie non médicamenteuse autour du jeu pour les personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. 2016. [En ligne] [https://www.korian.com/sites/default/files/documents/160503\\_livret\\_pedagogique\\_ludim.pdf](https://www.korian.com/sites/default/files/documents/160503_livret_pedagogique_ludim.pdf) Consulté le 14 mars 2021.
170. Anguera J, Boccanfuso J, Rintoul J et al. Video game training enhances cognitive control in older adults. *Nature*. 501. 97 - 101. 2013. [En ligne] <https://doi.org/10.1038/nature12486> Consulté le 14 mars 2021.
171. Curapy. [En ligne] <https://www.curapy.com/> Consulté le 14 mars 2021.
172. Ben-Sadoun G, Saccoa G, Maneraa V, Bourgeois J et al. Physical and cognitive stimulation using an exergame in subjects with normal aging, mild and moderate cognitive impairment. *Journal of Alzheimer's Disease*. 53. 1299 - 1314. 2016. [En ligne] <http://www.innovation-alzheimer.fr/wp-content/uploads/downloads/2016/08/JAD160268.pdf> Consulté le 14 mars 2021.

173. Memozor. Memory Games. Online & Free. [En ligne] <https://www.memozor.com/>  
Consulté le 15 mars 2021.
174. iBraining. Free games and memory tests to improve and train your brain. [En ligne] <http://ibraining.com/> Consulté le 15 mars 2021.
175. Mon-Qi. [En ligne] <https://www.mon-qi.com/> Consulté le 15 mars 2021.
176. Agoralude. Jeux pour personnes âgées et seniors. [En ligne] <https://www.agoralude.com/> Consulté le 15 mars 2021.
177. Réhabilitation psychosociale et remédiation cognitive. Outils de remédiation cognitive. 2021. [En ligne] <https://centre-ressource-rehabilitation.org/-outils-de-remediation-cognitive-> Consulté le 15 mars 2021.
179. Haute Autorité de Santé. Stratégie de prise en charge en cas de dénutrition protéino-énergétique chez la personne âgée. 2007. [En ligne] [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese\\_denutrition\\_personnes\\_agees.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/synthese_denutrition_personnes_agees.pdf)  
Consulté le 18 mars 2021.
180. Ameli. Dénutrition chez la personne âgée (> 70 ans) et aide à la prescription des Compléments Nutritionnels Oraux (CNO). 2015. [En ligne] [https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5060/document/denutrition-aide-prescription-cno\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/5060/document/denutrition-aide-prescription-cno_assurance-maladie.pdf) Consulté le 18 mars 2021.
182. Nurk E, Drevon CA, Refsum H, Solvoll K, Vollset SE, Nygård O, et al. Cognitive performance among the elderly and dietary fish intake: the Hordaland Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 86. 1470 - 1478. 2007. [En ligne] <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.5.1470> Consulté le 18 mars 2021.
183. Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Wilson RS, et al. Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. *Archives of Neurology*. 60 (940). 2003. [En ligne] <https://doi.org/10.1001/archneur.60.7.940>  
Consulté le 18 mars 2021.
184. Bio à la une. 8 aliments qui soignent les organes auxquels ils ressemblent. [En ligne] <https://www.bioalaune.com/fr/actualite-bio/34677/8-aliments-qui-soignent-organes-auxquels-ils-ressemblent> Consulté le 18 mars 2021.
185. Laurent C, Eddarkaoui S, Derisbourg M, Leboucher A, Demeyer D, Carrier S, et al. Beneficial effects of caffeine in a transgenic model of Alzheimer's disease-like tau pathology. *Neurobiology of Aging*. 35. 2079 - 2090. 2014. [En ligne] <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2014.03.027> Consulté le 19 mars 2021.

186. Faivre E, Coelho JE, Zornbach K, Malik E, Baqi Y, Schneider M, et al. Beneficial effect of a selective adenosine A2A receptor antagonist in the APPswe/PS1dE9 mouse model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 11. 2018. [En ligne] <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00235> Consulté le 19 mars 2021.
187. Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes. *British Medical Journal*. 359. 2017. [En ligne] <https://doi.org/10.1136/bmj.j5024> Consulté le 19 mars 2021.
188. Wang J, Ho L, Zhao Z, Seror I, Humala N, Dickstein DL, et al. Moderate consumption of Cabernet Sauvignon attenuates AB neuropathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *The Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 20. 2313 - 2320. 2006. [En ligne] <https://doi.org/https://doi.org/10.1096/fj.06-6281com> Consulté le 19 mars 2021.
189. Klinedinst BS, Le ST, Larsen B, Pappas C, Hoth NJ, Pollpeter A, et al. Genetic factors of Alzheimer's disease modulate how diet is associated with long-term cognitive trajectories: A UK biobank study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 78. 1245 - 1257. 2020. [En ligne] <https://doi.org/10.3233/JAD-201058> Consulté le 19 mars 2021.
190. Downer B, Jiang Y, Zanjani F, Fardo D. Effects of alcohol consumption on cognition and regional brain volumes among older adults. *American Journal of Alzheimer's Disease and other Dementias*. 30. 364 - 374. 2015. [En ligne] <https://doi.org/10.1177/1533317514549411> Consulté le 19 mars 2021.
191. Martínez-Lapiscina EH, Clavero P, Toledo E, Estruch R, Salas-Salvadó J, Julián BS, et al. Mediterranean diet improves cognition: the PREDIMED-NAVARRA randomised trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 84. 1318 - 1325. 2013. [En ligne] <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-304792> Consulté le 19 mars 2021.
192. Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J, Purandare N, Lang IA, Ukoumunne OC et al. Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology*. 24 (4). 479 - 489. 2013. [En ligne] [https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2013/07000/Mediterranean\\_Diet,\\_Cognitive\\_Function,\\_and.1.aspx](https://journals.lww.com/epidem/Fulltext/2013/07000/Mediterranean_Diet,_Cognitive_Function,_and.1.aspx) Consulté le 19 mars 2021.
193. Jardiland. Arbre aux quarante écus. [En ligne] <https://www.jardiland.com/arbre-aux-quarante-ecus-9002070.html> Consulté le 21 mars 2021.
194. Ginkgo biloba. Reproduction. [En ligne] <https://kwanten.home.xs4all.nl/franpropagation.htm> Consulté le 21 mars 2021.

195. Toxiplante. Ginkgo biloba L. [En ligne]  
<https://www.toxiplante.fr/monographies/ginkgo.html> Consulté le 21 mars 2021.
196. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Liste A des plantes médicinales utilisées traditionnellement. Janvier 2021. [En ligne]  
<https://ansm.sante.fr/uploads/2021/03/25/liste-a-des-plantes-medicinales-utilisees-traditionnellement-4.pdf> Consulté le 25 mars 2021.
199. Ghedira K, Goetz P, Le Jeune R. Ginkgo biloba (Ginkgoaceae) : ginkgo. Phytothérapie. 10. 194 - 201. 2012. [En ligne] <https://doi.org/10.1007/s10298-012-0710-5> Consulté le 21 mars 2021.
200. European Medicines Agency (EMA). European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium. 2015. [En ligne] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf)  
 Consulté le 21 mars 2021.
201. Hedrine : Herb Drug Interaction Database. [En ligne] <https://hedrine.univ-grenoble-alpes.fr/> Consulté le 22 mars 2021.
203. Weinmann S, Roll S, Schwarzbach C, Vauth C, Willich SN. Effects of Ginkgo biloba in dementia: systematic review and meta-analysis. BMC Geriatrics. 10 (14). 2010. [En ligne] <https://doi.org/10.1186/1471-2318-10-14> Consulté le 22 mars 2021.
204. Jiang L, Su L, Cu H, Ren J, Li C. Ginkgo biloba extract for dementia: a systematic review. Shanghai Archives of Psychiatry. 25. 10 - 21. 2013. [En ligne] <https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2013.01.005> Consulté le 22 mars 2021.
205. La revue Prescrire. Ginkgo biloba (Tanakan® ou autre) : un médicament à écarter des soins. [En ligne] <https://www.prescrire.org/Fr/202/1841/58054/0/PositionDetails.aspx>  
 Consulté le 21 février 2021.
206. Santé Science. Camellia sinensis : Analyse de ses propriétés et vertus santé. [En ligne] <https://www.santescience.fr/camellia-sinensis/> Consulté le 24 mars 2021.
207. European Medicines Agency (EMA). Community herbal monograph on Camellia sinensis (L.) Kuntze, non fermentatum folium. 2013. [En ligne] [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-camellia-sinensis-l-kuntze-non-fermentatum-folium\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-camellia-sinensis-l-kuntze-non-fermentatum-folium_en.pdf) Consulté le 24 mars 2021.
208. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Pharmacopée Française. Monographie Thé vert (Camelliae sinensis folium). 2010. [En ligne] <http://dev4-afssaps->

- [marche2017.integra.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/0737d90005de422b3763e6162f4bd689.pdf](http://marche2017.integra.fr/var/ansm_site/storage/original/application/0737d90005de422b3763e6162f4bd689.pdf) Consulté le 24 mars 2021.
209. PubChem. Caffeine. [En ligne] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2519> Consulté le 24 mars 2021.
210. Nobre AC, Rao A, Owen GN. L-theanine, a natural constituent in tea, and its effect on mental state. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 17. 167 - 168. 2008. [En ligne] <http://apjcn.nhri.org.tw/server/APJCN/17%20Suppl%201/167.pdf> Consulté le 25 mars 2021.
212. Vidal Phytothérapie. Théier. [En ligne] <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/theier-camellia-sinensis.html> Consulté le 26 mars 2021.
213. Thés de la Pagode. Thé mémoire Morri : thé vert jasmin, ginkgo et mélisse. [En ligne] <https://www.thesdelapagode.com/the-pour-booster-la-memoire/1770-morri-18-infusettes.html> Consulté le 26 mars 2021.
214. Passeport Santé. Thé vert. [En ligne] [https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=extrait-the-vert\\_ps](https://www.passeportsante.net/fr/Solutions/PlantesSupplements/Fiche.aspx?doc=extrait-the-vert_ps) Consulté le 26 mars 2021.
215. Shishtar E, Rogers GT, Blumberg JB, Au R, Jacques PF. Long-term dietary flavonoid intake and risk of Alzheimer disease and related dementias in the Framingham Offspring Cohort. *American Journal of Clinical Nutrition*. 112. 343 - 353. 2020. [En ligne] <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqaa079> Consulté le 27 mars 2021.
216. Kuriyama S, Hozawa A, Ohmori K, Shimazu T, Matsui T, Ebihara S, et al. Green tea consumption and cognitive function: a cross-sectional study from the Tsurugaya Project. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 83. 355 - 361. 2006. [En ligne] <https://doi.org/10.1093/ajcn/83.2.355> Consulté le 27 mars 2021.
217. Rezai-Zadeh K, Arendash GW, Hou H, Fernandez F, Jensen M, Runfeldt M, et al. Green tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) reduces beta-amyloid mediated cognitive impairment and modulates tau pathology in Alzheimer transgenic mice. *Brain Research*. 1214. 177 - 187. 2008. [En ligne] <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2008.02.107> Consulté le 27 mars 2021.
218. Ahmed R, VanSchouwen B, Jafari N, Ni X, Ortega J, Melacini G. Molecular Mechanism for the (-)-Epigallocatechin Gallate-Induced Toxic to Nontoxic Remodeling of A $\beta$  Oligomers. *Journal of the American Chemical Society*. 139. 13720–34. 2017. [En ligne] <https://doi.org/10.1021/jacs.7b05012> Consulté le 27 mars 2021.



219. Schmidt A, Hammann F, Wölnerhanssen B, Meyer-Gerspach AC, Drewe J, Beglinger C, et al. Green tea extract enhances parieto-frontal connectivity during working memory processing. *Psychopharmacology (Berl)*. 231. 3879 - 3888. 2014. [En ligne] <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3526-1> Consulté le 27 mars 2021.
220. Epharmacognosy. *Huperzia serrata* (Thunb.) Trev. [En ligne] <http://www.epharmacognosy.com/2020/03/huperzia-serrata-thunb-trev.html> Consulté le 30 mars 2021.
222. Focus Bioscience. (-)-Huperzine A. [En ligne] <https://focusbio.com.au/products/huperzine-a/> Consulté le 30 mars 2021.
223. Légifrance. Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. [En ligne] <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000029254516/> Consulté le 30 mars 2021.
224. Drugs.com Herbal Database. Huperzine A. [En ligne] <https://www.drugs.com/npc/huperzine-a.html> Consulté le 30 mars 2021.
225. Yang G, Wang Y, Tian J, Liu JP. Huperzine A for Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS One*. 8 (9). 2013. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3781107/> Consulté le 30 mars 2021.
226. Xing SH, Zhu CX, Zhang R, An L. Huperzine a in the treatment of Alzheimer's disease and vascular dementia: a meta-analysis. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2014. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3930088/> Consulté le 30 mars 2021.
227. Gul A, Bakht J, Mehmood F. Huperzine-A response to cognitive impairment and task switching deficits in patients with Alzheimer's disease. *Journal of the Chinese Medical Association*. 82. 40 - 43. 2019. [En ligne] <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2018.07.004> Consulté le 30 mars 2021.
228. Cui CC, Sun Y, Wang XY, Zhang Y, Xing Y. The effect of anti-dementia drugs on Alzheimer disease-induced cognitive impairment. *Medicine (Baltimore)* 98. 2019. [En ligne] <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000016091> Consulté le 30 mars 2021.
229. Tun MKM, Herzon SB. The pharmacology and therapeutic potential of (-)-huperzine A. *Journal of Experimental Pharmacology*. 4. 113 - 123. 2012. [En ligne] <https://doi.org/10.2147/JEP.S27084> Consulté le 30 mars 2021.

234. e-cours-arts-plastiques. Définition d'arts plastiques. [En ligne] <https://e-cours-arts-plastiques.com/definition-darts-plastiques/> Consulté le 31 mars 2021.
235. Miller E, Johansson B. Capability to paint and Alzheimer's disease: relationship to disease stages and instructions. SAGE Open. 2016. [En ligne] <https://doi.org/10.1177/2158244016631799> Consulté le 31 mars 2021.
236. Blog NeuronUP. Barrecheguren P. Painting Alzheimer's. 2019. [En ligne] <https://blog.neuronup.com/en/painting-alzheimers/> Consulté le 31 mars 2021.
237. Fédération Française de Musicothérapie. [En ligne] <https://www.musicotherapie-federationfrancaise.com/musicotherapie/> Consulté le 31 mars 2021.
238. Balbag MA, Pedersen NL, Gatz M. Playing a musical instrument as a protective factor against dementia and cognitive impairment: a population-based twin study. International Journal of Alzheimer's Disease. 2014. [En ligne] <https://doi.org/10.1155/2014/836748> Consulté le 31 mars 2021.
239. Leggieri M, Thaut MH, Fornazzari L, Schweizer TA, Barfett J, Munoz DG, et al. Music intervention approaches for Alzheimer's disease: a review of the literature. Frontiers in Neuroscience. 13. 2019. [En ligne] <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00132> Consulté le 31 mars 2021.
240. Franceinfo. Alzheimer : une ancienne danseuse étoile malade se remémore la chorégraphie du Lac des cygnes. 2020. [En ligne] [https://www.francetvinfo.fr/culture/alzheimer-une-ancienne-danseuse-etoile-malade-se-rememore-la-choregraphie-du-lac-des-cygnes\\_4176023.html](https://www.francetvinfo.fr/culture/alzheimer-une-ancienne-danseuse-etoile-malade-se-rememore-la-choregraphie-du-lac-des-cygnes_4176023.html) Consulté le 01 avril 2021.
241. Rehfeld K, Müller P, Aye N, Schmicker M, Dordevic M, Kaufmann J, et al. Dancing or fitness sport? The effects of two training programs on hippocampal plasticity and balance abilities in healthy seniors. Frontiers in Human Neuroscience. 11. 2017. [En ligne] <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00305> Consulté le 01 avril 2021.
242. Hough BH, Hough S. The play was always the thing: drama's effect on brain function. Psychology. 3. 454 - 456. 2012. [En ligne] [https://file.scirp.org/pdf/PSYCH20120600003\\_23988905.pdf](https://file.scirp.org/pdf/PSYCH20120600003_23988905.pdf) Consulté le 01 avril 2021.
243. Médecins Francophones du Canada. Un projet-pilote novateur pour le mieux-être des patients par l'art : Prescriptions muséales. [En ligne] <https://www.medecinsfrancophones.ca/un-projet-pilote-novateur-pour-le-mieux-etre-des-patients-par-lart-prescriptions-museales-mbam-mdfc/> Consulté le 01 avril 2021.

244. Action Culturelle Alzheimer. [En ligne] <https://www.actionculturellealzheimer.org/>  
Consulté le 01 avril 2021.
245. Sabia S, Fayosse A, Dumurgier J, van Hees VT, Paquet C, Sommerlad A, et al. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nature Communications*. 12. 2021. [En ligne] <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22354-2>.  
Consulté le 25 avril 2021.
246. Dalleur O, Mouton A, Marien S, Boland B. STOPP/START, Version.2. Un outil à jour pour la qualité de la prescription médicamenteuse chez les patients âgés de 65 ans et plus. *Louvain Médical*. 134 (5). 2015. [En ligne] <https://www.louvainmedical.be/sites/default/files/content-site/tap-dalleur-startstopp-v03-mn.pdf> Consulté le 11 février 2021.
247. Échelle IADL (Instrumental Activities of Daily Living). Toulouse Gérontologie. 2016. [En ligne] [https://www.ensembleprevenonsladelapendence.fr/wp-content/uploads/2016/10/02\\_IADL-juin-2015.pdf](https://www.ensembleprevenonsladelapendence.fr/wp-content/uploads/2016/10/02_IADL-juin-2015.pdf) Consulté le 01 février 2021.
248. Démence clic. L'épreuve des cinq mots de Dubois. [En ligne] <https://demenceclic.fr/docs/5motsDubois.pdf> Consulté le 01 février 2021.
249. Gérontologie Sud Lorraine. Test de l'horloge. [En ligne] [http://www.geronto-sud-lorraine.com/docs/Test\\_horloge.pdf](http://www.geronto-sud-lorraine.com/docs/Test_horloge.pdf) Consulté le 01 février 2021.
250. SEPEC : Services d'expertise en psychogériatrie enseignement et consultation. Batterie rapide d'efficiences frontale (BREF). Dubois et al. *Neurology*. 55. 2000. [En ligne] <http://www.sepec.ca/bref.pdf> Consulté le 01 février 2021.
251. Test addicto. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). [En ligne] [http://test-addicto.fr/tests\\_pdf/Test-MoCA.pdf](http://test-addicto.fr/tests_pdf/Test-MoCA.pdf) Consulté le 01 février 2021.
252. Mini Nutritional Assessment (MNA). [En ligne] [https://www.mna-elderly.com/forms/MNA\\_french.pdf](https://www.mna-elderly.com/forms/MNA_french.pdf) Consulté le 18 mars 2021.
253. Sweet home - évaluer le GIR. [En ligne] <https://sweet-home.info/evaluez-votre-gir/>  
Consulté le 07 février 2021.
254. Ministère des Solidarités et de la Santé. Allègement post-vaccinal des mesures de protection dans les EHPAD et dans les USLD. [En ligne] [https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/allegement\\_post\\_vaccinal\\_des\\_mesures\\_de\\_gestion\\_ehpad\\_et\\_usld.pdf](https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/allegement_post_vaccinal_des_mesures_de_gestion_ehpad_et_usld.pdf) Consulté le 27 mars 2021.

Annexe 1 : Liste STOPP / START, version 2 (246)



## STOPP/START, VERSION.2

### UN OUTIL À JOUR POUR LA QUALITÉ DE LA PRESCRIPTION MÉDICAMENTEUSE CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS DE 65 ANS ET PLUS

O. Dalleur <sup>1,2</sup>, A. Mouton <sup>1</sup>, S. Marien <sup>2,3</sup>, B. Boland <sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Pharmacie, Cliniques universitaires Saint-Luc, <sup>2</sup>Louvain Drug Research Institute/Clinical Pharmacy (LDR/CLIP), <sup>3</sup>Gériatrie, Cliniques universitaires Saint-Luc, <sup>4</sup>Institut de recherche santé et société (IRSS), Université catholique de Louvain, Bruxelles, Belgique

Adresse de correspondance : Olivia.Dalleur@uclouvain.be

L'outil STOPP/START.v2 est une liste de critères explicites, validée par des experts européens (médecins généralistes, gériatres, neuropsychiatres, pharmaciens), qui permet l'évaluation des traitements médicamenteux prescrits aux patients de 65 ans et plus. L'outil, récemment mis à jour, est présenté ici sous une forme pratique et synthétique.

Cet outil s'intègre à une démarche globale d'amélioration de la prise en charge du patient âgé et est destiné à tous les milieux de soins. L'outil permet entre autres de mettre en évidence les médicaments des systèmes nerveux et cardiovasculaire, fréquemment inappropriés dans cette population.

Destiné à stimuler la remise en question des médicaments pris par le patient, STOPP/START.v2 s'utilise en concertation avec des collègues soignants et en partenariat avec le patient.

#### QUELQUES RÉFÉRENCES

- O'Mahony, D., et al., STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. *Age Ageing* 2015. **44** (2): 213-8
- Dalleur, O., et al. STOPP&START: Dépister nos prescriptions inappropriées chez les patients âgés. *Revue de Médecine Générale*, 2013; **205**(9): 30-38
- Dalleur, O., et al., Inappropriate prescribing and related hospital admissions in frail older persons according to the STOPP and START criteria. *Drugs Aging*, 2012. **29**(10): 829-37
- Dalleur, O., et al., Reduction of potentially inappropriate medications using the STOPP criteria in frail older inpatients: a randomised controlled study. *Drugs Aging*, 2014. **31**(4): 291-8
- Boland, B, et al., Les critères STOPP-START, version.2 : adaptation en langue française. *Revue de Médecine Interne* (article soumis pour publication)

Table 1a. Liste complète des critères STOPP.v2 (Screening Tool of Older Person's Prescriptions, version 2), regroupés par médicaments

STOPP.v2 : médicament		& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
N E U R O  P S Y C H I A T R I E	médicament sans indication, de durée trop longue, dupliqué (2 de même classe)	Dans tous les cas
	benzodiazépine	Dans tous les cas & a fortiori si > 4 semaines pour insomnies ou anxiété [à diminuer progressivement] si insuffisance respiratoire
	Z-drug (somnifère)	Dans tous les cas (zolpidem, zopiclone)
	neuroleptique	Dans tous les cas a fortiori si prostatisme/ globe vésical & effet anticholinergique modéré à marqué syndrome parkinsonien ou démence à corps de Lewy (sauf pour clozapine et quétiapine) symptômes psycho-comportementaux (sauf si sévères et échec non-pharmacologique) insomnies (sauf si dues à psychose ou démence) phénothiazine comme neuroleptique de 1 <sup>ère</sup> ligne
	antidépresseur tricyclique	& dépression, en 1 <sup>ère</sup> ligne
	vu effet anticholinergique	& démence, glaucome angle aigu, trouble de conduction, ou prostatisme/globe vésical
	antidépresseur ISRS	& hyponatrémie (Na <sup>+</sup> < 130mmol/l) concomitante ou récente
	inhib. acétylcholinestérase	& asthme, bradycardie, bloc de conduction cardiaque, ou syncopes inexplicables
	L-dopa / agoniste dopamine	& tremblements essentiels bénins
	opiacé fort	& douleur légère, en 1 <sup>ère</sup> ligne
H E M O S T A S E	aspirine	& à dose > 160 mg/j & antécédent d'ulcère gastroduodénal sans IPP & anticoagulant oral pour une fibrillation atriale & clopidogrel en prévention 2 <sup>ème</sup> de l'AVC (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis < 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique)
	antiagrégant plaquettaire dont aspirine	& risque hémorragique significatif * & anticoagulant oral, si artériopathie stable
	anticoagulant oral	Dans tous les cas, la ticlopidine & risque hémorragique significatif* & TVP/EP: > 6 mois pour 1er épisode TVP; >12 mois pour 1er épisode d'EP dabigatran & insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min) rivaroxaban, apixaban & insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min)
	digoxine	& décompensation d'une insuffisance cardiaque avec FEVG conservée & dose ≥ 250 µg/j si insuffisance rénale sévère (DFG < 30ml/min)
C A R D I O  V A S C U L A I R E	amiodarone	& tachy-arythmie supra-ventriculaire, en 1 <sup>ère</sup> ligne
	β-bloquant	& asthme sous bronchodilatateur si β-bloquant non-cardiosélectif (carvedilol, sotalol) & anticalcique bradycardisant (vérapamil ou diltiazem) & bradycardie (< 50 bpm), bloc AV (2° ou 3° degré) & diabète avec fréquents épisodes hypoglycémiques
	diltiazem/vérapamil	& décompensation cardiaque de classe III ou IV
	IECA ou ARA II	& antécédent d'hyperkaliémie
	antagoniste de l'aldostérone	& épargne potassique (IECA, ARA II, amiloride, triamtérène) sans suivi de la kaliémie
	diurétique thiazidique	& trouble électrolytique (K <sup>+</sup> < 3,0 mmol/l ; Na <sup>+</sup> < 130mmol/l ; ou Ca <sup>++</sup> corrigé > 2,65mmol/l) & arthrite microcristalline (goutte, chondrocalcinoïse)
	diurétique de l'anse	& hypertension artérielle, en 1 <sup>ère</sup> ligne, ou en présence d'une incontinence urinaire & OMI d'origine périphérique (pas d'insuffisance cardiaque, hépatique, rénale)
	antihypertenseurs centraux	& absence d'intolérance/inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs
	sildénafil/tadalafil/vardénafil	& décompensation cardiaque sévère avec hypotension ou angor traité par nitrés
	vasodilatateur	& hypotension orthostatique persistante (anti-calcique, α <sub>1</sub> -bloquant, nitré)
E N D O C	metformine	& insuffisance rénale sévère (DFG < 30 ml/min)
	sulfonylurée à longue durée	Dans tous les cas de diabète type 2 (glibenclamide, chlorpropamide, glicépride, gliclazide)
	thiazolidinédione	& décompensation cardiaque
	oestrogènes (voie orale ou transdermique)	& antécédent de cancer de sein ou d'épisode thromboembolique veineux & utérus présent, sans traitement progestatif
	androgènes	& hypogonadisme non-confirmé

\*risque hémorragique significatif : récent saignement spontané important, diathèse hémorragique, HTA sévère

**Abbréviations :** anti-H2 : anti-histaminique H2 ; ARAII : antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ; AV : atrio-ventriculaire ; AVK : anti-vitamine K ; BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, bpm : battements par minute ; CI : contre-indication ; DFG : débit de filtration glomérulaire ; EP : embolie pulmonaire ; FA : fibrillation atriale ; FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche ; gén. : génération ; HTA : hypertension artérielle ; IECA : inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ; inhib. : inhibiteur ; IPP : inhibiteur de la pompe à protons ; IR : insuffisance rénale ; ISRS : inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ; OMI : oedèmes des membres inférieurs ; TVP : thrombose veineuse profonde

STOPP.v2 : médicament		& situation suivante → potentiellement inapproprié (> 65 ans) : envisager son arrêt
D I G	IPP	& dose max > 8 semaines pour œsophagite ou ulcère gastroduodénal non-complicqué
	fer	& dose > 200 mg/j de Fer élémentaire par voie orale
	métoclopramide	& syndrome parkinsonien
R H U M A T O	médicament à effet constipant	& constipation chronique, lorsque des alternatives existent
	AINS	& insuffisance rénale modérée (DFG < 50 ml/min) & hypertension artérielle sévère ou insuffisance cardiaque sévère & ischémie cardiaque non-contrôlée & anticoagulant oral ; ou antiagrégant plaquettaire sans IPP & antécédent d'ulcère gastroduodénal/saignement digestif, sans IPP ou anti-H2 & corticothérapie sans IPP & arthrose, plus de 3 mois, en 1 <sup>ère</sup> ligne & goutte, plus de 3 mois, sans inhibiteur de la xanthine-oxydase (allopurinol, febuxosol)
	biphosphonate (voie orale)	& atteinte du tractus digestif supérieur (inflammation, ulcère, ...)
	colchicine	& insuffisance rénale terminale (DFG < 10 ml/min) & goutte, plus de 3 mois, sans allopurinol ou febuxosol
	corticothérapie	& douleur d'arthrose (par voie orale ou locale) (injection intra-articulaire admise) & polyarthrite rhumatoïde, en monothérapie, plus de 3 mois
	corticothérapie	& BPCO modérée à sévère, au long cours, par voie systémique plutôt que par voie inhalée
	théophylline	& BPCO, en monothérapie
	bronchodilatateur	& glaucome à angle aigu
	anticholinergique	& obstacle à la vidange de la vessie
	antihistaminique 1 <sup>ère</sup> gén.	<b>Dans tous les cas</b>
R E S P I	anticholinergique (bronchodilatateur, antiH <sub>1</sub> , antispasmodique,...)	& démence, délirium, prostatisme, glaucome à angle fermé & effets extrapyramidaux induits par un neuroleptique ≥ 2 en même temps

**Table 1b. Liste des critères START.v2 (Screening Tool to Alert to Right Treatment, version 2), regroupés par situations médicales**

START.v2 : situation médicale		→ médicament : envisager de le débiter
L O C O M	chutes, ostéopénie, confinement	→ vitamine D (minimum 800 à 1000 /j)
	ostéoporose ± fracture de fragilité	→ vitamine D + calcium + inhibiteur de la résorption osseuse /anabolique osseux
	corticothérapie systémique (>3mois)	→ vitamine D + calcium + biphosphonate
	polyarthrite rhumatoïde active	→ inducteur de rémission (méthotrexate, rituximab, etanercept...)
	méthotrexate	→ acide folique
	goutte clinique ou radiographique	→ inhibiteur de la xanthine oxydase, en traitement de fond
C A R D I O	hypertension persistante (>160/90)	→ antihypertenseur, à initier ou majorer
	fibrillation auriculaire	→ anticoagulant oral (si CI majeure: aspirine 75 à 160 mg/jour)
	athérosclérose clinique	→ antiagrégant plaquettaire + statine si < 85 ans
	cardiopathie ischémique	→ IECA + β-bloquant
	insuffisance cardiaque systolique	→ IECA + β-bloquant si stabilisée (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol)
N E U R O	diabète avec néphropathie	→ IECA (si intolérance aux IECA : ARAlI)
	anxiété sévère persistante	→ ISRS [pas une benzodiazépine] (si CI aux ISRS : duloxetine, venlafaxine, ou prégabaline)
	symptômes dépressifs majeurs	→ antidépresseur (non-tricyclique), si symptômes persistants
	maladie de Parkinson	→ L-DOPA ou agoniste dopaminergique
	maladie d'Alzheimer, légère-moderée	→ inhib. acétylcholinestérase (donepézil, rivastigmine, galantamine)
	maladie à corps de Lewy	→ rivastigmine
	syndrome des jambes sans repos	→ agoniste dopaminergique, si pas de carence martiale ni d'IR sévère
	opiacés régulièrement	→ laxatif
	douleurs modérées à sévères	→ agonistes opioïdes forts, si échec des autres antidouleurs
	pics douloureux non-couverts	→ opiacé à action rapide
R E S P I D I G	glaucome primaire à angle ouvert	→ traitement topique (analogue des prostaglandines, prostamide ou β-bloquant)
	asthme ou BPCO	→ bronchodilatateur (β2-adrénergique ou anti-muscarinique) si léger à modéré → corticostéroïde inhalé de manière régulière si modéré à sévère
	hypoxie chronique	→ oxygénothérapie
	vaccination	→ anti-grippe, chaque début d'automne + anti-pneumocoque
	reflux/sténose œsophagien sévère	→ IPP
U G	maladie diverticulaire	→ si constipation chronique: supplémentation en fibres
	vaginite atrophique symptomatique	→ oestrogènes locaux
	prostatisme symptomatique	→ α1-bloquant & inhib. de la 5α-réductase, si résection de prostate non-justifiée

**Messages clés pour la révision du traitement médicamenteux  
d'un patient de 65 ans et plus en utilisant STOPP/START.v2 :**

- Outil simple et rapide, basé sur des preuves ou des expériences cliniques
- Démarche systématique, grâce à son utilisation comme une checklist
- Bénéfices démontrés pour la qualité du traitement médicamenteux
- Domaine important de la prise en charge médicale globale du patient âgé
- Dialogue et réflexion sur les médicaments à entamer avec le patient.
- Réflexion annuelle sur la pertinence des médicaments chroniques, par exemple lors d'une consultation consacrée à leur révision

**Liste courte. Exemples fréquents de prescription potentiellement inappropriée observés chez les patients de 65 ans et plus, par excès (STOPP.v2) ou par défaut (START.v2)**

STOPP	si
Benzodiazépines ou Z-Drugs	> 4 semaines
AINS	Insuffisance rénale et/ou cardiaque
Aspirine	Prévention cardiovasculaire primaire
Vasodilatateur (nitré, $\alpha_1$ -bloquant, anti-calcique)	Hypotension orthostatique
Anticholinergique	Troubles cognitifs
si	START
Chutes, ostéoporose	Vitamine D et Calcium
Fibrillation auriculaire	Anticoagulation
Prévention cardiovasculaire secondaire	Aspirine
Anxio-dépression importante	Antidépresseur ISRS
Douleur intense	Opiacé (et laxatif)



Article complet paru dans Louvain Médical 2015;134 (5)  
D'après un exposé aux Journées de Formation en Médecine Générale  
organisés par l'ECU-UCL, le 28 mai 2015

Ce tiré à part est consultable sur le site de Louvain Médical  
([www.louvainmedical.be](http://www.louvainmedical.be))

Revue du Secteur des Sciences de la Santé de l'Université catholique de Louvain

## Annexe 2 : Échelle IADL (Instrumental Activities of daily living) (247)



### IADL: INSTRUMENTAL ACTIVITIES OF DAILY LIVING (Echelle de LAWTON)

#### Evaluation du niveau de dépendance dans les activités instrumentales de la vie quotidienne

<b>1. Aptitude à utiliser le téléphone</b>		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Se sert normalement du téléphone	1	
2. Compose quelques numéros très connus	1	
3. Répond au téléphone mais ne l'utilise pas spontanément	1	
4. N'utilise pas du tout le téléphone spontanément	0	
5. Incapable d'utiliser le téléphone	0	
<b>2. Courses</b>		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Fait les courses	1	
2. Fait quelques courses normalement (nombre limité d'achats)	0	
3. Doit être accompagné pour faire ses courses	0	
4. Complètement incapable de faire ses courses	0	
<b>3. Préparation des aliments</b>		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais préparé de repas		
1. Prévoit, prépare et sert normalement les repas	1	
2. Prépare normalement les repas si les ingrédients lui sont fournis	0	
3. Réchauffe ou sert des repas qui sont préparés, ou prépare de façon inadéquate les repas	0	
4. Il est nécessaire de lui préparer les repas et de les lui servir	0	
<b>4. Entretien ménager</b>		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais eu d'activités ménagères		
1. Entretient sa maison seul ou avec une aide occasionnelle	1	
2. Effectue quelques tâches quotidiennes légères telles que faire les lits, laver la vaisselle	1	
3. Effectue quelques tâches quotidiennes, mais ne peut maintenir un état de propreté normal	1	
4. A besoin d'aide pour tous les travaux d'entretien ménager	1	
5. Est incapable de participer à quelque tâche ménagère que ce soit	0	
<b>5. Blanchisserie</b>		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais effectué de blanchisserie		
1. Effectue totalement sa blanchisserie personnelle	1	
2. Lave des petits articles (chaussettes, bas)	1	
3. Toute la blanchisserie doit être faite par d'autres	0	
<b>6. Moyens de transport</b>		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Utilise les moyens de transports de façon indépendante ou conduit sa propre voiture	1	
2. Organise ses déplacements en taxi ou n'utilise aucun moyen de transport public	1	
3. Utilise les transports publics avec l'aide de quelqu'un	1	
4. Déplacement limité en taxi ou en voiture avec l'aide de quelqu'un	0	
<b>7. Responsabilité à l'égard de son traitement</b>		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
1. Est responsable de la prise de ses médicaments (doses et rythmes corrects)	1	
2. Est responsable de la prise de ses médicaments si les doses ont été préparées à l'avance	0	
3. Est incapable de prendre seul ses médicaments même si ceux-ci ont été préparés à l'avance	0	
<b>8. Aptitude à manipuler l'argent</b>		Commentaires
<i>Si 0, noter depuis quand</i>		
0. Non applicable, n'a jamais manipulé d'argent		
1. Gère ses finances de façon autonome	1	
2. Se débrouille pour les achats quotidiens, mais a besoin d'aide pour les opérations à la banque et les achats importants	1	
3. Incapable de manipuler l'argent	0	
<b>Total score IADL</b>	...../ 8	
<b>Nombre items non applicables</b>	...../ 8	



Annexe 3 : Mini-Mental State Examination (MMSE) (11)

**Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)**

**Orientation**

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

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

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

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? .....
- (si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? .....
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? .....
9. Dans quelle région est situé ce département ? .....
10. À quel étage sommes-nous ici ? .....

**Apprentissage**

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare .....
12. Fleur .....
13. Porte .....

Répétez les 3 mots.

**Attention et calcul**

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

14. 93 .....
15. 86 .....
16. 79 .....
17. 72 .....
18. 65 .....

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

**Rappel**

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

19. Cigare .....
20. Fleur .....
21. Porte .....

**Langage**

22. Montrer un crayon. Quel est le nom de cet objet ? .....
23. Montrer votre montre. Quel est le nom de cet objet ? .....
24. Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et".....
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*  
Prenez cette feuille de papier avec la main droite .....
26. Pliez-la en deux .....
27. Et jetez-la par terre .....
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

- "Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit* .....
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :  
*Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.*  
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

**Praxies constructives**

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

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.  
**SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).**

Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B. Au nom du groupe de recherche sur l'évaluation cognitive (GRECO). Le Mental-State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle. Presse Méd. 1999;28:1141-8.

Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitreneau J. Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO. Rev Neuropsychol 2003 ;13(2) :209-36.

## Annexe 4 : Épreuve des cinq mots de Dubois (248)

# L'épreuve des cinq mots de Dubois

L'épreuve des 5 mots est un test simple et rapide (2 minutes).  
Elle consiste à faire apprendre au patient une liste de 5 mots et à en étudier la restitution.

1. **Faire lire** la liste au patient (à télécharger sur le site) : « *Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de la retenir, je vous la redemanderai tout à l'heure.* »

- Musée
- Limonade
- Sauterelle
- Passoire
- Camion

2. Interroger le patient **en laissant la liste devant lui** « *Pouvez-vous me dire en regardant la liste, quel est le nom de la boisson, l'ustensile de cuisine, le véhicule, le bâtiment, l'insecte ?* »  
(Il s'agit d'un rappel indicé, pour s'assurer de la compréhension des mots et des catégories).

3. **Retourner la liste et interroger à nouveau** le patient « *Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ?* »  
(Il s'agit d'un rappel immédiat libre) - compter 1 point par bonne réponse

4. **Pour les mots NON rappelés et seulement ceux-ci**, demander: « *Quel était le nom de :.....* » en fournissant la catégorie correspondante.  
(Il s'agit d'un rappel immédiat indicé) - compter 1 point par bonne réponse

5. **Selon le score :**

Si score = 5, l'enregistrement a été effectif, passer à l'étape 6

Si score < 5, remontrer la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés, puis retourner la liste et demander au patient les mots non rappelés en réponse à leurs indices. Le but est de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots (garantit le pré-requis nécessaire à la poursuite du test)  
(Score de rappel immédiat : rappel libre + rappel indicé = .../5)

6. Poursuivre la consultation médicale et **faire d'autres tests**. Le but est de détourner l'attention du patient pendant 3 à 5 minutes. Par exemple, en faisant un test de l'horloge, ou en lui posant des questions d'orientation temporo-spatiale : date, lieu, etc.

7. **Interroger à nouveau le patient** « *Pouvez-vous me donner les 5 mots que vous avez lu tout à l'heure ?* » (la liste doit être face cachée).  
(Il s'agit d'un rappel différé libre) - compter 1 point par bonne réponse

8. **Pour les mots NON rappelés et seulement ceux-ci** demander: « *Quel était le nom de :.....* » en fournissant la catégorie correspondante.  
(Il s'agit d'un rappel différé indicé) - compter 1 point par bonne réponse

Score de rappel différé : rappel libre + rappel indicé = .../5

### RESULTATS

Rappel total = Rappel immédiat + Rappel différé = /10

Si le rappel libre est diminué mais que le rappel total est normal, il s'agit probablement d'un simple trouble de l'attention lié à l'âge ou à une dépression, fatigue chronique, etc ...

Cette somme doit être **normalement supérieure à 8**.

Si le score total est < 5 : un bilan complet doit être pratiqué et un avis spécialisé envisagé.

Annexe 5 : Test de l'horloge (249)

**Test de l'horloge**



---

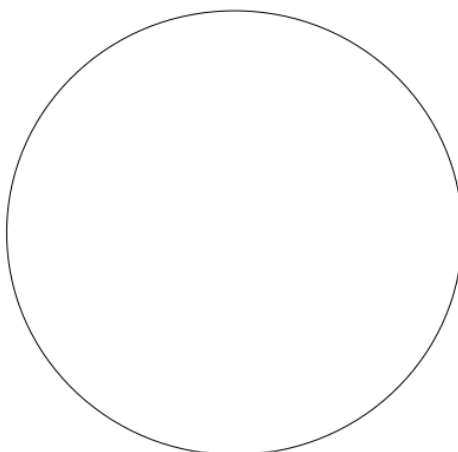
Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_ Age : \_\_\_\_\_ Date : \_\_\_\_\_ Évaluateur : \_\_\_\_\_

---

Compter 1 point pour chacun des items réussis :

Nombres présents :                    \_\_/1  
Nombres dans le bon ordre :        \_\_/1  
Nombres en position correct :      \_\_/1  
Deux aiguilles présentes :        \_\_/1  
Heure indiquée :                    \_\_/1  
Le nombre cible des minutes :     \_\_/1  
Proportions correctes des aiguilles : \_\_/1

**SCORE TOTAL : \_\_\_\_ / 7**



## Batterie rapide d'efficacité frontale

*Dubois et al. (2000) Neurology 55*

Nom: \_\_\_\_\_ Résultat:

Date: \_\_\_\_\_

Examineur: \_\_\_\_\_

Domaine	Instruction	Score
1. Similitudes (conceptualisation)	"De quelle façon sont-ils semblables?" "Une banane et une orange..." (en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des..." ne pas compliquer, ne pas aider le patient pour les deux autres items) "Une table et une chaise..." "Une tulipe, une rose et une marguerite..."	3 réussies: 3 points 2 réussies: 2 points 1 réussie: 1 point Aucune: 0 point
2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)	"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre "S", n'importe quel mot sauf des noms propres ou des prénoms" Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...". S'il arrête durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'importe quel mot commençant pas S...". Temps alloué: 60 secondes Correction: les mots répétés ou équivalents (sable et sable-mouvant) ainsi que les prénoms ou les noms propres ne sont pas comptés	10 mots et plus: 3 points 6 à 9 mots: 2 points 3 à 5 mots: 1 point 2 mots ou moins: 0 point
3. Séquences motrices (programmation)	"Regardez attentivement ce que je fais." L'examineur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la série de Luria (poing – tranche – plat de la main) "Maintenant, avec votre main droite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul." L'examineur exécute la série trois fois avec le patient et dit ensuite: "Maintenant, faites-le seul."	6 séries réussies seul: 3 points 3 séries réussies seul: 2 points 3 séries réussies avec l'examineur: 1 point Moins de 3 séries avec l'examineur: 0 point
4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)	"Tapez deux coups quand j'en tape un." L'examineur est assis en face du patient, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Tapez un coup quand j'en tape deux." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
5. Go – No Go (contrôle inhibiteur)	"Tapez un coup quand je tape un coup." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1. "Ne tapez pas quand je tape deux fois." Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2. Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.	Aucune erreur: 3 points Une ou deux erreurs: 2 points Plus de deux erreurs: 1 point 4 erreurs consécutives: 0 point
6. Comportement de préhension (autonomie environnementale)	"Ne prenez pas mes mains" L'examineur est assis en face du patient. Placez les mains du patient sur ses genoux, paume vers le haut. Sans dire un mot et sans regarder le patient, l'examineur place ses mains près de celles du patient et touche les paumes des deux mains pour vérifier s'il les prend spontanément. Si le patient les prend spontanément, l'examineur refait un essai après avoir dit: "Maintenant, ne prenez pas mes mains."	Ne prend pas les mains de l'examineur: 3 points Hésite et demande ce qu'il doit faire: 2 points Prend les mains sans hésitations: 1 point Prend les mains même au deuxième essai: 0 point

# **BREF (Batterie rapide d'efficience frontale)**

## **FAB (Frontal Assessment Battery)**

*The FAB - A frontal assessment battery at bedside*  
*Dubois et al. (2000) Neurology 55*

### **1. Similitudes (conceptualisation)**

"De quelle façon sont-ils semblables?"

"Une banane et une orange..."

(en cas d'échec, dire au patient: "Une banane et une orange sont des...", ne pas comptabiliser, ne pas aider le patient pour les deux autres items)

"Une table et une chaise..."

"Une tulipe, une rose et une marguerite..."

Un point pas similitude, maximum de 3

### **2. Fluidité lexicale (flexibilité mentale)**

"Dites le plus grand nombre de mots commençant par la lettre "S", n'importe quel mot sauf des noms propres ou des prénoms"

Si le patient ne dit aucun mot durant les 5 premières secondes, dire "Par exemple, serpent...". S'il arrête durant 10 secondes, le stimuler en disant "n'importe quel mot commençant pas S..." Temps alloué: 60 secondes

Correction: les mots répétés ou équivalents (sable et sable-mouvant) ainsi que les prénoms ou les noms propres ne sont pas comptés

10 mots et plus: 3 points

6 à 9 mots: 2 points

3 à 5 mots: 1 point

2 mots ou moins: 0 point

### **3. Séquences motrices (programmation)**

"Regardez attentivement ce que je fais."

L'examineur, assis en face du patient, exécute trois fois avec sa main gauche la série de Luria (poing – tranche – plat de la main).

"Maintenant, avec votre main droite, faites la même chose, d'abord avec moi et ensuite seul."

L'examineur exécute la série trois fois avec le patient et dit ensuite:

"Maintenant, faites-le seul.)

Le patient réussit six séries seul: 3 points

Le patient réussit au moins 3 séries seul: 2 points

Le patient est incapable seul mais réussit trois séries avec l'examineur: 1 point

Le patient ne peut faire trois séries avec l'examineur: 0 point.

### **4. Consignes contradictoires (sensibilité à l'interférence)**

"Tapez deux coups quand j'en tape un."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1.

"Tapez un coup quand j'en tape deux."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2.

Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Aucune erreur: 3 points

Une ou deux erreurs: 2 points

Plus de deux erreurs: 1 point

Le patient tape comme l'examineur à 4 reprises consécutives: 0 point

### **5. Go – No Go (contrôle inhibiteur)**

"Tapez un coup quand je tape un coup."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 1-1-1.

"Ne tapez pas quand je tape deux fois."

Pour s'assurer que le patient a compris, une série de trois est exécutée: 2-2-2.

Ensuite l'examineur tape 1-1-2-1-2-2-2-1-1-2.

Aucune erreur: 3 points

Une ou deux erreurs: 2 points

Plus de deux erreurs: 1 point

Le patient tape comme l'examineur à 4 reprises consécutives: 0 point

## 6. Comportement de préhension (autonomie environnementale)

"Ne prenez pas mes mains"

L'examineur est assis en face du patient. Placez les mains du patient sur ses genoux, paume vers le haut. Sans dire un mot et sans regarder le patient, l'examineur place ses mains près de celles du patient et touche les paumes des deux mains pour vérifier s'il les prend spontanément. Si le patient les prend spontanément, l'examineur refait un essai après avoir dit:

"Maintenant, ne prenez pas mes mains."

Le patient ne prend pas les mains de l'examineur: 3 points

Le patient hésite et demande ce qu'il doit faire: 2 points

Le patient prend les mains sans hésitations: 1 point

Le patient prend les mains de l'examineur même au deuxième essai: 0 point

### Validation du FAB

Sujets: 42 sujets normaux (âge moyen: 58 ans, sd: 14,4 ans, MMSE>27)  
121 patients avec dysfonctions frontales  
légères (24 Parkinson, 6 Atrophie multi systèmes, MMSE 21 - 30)  
modérés (21 dégénérescence cortico-basale, MMSE 13 - 30)  
sévéres (23 DFT, 47 PSP, MMSE 6 - 30)

Corrélations: FAB – Mattis DRS :  $r = 0,82$ ,  $p < 0,001$   
FAB – WCST (nombre de séries) :  $r = 0,77$ ,  $p < 0,001$   
FAB – WCST (persévération) :  $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$   
FAB – MMSE : non significatif  
FAB – âge : non significatif

Validité discriminante: 89,1%

### Résultats

Population	n	MMSE	FAB
Contrôles	42	28,9 (2,4)	17,3 (0,8)
Patients	121	25,5 (4,8)	10,3 (4,7)
PD	24	28,0 (1,9)	15,9 (3,8)
MSA	6	25,7 (3,9)	13,5 (4,0)
CBD	21	26,4 (3,8)	11,0 (3,7)
PSP	47	26,2 (3,7)	8,5 (3,4)
FTD	23	20,7 (6,3)	7,7 (4,2)

Annexe 7 : Montreal Cognitive Assessment (MoCA) (251)

**MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)**  
Version 7.1 **FRANÇAIS**

NOM :  
Scolarité :  
Sexe :

Date de naissance :  
DATE :

<b>VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF</b>		Copier le cube		Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)		POINTS			
						[ ] [ ] [ ] Contour Chiffres Aiguilles ___/5			
<b>DÉNOMINATION</b>									
						[ ] [ ] [ ] ___/3			
<b>MÉMOIRE</b>		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Pas de point
		1 <sup>er</sup> essai	2 <sup>ème</sup> essai						
<b>ATTENTION</b>		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.).		Le patient doit la répéter. [ ] 2 1 8 5 4		Le patient doit la répéter à l'envers. [ ] 7 4 2		___/2	
		Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB				___/1	
		Soustraire série de 7 à partir de 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65		4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt				___/3	
<b>LANGAGE</b>		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [ ] L'argument de l'avocat les a convaincus. [ ]						___/2	
		Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min [ ] ___ (N≥11 mots)						___/1	
<b>ABSTRACTION</b>		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ] train - bicyclette [ ] montre - règle						___/2	
<b>RAPPEL</b>		Doit se souvenir des mots SANS INDICES		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	Points pour rappel SANS INDICES seulement
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	
Optionnel		Indice de catégorie							
		Indice choix multiples							
<b>ORIENTATION</b>		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]
		Date	Mois	Année	Jour	Endroit	Ville	___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		<b>TOTAL</b>		___/30	
Administré par : _____						Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans			

## Décrets, arrêtés, circulaires

### TEXTES GÉNÉRAUX

#### MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ

##### Décret n° 2020-1230 du 7 octobre 2020 relatif à l'expérimentation de l'usage médical du cannabis

NOR : SSAP2021390D

**Publics concernés :** professionnels de santé et patients inclus dans l'expérimentation ; entreprises ou organismes exploitant un médicament ou un produit ; entreprises pharmaceutiques exerçant une activité de distribution en gros de médicaments ; Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**Objet :** modalités de mise en œuvre de l'expérimentation relative à l'usage médical du cannabis.

**Entrée en vigueur :** le texte entre en vigueur le lendemain de sa publication.

**Notice :** le texte précise les conditions de mise en œuvre de l'expérimentation relative à l'usage médical du cannabis, notamment les conditions de prise en charge, le nombre de patients concernés, les modalités d'importation, d'approvisionnement, de prescription et de délivrance par les pharmacies hospitalières et d'officine ainsi que les conditions d'information et de suivi des patients et de formation des professionnels de santé.

**Références :** le décret est pris en application de l'article 43 de la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020. Il peut être consulté sur le site Légifrance (<https://www.legifrance.gouv.fr>).

Le Premier ministre,

Sur le rapport du ministre des solidarités et de la santé,

Vu la Constitution, notamment son article 37-1 ;

Vu la Convention unique sur les stupéfiants de 1961, telle que modifiée par le Protocole de 1972 portant amendement de la Convention unique sur les stupéfiants de 1961 ;

Vu le règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données ;

Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 5132-8 et R. 5132-86 ;

Vu la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ;

Vu la loi n° 2019-1446 du 24 décembre 2019 de financement de la sécurité sociale pour 2020, notamment son article 43 ;

Le Conseil d'Etat (section sociale) entendu,

Décète :

**Art. 1<sup>er</sup>.** – I. – A titre expérimental est autorisée, dans les conditions fixées au présent décret, pour une durée de deux ans à compter de la prescription au premier patient et au plus tard à compter du 31 mars 2021, une expérimentation relative à l'usage médical du cannabis sous la forme de médicaments.

II. – Les produits utilisés pendant l'expérimentation sont soumis au régime des médicaments stupéfiants prévu aux articles R. 5132-27 à R. 5132-38 du code de la santé publique.

Ils répondent aux référentiels pharmaceutiques en vue de garantir leur qualité, leur sécurité et leur usage thérapeutique. A ce titre, ils sont fabriqués dans le respect des bonnes pratiques de fabrication prévues à l'article L. 5121-5 du même code ou de tout référentiel équivalent reconnu au niveau international.

Les caractéristiques, la composition, la forme pharmaceutique et les spécifications techniques des médicaments à base de cannabis utilisés pendant l'expérimentation sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

III. – L'usage médical du cannabis est autorisé, dans le strict cadre de l'expérimentation, pour certaines indications thérapeutiques ou situations cliniques réfractaires aux traitements indiqués et accessibles, dont la liste est limitativement fixée par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

IV. – L'expérimentation de l'usage médical du cannabis porte sur un nombre maximal de 3 000 patients traités et suivis, répartis en fonction de chacune des indications thérapeutiques ou situations cliniques pour lesquelles l'usage médical du cannabis est autorisé. Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des



produits de santé définit en fonction des besoins médicaux le nombre de patients traités pour chaque indication thérapeutique ou situation clinique retenue pour l'expérimentation.

V. – Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique, pour la durée de l'expérimentation :

1° Les patients traités et suivis sont autorisés à se procurer et utiliser les médicaments autorisés pour l'expérimentation, à les détenir et à les transporter pour leur traitement personnel ;

2° Le cas échéant, en cas d'impossibilité des patients, leurs parents, proches ou soignants sont autorisés à se procurer les médicaments autorisés pour l'expérimentation, à les détenir et à les transporter ;

3° Les médecins et les pharmaciens participant à l'expérimentation sont autorisés respectivement à les prescrire et les dispenser, les détenir et les transporter.

VI. – Les médicaments utilisés par les patients inclus dans l'expérimentation sont fournis à titre gratuit par les entreprises participant à l'expérimentation.

VII. – Les patients inclus dans l'expérimentation sont informés sur les précautions particulières d'utilisation des médicaments à base de cannabis, les effets indésirables éventuels, les contre-indications et les effets sur la conduite de véhicules ou l'utilisation de certaines machines au moment de la prescription. Un document écrit rappelant ces informations, dont le contenu est fixé par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, leur est remis au moment de la prescription.

**Art. 2.** – Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5132-86 du code de la santé publique et pour la durée de l'expérimentation, sont autorisées les opérations d'importation, de transport, de stockage, de détention, d'offre, portant sur les seuls médicaments utilisés pendant l'expérimentation, lorsque ces opérations sont effectuées par des établissements pharmaceutiques mentionnés à l'article R. 5124-2 du code de la santé publique autorisés à les réaliser conformément à l'autorisation d'ouverture qui leur a été délivrée en application de l'article R. 5124-6 du même code.

Le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé arrête et publie sur le site internet de l'Agence la liste des entreprises, répondant aux conditions de qualité des produits, de sécurisation du circuit du médicament et de définition d'un partenariat entre fournisseurs et établissements pharmaceutiques exploitants prévues par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, qui sont retenues pour participer à l'expérimentation.

Les modalités spécifiques d'importation, de stockage, de distribution et de contrôle des médicaments utilisés pendant l'expérimentation incluant la traçabilité, le suivi et le retrait éventuels des lots de médicaments sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**Art. 3.** – Par dérogation aux dispositions de l'article R. 5132-29 du code de la santé publique, la prescription et la délivrance des médicaments utilisés dans le cadre de l'expérimentation est autorisée dans les conditions prévues au présent article.

I. – Les médicaments utilisés pendant l'expérimentation font l'objet d'une prescription initiale par des médecins volontaires et formés conformément aux dispositions du présent article, exerçant dans des structures de référence prenant en charge les indications thérapeutiques ou situations cliniques réfractaires aux traitements accessibles et retenues pour l'expérimentation. Le renouvellement de cette prescription peut être effectué par tout médecin préalablement formé dans les conditions prévues au présent article.

Les médicaments utilisés dans le cadre de l'expérimentation peuvent être dispensés par les pharmacies à usage intérieur des établissements de santé et les pharmacies d'officine volontaires pour participer à l'expérimentation.

La liste des structures de référence mentionnée au deuxième alinéa est fixée par décision du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé au regard de leur expertise et des besoins des patients.

II. – Les modalités de participation des médecins et pharmaciens volontaires intervenant dans l'expérimentation sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

III. – Les médecins et les pharmaciens participant à l'expérimentation suivent une formation préalable obligatoire afin de leur permettre d'acquérir les connaissances sur le cannabis à usage médical et les compétences nécessaires respectivement pour prescrire et dispenser les médicaments utilisés pendant l'expérimentation.

La déclinaison des objectifs pédagogiques et les modalités pratiques de la formation ainsi que les conditions techniques à respecter pour l'organisme chargé d'élaborer et de dispenser cette formation sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**Art. 4.** – Pour assurer le suivi des patients inclus dans l'expérimentation, et notamment la sécurisation du circuit du médicament, la pharmacovigilance et l'addictovigilance ainsi que le suivi de l'expérimentation à des fins d'études et d'analyses complémentaires, un registre national électronique de suivi est mis en place, dans le respect des dispositions de la loi du 6 janvier 1978 susvisée et mis en œuvre par le directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

Ce registre est renseigné par les médecins et les pharmaciens participant à l'expérimentation avec le consentement du patient. Une attestation d'inscription au registre est délivrée au patient.

Les modalités et conditions techniques permettant la mise en place et le fonctionnement du registre national électronique sont fixées par arrêté du ministre chargé de la santé pris après avis du directeur général de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

**Art. 5.** – Le ministre des solidarités et de la santé est chargé de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait le 7 octobre 2020.

JEAN CASTEX

Par le Premier ministre :

*Le ministre des solidarités  
et de la santé,*

OLIVIER VÉRAN

Annexe 9 : Mini nutritional assessment (MNA) (252)

# Mini Nutritional Assessment

## MNA®

Nestlé  
Nutrition Institute

Nom :		Prénom :		
Sexe :	Age :	Poids, kg :	Taille, cm :	Date :

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage		J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour ?	
<b>A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition ?</b> 0 = baisse sévère des prises alimentaires 1 = légère baisse des prises alimentaires 2 = pas de baisse des prises alimentaires	<input type="checkbox"/>	0 = 1 repas 1 = 2 repas 2 = 3 repas	<input type="checkbox"/>
<b>B Perte récente de poids (&lt;3 mois)</b> 0 = perte de poids > 3 kg 1 = ne sait pas 2 = perte de poids entre 1 et 3 kg 3 = pas de perte de poids	<input type="checkbox"/>	<b>K Consomme-t-il ?</b> • Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> • Chaque jour de la viande, du poisson ou de volaille oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/> 0,0 = si 0 ou 1 oui 0,5 = si 2 oui 1,0 = si 3 oui	<input type="checkbox"/>
<b>C Motricité</b> 0 = au lit ou au fauteuil 1 = autonome à l'intérieur 2 = sort du domicile	<input type="checkbox"/>	<b>L Consomme-t-il au moins deux fois par jour des fruits ou des légumes ?</b> 0 = non 1 = oui	<input type="checkbox"/>
<b>D Maladie aiguë ou stress psychologique au cours des 3 derniers mois?</b> 0 = oui 2 = non	<input type="checkbox"/>	<b>M Quelle quantité de boissons consomme-t-il par jour ? (eau, jus, café, thé, lait...)</b> 0,0 = moins de 3 verres 0,5 = de 3 à 5 verres 1,0 = plus de 5 verres	<input type="checkbox"/>
<b>E Problèmes neuropsychologiques</b> 0 = démence ou dépression sévère 1 = démence leve 2 = pas de problème psychologique	<input type="checkbox"/>	<b>N Manière de se nourrir</b> 0 = nécessite une assistance 1 = se nourrit seul avec difficulté 2 = se nourrit seul sans difficulté	<input type="checkbox"/>
<b>F Indice de masse corporelle (IMC) = poids en kg / (taille en m)<sup>2</sup></b> 0 = IMC <19 1 = 19 ≤ IMC < 21 2 = 21 ≤ IMC < 23 3 = IMC ≥ 23	<input type="checkbox"/>	<b>O Le patient se considère-t-il bien nourri ?</b> 0 = se considère comme dénutri 1 = n'est pas certain de son état nutritionnel 2 = se considère comme n'ayant pas de problème de nutrition	<input type="checkbox"/>
<b>Score de dépistage (sous-total max. 14 points)</b> 12-14 points: état nutritionnel normal 8-11 points: à risque de dénutrition 0-7 points: dénutrition avérée  Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge ?</b> 0,0 = moins bonne 0,5 = ne sait pas 1,0 = aussi bonne 2,0 = meilleure	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile ?</b> 1 = oui 0 = non	<input type="checkbox"/>	<b>Q Circonférence brachiale (CB en cm)</b> 0,0 = CB < 21 0,5 = CB ≤ 21 ≤ 22 1,0 = CB > 22	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>H Prend plus de 3 médicaments par jour ?</b> 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>	<b>R Circonférence du mollet (CM en cm)</b> 0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31	<input type="checkbox"/>
<b>I Escarres ou plaies cutanées ?</b> 0 = oui 1 = non	<input type="checkbox"/>	<b>Évaluation globale (max. 16 points)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<b>Ref.</b> Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006;10:456-465. Rubenstein LZ, Harker JO, Salva A, Guigoz Y, Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001;56A: M366-377. Guigoz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10:466-487. © Société des Produits Nestlé SA, Trademark Owners © Société des Produits Nestlé SA 1994, Revision 2009. Pour plus d'informations : <a href="http://www.mna-elderly.com">www.mna-elderly.com</a>		<b>Score de dépistage</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<b>Score total (max. 30 points)</b>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
		<b>Appréciation de l'état nutritionnel</b>	
		de 24 à 30 points <input type="checkbox"/>	état nutritionnel normal
		de 17 à 23,5 points <input type="checkbox"/>	risque de malnutrition
		moins de 17 points <input type="checkbox"/>	mauvais état nutritionnel

Annexe 10 : Groupes Iso Ressources (GIR) (253)

GROUPE*	NIVEAU DE DÉPENDANCE
<b>GIR 1</b>	Personne en fin de vie, ou confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées, et qui nécessite de ce fait une aide en permanence.
<b>GIR 2</b>	Personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales ne sont pas totalement altérées, et qui exige une prise en charge pour la plupart des activités.
<b>GIR 3</b>	Personne ayant conservé une autonomie mentale, et partiellement sa capacité à se déplacer, mais qui a besoin, plusieurs fois par jour, d'une aide pour les soins corporels.
<b>GIR 4</b>	Personne qu'il faut aider à se coucher et à se lever, et qui peut ensuite se déplacer seule dans son logement. Doit être aidée pour la toilette et l'habillage, voire les repas.
<b>GIR 5</b>	Personne pouvant se déplacer seule dans son logement, et qui a seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage.
<b>GIR 6</b>	Personne qui est encore autonome pour les actes essentiels de la vie courante (toilette, habillage, préparation et prise des repas, déplacements dans son logement).

## Annexe 11 : Allègement post-vaccinal des mesures de protection dans les EHPAD et dans les USLD (254)



### ALLEGEMENT POST VACCINAL DES MESURES DE PROTECTION DANS LES EHPAD ET DANS LES USLD

Ces recommandations à destination des directeurs d'EHPAD et d'USLD remplacent les précédents recommandations ([20 novembre 2020](#), [du 19 février 2021](#) et [6 mars 2021](#)). Elles visent à actualiser les mesures de protection mises en place au sein des EHPAD et des USLD afin de les assouplir compte-tenu de la campagne vaccinale en cours au sein de ces établissements, dans la mesure du possible et sous réserve de la situation épidémiologique propre à chaque territoire et à chaque établissement.

Cette première étape d'assouplissements est mise en œuvre **à compter du samedi 13 mars 2021**. Elle vise un retour progressif à la normale qui doit néanmoins s'accompagner d'une vigilance renforcée de l'apparition de symptômes évocateurs du virus, notamment chez les personnes non encore protégées par la vaccination.

Les mesures d'assouplissement proposées s'appuient sur **l'avis du Haut Conseil de la santé publique « relatif à l'évolution des mesures organisationnelles de prévention de la transmission et de la diffusion du SARS-CoV-2 en EHPAD et USLD » du 2 mars 2021**.

L'ensemble des recommandations d'assouplissement présentées ci-dessous s'inscrivent dans un contexte de multiples incertitudes et d'instabilité épidémiologique et immunologique portant sur :

- l'évolution de la pandémie localement ou nationalement ;
- l'impact de la vaccination sur la transmission en cas de portage virus.

Les données scientifiques sont encore préliminaires et non encore consolidées. La couverture vaccinale des résidents et surtout des professionnels en ESMS ne permet pas pour l'instant de recommander la reprise d'une vie sociale sans contrainte d'organisation et d'hygiène spécifique à la situation pandémique actuelle.

## **1. Dans chaque établissement, la direction élabore des mesures proportionnées de gestion de l'épidémie après consultation des résidents, des familles et des professionnels**

Les directeurs et directrices d'établissement peuvent décider des mesures de gestion les plus adaptées à leur établissement après concertation collégiale avec l'équipe soignante, notamment le médecin coordonnateur (EHPAD), ou en son absence des partenaires extérieurs (ex : astreintes gériatriques du territoire) en fonction, de la situation sanitaire de la structure, et dans le respect des préconisations délivrées par l'ARS. Ces mesures doivent prendre en compte l'organisation interne de l'établissement et la situation épidémiologique de l'établissement et du département.

Pour rappel, les espaces éthiques régionaux et les cellules éthiques des établissements de santé peuvent être mobilisés pour aider à la prise de décisions collégiales concernant les résidents (organisation, protection, soins et hospitalisation, etc.).

La mise en œuvre de toute mesure de gestion doit faire l'objet d'un dialogue entre toutes les parties prenantes et doit impérativement :

- donner lieu à une consultation du conseil de la vie sociale de l'établissement ou de toute autre forme d'instance de participation, par tout moyen, qui associe les représentants des personnes, de leurs familles, et des professionnels qui les accompagnent ;
- faire l'objet d'une communication à l'ensemble des personnes accompagnées et leurs proches et aux professionnels extérieurs (par mail, et/ou téléphone, site Internet de l'EHPAD et affichage).



## **2. Modalités d'assouplissement proportionné des mesures de gestion**

Chaque direction d'établissement peut assouplir les mesures de gestion de l'épidémie en fonction de l'avancement de la campagne vaccinale et de la situation épidémique locale. Ces mesures sont arrêtées par la direction après concertation avec l'équipe soignante, notamment le médecin coordonnateur en EHPAD, et en tenant compte des préconisations des ARS.

Au sein d'un établissement, l'application des mesures d'assouplissement doit être progressive et éventuellement sectorisée. A noter que même en cas d'assouplissement de certaines mesures, il est important de maintenir un haut niveau d'observance des mesures de distanciation physique (même pour les personnes ayant bénéficié d'un schéma vaccinal complet) et des mesures de gestion collective des locaux.

La détection d'un cas parmi les résidents ou les professionnels des EHPAD et USLD doit conduire à une remise en cause immédiate des mesures d'assouplissement dans les établissements touchés.

A ce stade de l'épidémie, les mesures recommandées aux directions d'établissements visent à assurer les mêmes droits et libertés aux résidents, quel que soit leur statut vaccinal et immunitaire, mais elles prévoient que des mesures de protection supplémentaires soient prises pour les personnes non vaccinées. A cet égard, les personnes immunisées par une infection récente (dans les 15 jours à 6 mois) sont regardées comme des personnes vaccinées selon un schéma vaccinal complet.

Un **schéma vaccinal complet est défini soit par :**

- deux injections à 3-4 semaines d'intervalle pour un vaccin à ARN, ou 9 à 12 semaines pour le vaccin commercialisé par Astra-Zeneca et 14 jours après la 2ème injection ;
- une injection après un cas de Covid-19 documenté de plus de 3 à 6 mois.

**Il est rappelé aux professionnels intervenant auprès de personnes âgées, particulièrement vulnérables, l'enjeu éthique qui s'attache à ce qu'ils se fassent vacciner.** Cet acte citoyen relève de leur responsabilité personnelle, dans leur intérêt propre, mais aussi afin de protéger les personnes âgées accompagnées ainsi que leurs collègues. Tout est mis en œuvre pour leur permettre d'avoir un accès rapide et facilité à la vaccination. **Sans une vaccination massive des professionnels, un retour à la normale dans les établissements ne sera pas possible.** A défaut d'être vaccinés, les personnels intervenant auprès des personnes âgées doivent se faire tester très régulièrement.

### **3. Une attention forte portée au droit à la vie privée et familiale et à la liberté de choix des personnes**

Les résidents des établissements pour personnes âgées **doivent bénéficier, comme le reste de la population générale, de la possibilité de voir leurs proches.**

Les directions d'établissements doivent à cet égard permettre aux personnes âgées de donner leur avis, tant sur les visites qu'elles reçoivent que sur les sorties qu'elles peuvent faire ou leur participation à des activités collectives :

- en leur apportant une information complète et transparente sur les conditions encadrant les visites de proches, les sorties en famille et les retours dans l'établissement précisées dans le présent document ;
- en informant également leurs proches ou leurs aidants pour qu'ils puissent être associés à la décision.

**Une vigilance particulière doit être portée au recueil du choix auprès de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou de troubles neurocognitifs.** Un dialogue avec les aidants et l'entourage doit être encouragé.

**Recommandations à destination des directions d'EHPAD**

	Résident protégé par une vaccination complète Résident immunisé par une infection récente (infection survenue dans les 15 jours à 6 mois)	Résident non protégé encore par une vaccination complète
<b>Recommandations déjà en vigueur</b>		
<b>Port du masque</b>	<p><b>Le port du masque chirurgical reste la règle, quel que soit le statut vaccinal</b>, en dehors de la chambre et en présence d'autres personnes y compris dans la chambre (activités collectives, visites, sorties). Seules les impossibilités en raison de problèmes cognitifs, ou autres difficultés (ex. masque à O<sup>2</sup>, etc.) peuvent justifier le non port du masque. Dans ce cas, veiller à ce que toutes les autres personnes présentes (en capacité d'en porter un) en portent un.</p>	
<b>Admissions</b>	<p><b>Les admissions ne sont pas conditionnées à la vaccination de la personne.</b> La vaccination est proposée le plus rapidement possible à l'entrée dans l'établissement.</p>	
<b>Accueil de jour avec entrée séparée</b>	<p>Maintenu en petits groupes composés des mêmes personnes de l'ordre 8 à 10 personnes. Prévoir un personnel dédié à l'accueil de jour.</p>	
<b>Visite en espace collectif</b>	<p><b>Possible pour les résidents qui ne sont ni cas confirmé, ni cas contact à risque, dans le respect des gestes barrières et sur rendez-vous</b></p> <p>Les mesures de sécurité à l'entrée continuent de s'appliquer pour <b>les visiteurs extérieurs qui sont invités à procéder à un dépistage</b> par test RT-PCR 72 heures avant la visite ou, à défaut, à un dépistage par test antigénique en pharmacie dans la journée de la visite. Si l'établissement propose des tests antigéniques, le visiteur peut être dépisté sur place. Si le visiteur peut attester du fait qu'il est vacciné (attestation AMELI), la présentation d'un test négatif n'est pas utile.</p> <p><b>A l'arrivée des visiteurs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- remplir un auto-questionnaire + registre de traçabilité (nom, adresse, numéro de téléphone portable) + rappel des gestes barrières ;</li> <li>- établir une zone de désinfection : désinfection des mains et des objets partagés sources de contamination (téléphones et équipements numériques), vérification du port du masque.</li> </ul> <p>Il est rappelé que les visites ne sont pas autorisées pour toute personne revenant d'un pays hors UE et devant respecter un isolement de 7 jours, même en cas de test négatif.</p>	
<b>Activités collectives dans les espaces intérieurs et extérieurs de l'EHPAD</b>	<p><b>Possibles en petits groupes, tenant compte du statut vaccinal ou immunitaire</b> (privilégier des groupes mixtes pour limiter le risque de contamination ; éviter les brassages entre les groupes) et avec une vigilance renforcée pour les personnes non vaccinées.</p>	
	<i>Sans contrainte de dépistage régulier</i>	<i>Dépistage régulier</i>

<b>Assouplissements à étudier au cas par cas par les établissements à partir du 13 mars 2021</b>			
<b>Visite en chambre par les autres résidents, les familles ou amis, les professionnels extérieurs</b>	<p style="text-align: center;"><b>Possible pour les résidents qui ne sont ni cas confirmé, ni cas contact à risque, dans le respect des gestes barrières et sur rendez-vous</b></p> <p>Les mesures de sécurité à l'entrée continuent de s'appliquer pour <b>les visiteurs extérieurs qui sont invités à procéder à un dépistage</b> par test RT-PCR 72 heures avant la visite ou, à défaut, à un dépistage par test antigénique en pharmacie dans la journée de la visite. Si l'établissement propose des tests antigéniques, le visiteur peut être dépisté sur place. Si le visiteur peut attester du fait qu'il est vacciné (attestation AMELI) la présentation d'un test négatif n'est pas utile.</p> <p><b>A l'arrivée des visiteurs :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- remplir un auto-questionnaire + registre de traçabilité (nom, adresse, numéro de téléphone portable) + rappel des gestes barrières</li> <li>- zone de désinfection : désinfection des mains et des objets partagés sources de contamination (téléphones et équipements numériques), vérification du port du masque.</li> </ul> <p>Il est rappelé que les visites ne sont pas autorisées pour toute personne revenant d'un pays hors UE et devant respecter un isolement de 7 jours, même en cas de test négatif.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: middle;"><i>Pas de test ou d'isolement après la visite</i></td> <td style="width: 50%; text-align: center; vertical-align: middle;"><b>Tester après la visite (à J+4 et J+7) Extrême vigilance sur l'apparition de symptômes</b></td> </tr> </table>	<i>Pas de test ou d'isolement après la visite</i>	<b>Tester après la visite (à J+4 et J+7) Extrême vigilance sur l'apparition de symptômes</b>
<i>Pas de test ou d'isolement après la visite</i>	<b>Tester après la visite (à J+4 et J+7) Extrême vigilance sur l'apparition de symptômes</b>		
<b>Promenade aux alentours de l'EHPAD</b>	<p><b>Possible dans le respect des gestes barrière</b></p> <p>Si la personne s'est rendue dans un lieu intérieur ou dense, prévoir sas de désinfection.</p>		
<b>Promenade en espaces extérieurs de l'EHPAD</b>	<b>Possible dans le respect des gestes barrière</b>		
<b>Sortie dans la famille</b>	<p>Les sorties dans la famille ne sont pas autorisées dans les zones où un confinement local est en vigueur sauf dérogations exceptionnelles.</p> <p>Dans les autres zones, elles sont possibles, en rappelant les risques de contamination importants dans les foyers familiaux et la nécessité de respecter les gestes barrière.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p>Pas de test RT-PCR au moment du retour sauf en cas de contact à risque avéré (test + isolement de 7 jours).</p> <p>Nécessité de respecter strictement les mesures barrières.</p> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> <p><b>Appréciation de la situation au cas par cas par le médecin coordonnateur en lien avec l'équipe soignante selon la balance bénéfices-risques</b>, en fonction de la circulation virale et de la situation du résident (par exemple, sa capacité à respecter les mesures barrières, la nature de la sortie, etc.).</p> <p><b>Si la sortie est autorisée, informer</b> le résident et si possible l'aidant, la personne de confiance, le référent connu et/ou le tuteur, <b>des risques encourus et de la nécessité de respecter strictement les mesures barrières</b> (notamment par le port impératif du masque chirurgical).</p> <p><b>Au retour :</b> test RT PCR (J+4 et J+7) + pas d'activités collectives et de repas collectifs pendant 7 jours</p> </td> </tr> </table>	<p>Pas de test RT-PCR au moment du retour sauf en cas de contact à risque avéré (test + isolement de 7 jours).</p> <p>Nécessité de respecter strictement les mesures barrières.</p>	<p><b>Appréciation de la situation au cas par cas par le médecin coordonnateur en lien avec l'équipe soignante selon la balance bénéfices-risques</b>, en fonction de la circulation virale et de la situation du résident (par exemple, sa capacité à respecter les mesures barrières, la nature de la sortie, etc.).</p> <p><b>Si la sortie est autorisée, informer</b> le résident et si possible l'aidant, la personne de confiance, le référent connu et/ou le tuteur, <b>des risques encourus et de la nécessité de respecter strictement les mesures barrières</b> (notamment par le port impératif du masque chirurgical).</p> <p><b>Au retour :</b> test RT PCR (J+4 et J+7) + pas d'activités collectives et de repas collectifs pendant 7 jours</p>
<p>Pas de test RT-PCR au moment du retour sauf en cas de contact à risque avéré (test + isolement de 7 jours).</p> <p>Nécessité de respecter strictement les mesures barrières.</p>	<p><b>Appréciation de la situation au cas par cas par le médecin coordonnateur en lien avec l'équipe soignante selon la balance bénéfices-risques</b>, en fonction de la circulation virale et de la situation du résident (par exemple, sa capacité à respecter les mesures barrières, la nature de la sortie, etc.).</p> <p><b>Si la sortie est autorisée, informer</b> le résident et si possible l'aidant, la personne de confiance, le référent connu et/ou le tuteur, <b>des risques encourus et de la nécessité de respecter strictement les mesures barrières</b> (notamment par le port impératif du masque chirurgical).</p> <p><b>Au retour :</b> test RT PCR (J+4 et J+7) + pas d'activités collectives et de repas collectifs pendant 7 jours</p>		
<b>Repas collectifs</b>	<p><b>Maintien d'une extrême vigilance :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Repas en petits groupes, tenant compte du statut vaccinal ou immunitaire (privilégier des groupes mixtes pour limiter le risque de contamination ; éviter les brassages entre les groupes) ;</li> <li>- Distanciation de 2 mètres entre les tables ;</li> <li>- Installation en quinconce et/ou distanciation la plus grande possible entre les résidents installés à la même table.</li> </ul>		



#### 4. Mesures de gestion de l'épidémie à maintenir

- **Maintenir l'ensemble des gestes barrières pour l'ensemble des résidents, des professionnels et des visiteurs extérieurs, quel que soit leur statut vaccinal** : hygiène des mains, port d'un masque chirurgical ou grand public avec un niveau de filtration supérieur à 90% en toutes circonstances, distanciation d'au moins 2 mètres dans les cas où le masque ne peut exceptionnellement pas être porté (notamment personnes présentant des troubles comportementaux).
- **Maintenir les mesures de gestion collective des locaux** (nettoyage et ventilation/aération des locaux, gestion de la densité de personnes dans un même endroit) ;
- **Placer les contacts à risque en isolement pendant 7 jours** (avec réalisation d'un test antigénique immédiat et d'un test à J7) :
  - en cas de résultat positif : l'isolement est prolongé d'un isolement de 10 jours pleins, et la conduite à tenir est alors celle prévue pour un cas confirmé ;
  - en cas de résultat négatif : un résultat négatif du premier test ne lève pas la mesure d'isolement de la personne contact à risque (une attention particulière devra être portée à l'explication de l'importance de la poursuite de l'isolement). Un deuxième test sera réalisé à la fin de la période d'isolement (7 jours après le dernier contact avec le cas, ou 7 jours après la guérison du cas lorsque la personne vit avec le cas) ;
  - maintenir un dispositif de suivi des contacts à risque, avec réalisation d'un **test antigénique au moindre doute**.
- **Isoler les cas confirmés pendant 10 jours** pleins qu'il s'agisse d'une souche classique ou d'un variant. La durée de l'isolement est allongée à 10 jours à partir de la date de début des symptômes, avec absence de fièvre au dixième jour (si le cas reste fébrile, l'isolement doit être maintenu pendant 48h après la disparition de cette fièvre).

Pour les cas confirmés asymptomatiques, l'isolement est compté à partir du jour du premier prélèvement positif (test antigénique ou RT-PCR de première intention). En cas de survenue de symptômes évocateurs de la Covid-19, la période d'isolement devra être rallongée de 10 jours à partir de la date d'apparition des symptômes.

- **Poursuivre le dépistage régulier des résidents, des professionnels et des visiteurs réguliers**
  - **les établissements sont appelés à poursuivre et amplifier leurs efforts en vue de faciliter le dépistage des professionnels** exerçant au contact des résidents. Des opérations de dépistage hebdomadaires des professionnels par tests RT-PCR ou par tests antigéniques doivent être organisées au sein des établissements ;
  - **les professionnels doivent être testés systématiquement à leur retour de congés et après s'être exposés à toute situation à risque**. Ces campagnes hebdomadaires de dépistage devront également permettre de rechercher les formes variantes du Covid-19. En cas de test antigénique positif, les professionnels doivent réaliser un test RT-PCR pour confirmer le résultat et rechercher des formes variantes du Covid-19 par criblage ;
  - **les visiteurs rendant fréquemment visite à leurs proches**, ainsi que les bénévoles et intervenants extérieurs sont également invités à participer à des campagnes itératives de dépistage.
- **Maintenir un suivi étroit des clusters** : en lien avec l'ARS, des tests salivaires itératifs pourront être réalisés auprès des professionnels et des résidents pour le suivi des clusters.
- **Maintenir l'engagement des médecins coordonnateurs** et des médecins généralistes dans la **promotion de la vaccination des résidents et des professionnels non encore vaccinés**.
- **Autoriser les nouvelles admissions sans les conditionner au statut vaccinal de la personne**.

## Check-list

Avant de décider d'assouplissements dans son établissement, la direction pourra s'assurer d'avoir mis en place les dispositifs suivants :

- ✓ **Renforcer la campagne de dépistage** auprès des professionnels et des visiteurs extérieurs.
- ✓ Pour favoriser l'acceptation collective du risque, **s'appuyer sur une réflexion collective et participative** :
  - concertation collégiale avec l'équipe médicale, notamment le médecin coordonnateur en EHPAD, pour mettre au point les assouplissements ;
  - information du Conseil de la vie sociale (CVS) et des représentants des familles et usagers. Explication régulière aux membres du CVS, aux familles, aux résidents et aux professionnels des adaptations et des modifications des mesures qui demeurent conditionnées à la situation épidémiologique du territoire et à la situation et l'organisation interne de l'établissement ;
  - information des personnels médicaux et non-médicaux des assouplissements envisagés ;
  - consultation possible des cellules éthiques régionales ;
  - possibilité de s'appuyer sur les ARS par le biais de médiations et d'accompagnements à la décision.
- ✓ Formaliser dans un document libre **les mesures de gestion applicables (restrictions maintenues, assouplissements, persistance d'un risque sanitaire important, nécessité d'une vigilance maximale)**. Ce document peut évoquer les modalités de réversibilité des mesures (sur tout l'établissement ou par secteur ; durée de la suspension des assouplissements ; nature des activités suspendues...).
- ✓ **Prévoir la diffusion et l'explication de ces règles** à l'ensemble des professionnels, des résidents et de leurs proches. Les mesures d'assouplissement mises en œuvre en établissement pourront évoluer en fonction de l'avancée des connaissances et l'évolution de la situation épidémiologique et immunologique.
- ✓ **Anticiper la réversibilité des mesures**, dans l'hypothèse où un cas de covid-19 surviendrait parmi les résidents ou les professionnels. S'appuyer sur les médecins coordonnateurs pour apprécier la nécessité de maintenir ou de suspendre les assouplissements.

**Pour rappel : si un cas est détecté, remise en cause immédiate des mesures d'assouplissement selon un plan de réversibilité des mesures** élaboré avant la mise en place des assouplissements. La réversibilité peut être prévue sur tout l'établissement ou par secteur. Il est recommandé de suspendre les assouplissements jusqu'au contrôle du cluster (notamment grâce à l'utilisation de tests salivaires) et de la mise en isolement des contacts à risque.

## Questionnaire Thèse : Troubles de la mémoire à l'officine

Actuellement en 6ème année de Pharmacie, je prépare ma thèse sur les troubles de la mémoire et les réponses que l'on peut donner à l'officine.

Ce questionnaire est destiné aux pharmaciens diplômés et aux étudiants en 5ème et 6ème année option officine et travaillant en officine

Celui-ci me permettra d'avoir vos retours d'expériences et de voir l'intérêt de créer une fiche pour pouvoir conseiller au mieux des patients qui se rendent à l'officine et qui se plaignent de troubles de la mémoire.

Remplir ce questionnaire ne prendra que 5 minutes et votre aide me sera grandement utile.

Les réponses doivent être individuelles et le questionnaire se clôturera le 31 mars 2019.

En vous remerciant par avance pour le temps que vous consacrerez à répondre à ces questions.

Sofia MANSOUR

### Question 1 : Vous êtes ?

- Pharmacien titulaire
- Pharmacien adjoint
- Etudiant en pharmacie
  - 3A
  - 4A
  - 5A
  - 6A

### Question 2 : Quel âge avez-vous ?

.....

### Question 3 : Dans quel département exercez-vous ?

.....

### Question 4 : Vous exercez en ?

- Ville
- Campagne
- Montagne
- Autre : .....

**Question 5 : Il s'agit d'une pharmacie de ?**

- Quartier
- Centre-ville
- Centre commercial
- Autre : .....

**Question 6 : Vous arrive-t-il d'avoir des demandes de conseil par rapport à des symptômes de perte de la mémoire ?**

- Oui
- Non

→ Si non, allez directement à la question 12.

**Question 7 : A quelle fréquence ?**

- Tous les jours
- 2 à 3 fois par semaine
- 1 fois par semaine
- 2 à 3 fois par mois
- 1 fois par mois
- Moins d'1 fois par mois
- Mois d'1 fois par an
- Autre : .....

**Question 8 : Les patients viennent-ils avec une idée précise de ce qu'ils veulent ?**

- Oui
- Non

→ **Si oui, que demandent-ils ?** (plusieurs choix possibles)

- Conseils d'hygiène de vie
- Conseils sur un médicament sur ordonnance
- Conseils sur de la phytothérapie : .....
- Conseils sur d'autres thérapies: .....
- Un produit en particulier : .....
- Autre : .....

**Question 9 : Vous sentez-vous à l'aise pour répondre à leurs demandes ?**

- Très à l'aise
- Pas très à l'aise
- Pas du tout à l'aise

**Question 10 : Si les patients ne viennent pas avec une idée précise de ce qu'ils veulent, vers quelle catégorie vous orientez-vous EN PRIORITÉ ? (1 choix)**

- Je ne sais pas quoi leur conseiller
- Conseils d'hygiène de vie
- Conseils sur de la phytothérapie : .....
- Conseils sur d'autres thérapies : .....
- Réorientation vers un médecin
- Autre : .....

**Question 11 : Vers quelles AUTRES catégories vous orientez-vous ? (plusieurs choix possibles)**

- Je ne sais pas quoi leur conseiller d'autre
- Conseils d'hygiène de vie
- Conseils sur de la phytothérapie : .....
- Conseils sur d'autres thérapies : .....
- Réorientation vers un médecin
- Autre : .....

**Question 12 : Pensez-vous que la réalisation d'une fiche conseil vous aiderait à conseiller les patients présentant des signes de perte de la mémoire ?**

- Oui
- Non

→ **Si OUI, qu'aimeriez-vous trouver dans cette fiche ? (plusieurs choix possibles)**

- Définition
- Symptômes
- Conseils hygiéno-diététiques
- Phytothérapie utilisable
- Médicaments utilisables
- Autres moyens utilisables
- Aides disponibles
- Autre : .....

**Si vous êtes intéressé(e) , laissez votre adresse mail pour recevoir la fiche conseil qui sera réalisée à la fin de ce travail de thèse :**

.....



## **Serment de Galien**



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

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.

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 ».

**MALADIE D'ALZHEIMER : PLACE DE L'AIDANT ET PRISE EN CHARGE NON MÉDICAMENTEUSE DES TROUBLES DE LA MÉMOIRE**

**RÉSUMÉ :**

Alors que l'arsenal médicamenteux de la maladie d'Alzheimer est restreint et peu efficace, il s'avère important de trouver des alternatives pour ne pas laisser les patients et leurs proches dépourvus de solutions au regard de l'évolution de la maladie. L'objectif de ce travail est de trouver des moyens non médicamenteux, et efficaces, pour prendre en charge les troubles de la mémoire présents dans la maladie d'Alzheimer. Par ailleurs, les aidants étant omniprésents, il est légitime de se demander quelle place ils occupent dans l'accompagnement des malades. Pour agir sur la cognition et la mémoire des patients, il est important d'avoir une bonne hygiène de vie et de se stimuler cognitivement. Les médecines complémentaires sont également utiles au bon fonctionnement de notre cerveau, et donc de notre mémoire. Enfin, il est important de souligner que les aidants, ayant un rôle central dans la maladie d'Alzheimer, il faut alors éviter qu'ils s'épuisent, en les orientant dans leurs démarches et en leur garantissant l'accès à des solutions de répit. En conclusion, les professionnels de santé ne doivent pas hésiter à proposer des thérapies différentes aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer, tout en prenant soin des aidants.

**MOTS CLÉS :** Maladie d'Alzheimer, mémoire, troubles de la mémoire, moyens non médicamenteux, médecines complémentaires, aidants, répit, institutions.

**FILIÈRE :** Pharmacie d'officine