

## LA MALADIE D'ALZHEIMER

Par le Docteur Marie Sarazin

*Neurologue, Praticien hospitalier, Centre des maladies cognitives et comportementales,*

*Fédération des maladies du système nerveux, Hôpital de la Salpêtrière, Paris*

*et*

*Membre du CRICM, UMR-S975, Université Pierre-et-Marie-Curie – Paris 6*

### INTRODUCTION

En raison du vieillissement de la population, la maladie d'Alzheimer est devenue un problème majeur de santé publique des pays industrialisés. Sa prévalence augmente avec l'âge, touchant jusqu'à 1,6 % des sujets âgés de 60 à 64 ans et plus de 25 % au-delà de 85 ans<sup>1</sup>. En France, on estime que 860 000 personnes sont aujourd'hui atteintes, majoritairement des femmes<sup>1</sup>. De plus, 225 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. En 2020, 1,3 million de personnes pourraient être concernées<sup>1</sup>.

Malgré l'importance de la population touchée, cette maladie continue de souffrir d'un déficit de dépistage et de diagnostic : 1 patient sur 2 serait actuellement diagnostiqué en France, et cela de manière tardive. Or, l'intérêt d'un diagnostic précoce est essentiel car il existe aujourd'hui des médicaments symptomatiques d'autant plus efficaces qu'ils sont prescrits tôt.

Professionnel de santé de proximité, le pharmacien peut participer au repérage précoce et à l'orientation des personnes concernées vers une consultation médicale afin de pouvoir bénéficier, le cas échéant, d'une prise en charge le plus tôt possible. Son rôle est également essentiel dans le soutien et l'accompagnement des patients et de leurs familles tout au long de l'évolution de la maladie.

### DONNÉES GÉNÉRALES

La maladie d'Alzheimer (MA) est une affection cérébrale neurodégénérative progressive qui se manifeste par une détérioration des capacités de mémorisation, associée secondairement à un déclin des autres fonctions cognitives, et responsable d'une diminution des capacités d'autonomie dans la vie quotidienne.

L'étiologie de la maladie n'est pas encore élucidée, semblant dépendre à la fois de facteurs génétiques et envi-

ronnementaux. Les formes familiales monogéniques sont exceptionnelles (< 1 % des cas) et caractérisées par un début précoce (avant 60 ans). La grande majorité des cas de MA sont des formes sporadiques pour lesquelles plusieurs facteurs de risque ont été établis : l'âge étant le principal, avec une incidence qui double par tranche d'âge de 5 ans au-delà de 65 ans. Des facteurs de susceptibilité génétique ont été identifiés tels que l'allèle ε4 du gène codant pour

l'apolipoprotéine E. Les facteurs de risque vasculaire – hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète – sont associés à une augmentation du risque de déclin cognitif. A l'inverse, un niveau d'éducation élevé, une consommation modérée d'alcool, un régime alimentaire de type méditerranéen, la pratique d'une activité physique régulière (comme la marche), la richesse du réseau social et des activités de loisirs pourraient avoir un effet protecteur.

1. Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé (OPEPS). *Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées*. Juillet 2005.

# DONNÉES GÉNÉRALES (suite)

## PHYSIOPATHOLOGIE

Les principales lésions neuropathologiques caractéristiques de la maladie d'Alzheimer sont les dépôts extracellulaires de peptide bêta-amyloïde, les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques séniles.

### ■ Les dépôts extracellulaires de peptide bêta-amyloïde

Le peptide bêta-amyloïde (peptide A $\beta$ ) est normalement présent dans le cerveau à faible concentration. Il est issu du clivage d'un précurseur protéique transmembranaire, l'APP (*Amyloid Precursor Protein*), par l'action de deux protéases (la bêta-sécrétase et la gamma-sécrétase). Dans la maladie d'Alzheimer, le peptide A $\beta$  s'accumule anormalement et s'agrège sous la forme de dépôts extracellulaires. Ces dépôts amyloïdes ont une topographie diffuse et sont retrouvés dans toutes les régions du cortex cérébral. Ils jouent un rôle central dans la physiopathologie de la maladie.

### ■ Les dégénérescences neurofibrillaires

Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) résultent de l'agrégation intra-neuronale de protéines tau hyperphosphorylées. Les protéines tau sont des

protéines normalement associées aux microtubules, pièce de l'architecture cellulaire. Elles interviennent dans la régulation et la stabilité du réseau de microtubules dans les neurones, en particulier dans les axones. Leur fonction est en partie régulée par leur état de phosphorylation. Dans la maladie d'Alzheimer, l'accumulation de protéine tau anormalement phosphorylée est responsable d'une interruption du flux ou transport axonal. Les DNF touchent séquentiellement les différentes régions cérébrales selon un ordre précis et invariable, affectant en premier lieu la région hippocampique (région impliquée dans les phénomènes de mise en mémoire et de stockage à long terme). La survenue des symptômes est corrélée à leur densité et à leur extension.

### ■ Les plaques séniles

La plaque sénile est une lésion composite, comprenant en son centre des dépôts de peptide A $\beta$  entourés en périphérie par des lésions neurofibrillaires.

La maladie d'Alzheimer se développe longtemps à bas bruit, les premières lésions cérébrales apparaissant plusieurs décennies avant les premiers signes cliniques. Elle est donc précédée d'une longue phase asymptomatique au cours de laquelle il existe des phénomènes de compensation qui retardent son expression.

## DIAGNOSTIC

D'après les données épidémiologiques, seule la moitié des patients atteints de la maladie d'Alzheimer est aujourd'hui identifiée en France. De plus, quand le diagnostic est porté, il l'est souvent avec retard, au stade de démence avérée (c'est-à-dire lorsque les troubles retentissent sur les activités quotidiennes, altérant l'autonomie du patient). En effet, les premiers symptômes (plainte mnésique, difficultés de la vie quotidienne, diminution des activités intellectuelles...) sont souvent mis à tort sur le compte d'une dépression ou du simple fait de l'âge. Pourtant, il est désormais possible de diagnostiquer la maladie précocement, avant que ne s'installe le syndrome démentiel, sur la base de marqueurs spécifiques (mise en évidence notamment d'une atrophie hippocampique à l'IRM et d'une modi-

## Mini-Mental State Examination (MMSE)

Recommandé par la Haute Autorité de santé, le MMSE est le test le plus fréquemment utilisé pour évaluer l'efficience cognitive globale. Coté sur trente points, il explore l'orientation, l'apprentissage, l'attention, le calcul, la mémoire immédiate, le langage et la capacité à exécuter des ordres simples. Il n'est pas un test diagnostique spécifique de la maladie d'Alzheimer. Il permet d'apprécier le niveau de sévérité de la maladie d'Alzheimer et de suivre l'évolution de l'atteinte cognitive.

Le stade d'évolution est en général dit « léger » pour un score de 20 à 26, « modéré » de 15 à 19, « modérément sévère » de 10 à 14 et « sévère » pour un score inférieur à 10. Il n'existe pas de consensus sur ces limites.

fication du taux des biomarqueurs – peptide A $\beta$ , protéines tau totales et phospho-tau – dans le LCR). Un diagnostic précoce permet d'inscrire le patient dans une filière de prise en charge et de prévenir ainsi la survenue des complications qui viennent immanquablement émailler l'évolution de la maladie.

Devant toute plainte cognitive émanant du sujet lui-même ou la présence de signes d'alerte (voir encadré page 3), l'avis d'un spécialiste ou d'un centre expert (consultation mémoire) est indispensable. Le diagnostic est établi sur les bases d'un examen des fonctions cognitives couplé à un examen neurologique standard, d'une imagerie cérébrale et d'un bilan biologique.

Dans certaines situations (en particulier, en présence d'une présentation clinique atypique) et surtout dans les stades légers de la maladie, **un bilan neuropsychologique** doit être proposé. Les tests auront pour objectifs :

- de confirmer l'existence d'un syndrome amnésique (rapporté à l'âge et au niveau d'éducation du sujet) ;
- de préciser à quelle étape du fonctionnement de la mémoire se situe le déficit : encodage (étape attentionnelle),

# DONNÉES GÉNÉRALES (*suite*)

consolidation-stockage (mise en mémoire de l'information) ou rappel (récupération de l'information) ;

– d'évaluer les autres fonctions cognitives instrumentales : langage, fonctions visuo-spatiales, raisonnement, calcul, praxies (capacités gestuelles) ;

– d'évaluer les fonctions exécutives frontales (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite...).

**L'imagerie cérébrale** est une étape indispensable au diagnostic. Le scanner

cérébral permet d'éliminer les autres causes de démence (tumeurs, lésions vasculaires...). L'IRM cérébrale est un examen plus contributif au diagnostic, par la mise en évidence d'une atrophie des structures hippocampiques à un stade débutant de la maladie d'Alzheimer. Dès le stade précoce de la maladie, le volume des formations hippocampiques est réduit entre 20 à 30 % comparativement aux sujets témoins. L'atrophie hippocampique augmente avec l'évolution de la maladie et est corrélée aux performances mnésiques.

**Le bilan biologique**, quant à lui, permet de rechercher une cause éventuellement curable aux troubles cognitifs observés. Il comporte au minimum un dosage de la TSH, un hémogramme, un ionogramme sanguin incluant la calcémie, une glycémie, une albuminémie et un bilan rénal.

**Un dosage dans le LCR du peptide A<sub>β</sub> et des protéines tau totales et phospho-tau** peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les patients jeunes.

## MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative qui se caractérise par un début insidieux et un développement lent et progressif. Elle se déclare, en général, entre 60 et 85 ans, mais les signes débutants peuvent apparaître à des âges beaucoup plus précoces. La durée d'évolution de la maladie est très variable d'un patient à l'autre, pouvant aller de deux à vingt ans.

### Signes cliniques faisant suspecter la maladie d'Alzheimer

#### *Au stade léger de la maladie :*

- Troubles de la mémoire constants et touchant particulièrement les faits récents (avec altération de la capacité à acquérir de nouveaux souvenirs). A titre d'exemple évocateur, le malade répète les questions ou plusieurs fois la même phrase dans la conversation. Les souvenirs autobiographiques anciens sont au contraire mieux préservés.
- Méconnaissance totale ou partielle par le patient de ses troubles.
- Apathie fréquente, perte d'initiative, diminution des activités intellectuelles antérieures.
- Erreurs dans les notions du temps (concernant notamment les dates) et de l'espace (en particulier, hésitation pour trouver son trajet).

#### *Aux stades modérés à sévères, la symptomatologie s'enrichit :*

- Troubles du langage avec « manque de mots », difficultés pour trouver le mot juste, substitution d'un mot pour un autre.
- Troubles de la réalisation de certains gestes et de l'utilisation d'appareils ménagers ou d'objets usuels.
- Erreurs ou incongruités dans l'habillement.
- Troubles du raisonnement, du jugement et de la pensée abstraite.
- Troubles de la reconnaissance et de l'identification des objets et des personnes.
- Troubles psychocomportementaux : ils sont fluctuants et d'intensité variable. L'anxiété et la dépression sont très fréquentes à tous les stades de la maladie. Les troubles perturbateurs du comportement (délires, hallucinations, agressivité, agitation) peuvent apparaître dans les stades avancés de la maladie et sont corrélés à la sévérité de l'atteinte cognitive.

L'ensemble de ces troubles retentit plus ou moins rapidement sur les activités de la vie quotidienne et, progressivement, conduit à la perte d'autonomie. Au stade sévère de la maladie, la personne devient totalement dépendante, même pour les gestes simples de la vie quotidienne. Cette phase se termine par le décès de la personne en raison souvent de complications indirectes (infections, dénutrition...).

# TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX SPÉCIFIQUE

Actuellement, le traitement médicamenteux spécifique de la maladie d'Alzheimer (MA) comprend trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (le donépézil, la galantamine et la rivastigmine) et plus récemment un antagoniste des récepteurs glutamatergiques (la mémantine). Ce sont des médicaments à visée symptomatique. Ils n'empêchent donc pas la progression de la MA.

La Haute Autorité de santé (HAS) a réévalué en 2007 les quatre médicaments indiqués dans le traitement de la MA : leurs effets symptomatiques, bien que modestes, ont été démontrés. Compte tenu de la gravité de la MA et du possible rôle structurant du médicament dans la prise en charge globale de cette maladie, leur service médical rendu reste considéré comme important. Les médicaments anti-Alzheimer sont soumis à une prescription médicale restreinte : leur prescription initiale annuelle est réservée aux neurologues, aux psychiatres, aux gériatres et aux médecins généralistes titulaires de la capacité de gérontologie. Entre deux prescriptions annuelles, le renouvellement peut être assuré par le médecin traitant.

## INHIBITEURS DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE

La détérioration cognitive caractéristique de la maladie d'Alzheimer est associée à une réduction progressive de la transmission cholinergique cérébrale. Le déficit cholinergique est constant et corrélé à la sévérité de la démence. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) ont pour effet de restaurer ou d'améliorer la transmission cholinergique en inhibant l'enzyme de dégradation de l'acétylcholine. Ainsi, la concentration de ce neurotransmetteur est augmentée dans les synapses encore épargnées.

Trois molécules sont actuellement disponibles et indiquées dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer : le donépézil (Aricept®), la rivastigmine (Exelon®) et la galantamine (Reminyl®) – la tacrine (Cognex®) ayant été retirée du marché en 2004 en raison de son hépatotoxicité.

### • Efficacité :

Les IAChE ont montré une efficacité significative, quoique modeste, sur la cognition, l'impression clinique glo-

bale et le retentissement sur les activités de la vie quotidienne. Un effet positif sur les troubles du comportement est possible, mais mal établi. L'efficacité clinique des IAChE est dose-dépendante. Il n'y a pas de différence d'efficacité démontrée entre le donépézil, la rivastigmine et la galantamine (HAS, janvier 2009).

### • Effets indésirables :

Les troubles digestifs constituent l'effet indésirable le plus fréquent et sont dose-dépendants : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales. En début de traitement, la posologie doit donc être augmentée très progressivement afin d'améliorer la tolérance digestive. Les IAChE peuvent également entraîner des troubles cardiaques (bradycardie notamment), des troubles neurologiques (fatigue, vertiges, céphalées, somnolence, insomnie...), une anorexie et une perte de poids.

### • Précautions d'emploi :

En raison de leur effet cholinomimétique, les IAChE doivent être administrés avec prudence chez les patients

## Les médicaments de la maladie d'Alzheimer

DCI	Spécialités	Présentations	Posologies usuelles	A retenir
<b>Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</b>				
Donépézil	Aricept®	Cp orodisp. à 5 et 10 mg Cp pell. à 5 et 10 mg	5 à 10 mg/j, en 1 prise (le soir avant le coucher).	<ul style="list-style-type: none"><li>– Instauration à 5 mg/j.</li><li>– Augmentation si nécessaire à 10 mg/j après au moins 1 mois de traitement.</li></ul>
Galantamine	Reminyl®	Cp pell. à 4, 8 et 12 mg Solution buvable à 4 mg/ml Gél LP à 8, 16 et 24 mg	16 à 24 mg/j, en 2 prises (matin et soir) ou 1 prise pour les formes LP (le matin). A prendre de préférence avec le(s) repas.	<ul style="list-style-type: none"><li>– Instauration à 8 mg/j.</li><li>– Progression de 8 mg par palier(s) d'au moins 4 semaines jusqu'à 16 ou 24 mg/j.</li></ul>
Rivastigmine	Exelon®	Gél à 1,5, 3, 4,5 et 6 mg Solution buvable à 2 mg/ml Patch à 4,6 mg/24 h et 9,5 mg/24 h	<b>Formes orales :</b> 6 à 12 mg/j, en 2 prises (matin et soir, au moment du repas).  <b>Patchs :</b> 1 patch à 9,5 mg/24 h/j.	<b>Formes orales :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Instauration à 1,5 mg 2 fois/j.</li><li>– Progression de 3 mg par palier(s) d'au moins 2 semaines jusqu'à 6 à 12 mg/j.</li></ul> <b>Patchs :</b> <ul style="list-style-type: none"><li>– Instauration avec 4,6 mg/24 h pendant au moins 4 semaines. Puis, augmentation à 9,5 mg/24 h.</li><li>– A appliquer sur le haut ou le bas du dos, le haut du bras ou la poitrine, sur une peau saine, propre et sèche et sans pilosité.</li></ul>
<b>Antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA</b>				
Mémantine	Ebixa®	Cp pell. à 10 et 20 mg Solution buvable à 10 mg/g	20 mg/j, en 1 prise (pendant ou en dehors des repas).	<ul style="list-style-type: none"><li>– Instauration à 5 mg/j.</li><li>– Progression de 5 mg toutes les semaines jusqu'à 20 mg/j.</li></ul>

Source : Vidal 2009

# TRAITEMENT MÉDICAMENTEUX SPÉCIFIQUE (suite)

présentant des troubles du rythme cardiaque (maladie du nœud sinusal, blocs sino-auriculaire ou auriculo-ventriculaire), un risque d'ulcère (antécédents ou traitement concomitant par des AINS), des antécédents d'asthme ou de BPCO.

## • Principales interactions :

- Les médicaments bradycardisants : leur association à un IAChE expose à une majoration du risque de bradycardie.
- Les anticholinergiques (antidépresseurs imipraminiques, neuroleptiques phénothiaziniques, certains antihistaminiques H1...) : ils peuvent diminuer l'effet thérapeutique des IAChE (antagonisme des effets) et aggraver le déficit cognitif.
- Les inhibiteurs des cytochromes P450-2D6 (notamment la fluoxétine et la paroxétine) et P450-3A4 : ils augmentent les concentrations du donpézil et de la galantamine par inhibition de leur métabolisme.

## ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS NMDA

Dans la maladie d'Alzheimer, il a été mis en évidence une augmentation d'activité du système glutamatergique et une stimulation soutenue des récepteurs

N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate pouvant jouer un rôle délétère sur les fonctions neuronales. Les antagonistes des récepteurs glutamatergiques NMDA modulent les effets pathologiques de taux élevés de glutamate (principal neurotransmetteur excitateur du SNC) et protégeraient ainsi d'un dysfonctionnement neuronal.

La mémantine est actuellement le seul représentant commercialisé en France. Elle est indiquée dans les formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer.

## • Efficacité :

Chez les patients ayant une forme modérément sévère à sévère de la maladie d'Alzheimer, une efficacité modeste mais significative de la mémantine a été mise en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment). Son efficacité dans les formes modérées de la maladie est moins bien établie (HAS, janvier 2009).

## • Effets indésirables :

Les effets indésirables sont essentiellement neuropsychiques : sensations vertigineuses, céphalées, somnolence,

fatigue, confusion, hallucinations, et plus rarement convulsions. Une instauration lentement progressive de la posologie permet de diminuer l'apparition de ces troubles.

## • Précaution d'emploi :

Une adaptation posologique est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère.

## PERSPECTIVES THÉRAPEUTIQUES

Les médicaments de demain cherchent à bloquer le processus physiopathologique de la maladie d'Alzheimer dans l'espoir de freiner, voire de stopper, son évolution. Deux voies principales d'intervention sont étudiées. La première approche vise à agir sur le processus amyloïde par l'inhibition des  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétases ou par désagrégation des plaques amyloïdes déjà formées (immunothérapie active [vaccination] ou passive par l'administration d'anticorps monoclonaux dirigés contre le peptide A $\beta$ ). La seconde piste vise à intervenir sur le processus tau par inhibition de la phosphorylation anormale des protéines tau. Ces traitements à visée curative seront d'autant plus utiles qu'ils seront prescrits précocement.

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

La prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer vise à maintenir leur autonomie et à améliorer leur qualité de vie (ainsi que celle de leur entourage). Elle comporte à la fois une dimension médicale, sociale et psychologique. Elle ne se limite donc pas au traitement médicamenteux – qu'il soit spécifique ou non spécifique (psychotropes notamment) –, mais comprend aussi des interventions non pharmaco-logiques et « l'aide aux aidants ». Elle est nécessairement pluridisciplinaire, impliquant différents professionnels de santé (neurologues, gériatres, psychiatres, généralistes, pharmaciens, infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes, psychomotriciens, orthophonistes...), le personnel des services d'aide à domicile, les travailleurs sociaux...

## PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

Le traitement médicamenteux a pour objectifs d'améliorer ou de stabiliser les fonctions cognitives et de contrôler les troubles de l'humeur et du comportement souvent associés à la maladie d'Alzheimer.

## Traitements spécifiques

Quels que soient l'âge et le stade de la maladie auxquels le diagnostic est porté (hormis le stade très sévère avec un MMSE < 2), un traitement spécifique doit être envisagé chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer lorsque le diagnostic a été annoncé, en prenant en compte son rapport bénéfice/risque. Étant donné la nature de la pathologie, il convient de s'assurer au préalable de la

présence d'un proche ou d'un auxiliaire de soins pouvant contrôler la prise régulière du médicament par le patient et se faire le « porte parole » tant des bénéfices thérapeutiques que des incidents. La prescription des médicaments anti-Alzheimer représente une occasion de mettre en place une prise en charge médico-psycho-sociale du patient (et de son entourage).

En l'état actuel des données, la Haute Autorité de santé préconise la stratégie thérapeutique suivante (HAS, janvier 2009) :

- Aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie, une monothérapie par un IAChE (donpézil, galantamine ou rivastigmine) peut être prescrite en première intention. En cas d'intolérance ou d'impossibilité à atteindre les doses maximales

# STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE (suite)

recommandées, il est possible de substituer un IAChE par un autre. Aux stades modéré et modérément sévère, la mémantine peut représenter une alternative aux IAChE chez certains patients. Cependant, dans les formes modérées de la maladie, son efficacité est moins bien établie que celle des IAChE et sa place est discutée par les experts.

- **Au stade sévère de la maladie**, seule la mémantine est actuellement indiquée en France. Néanmoins, selon certains experts, la poursuite d'un IAChE bien toléré est envisageable.
- Il n'y a pas d'argument pour recommander une bithérapie (IAChE-mémantine).

En début de traitement, il est important de respecter une instauration très progressive des posologies afin d'améliorer la tolérance. Une réévaluation régulière de l'intérêt de l'utilisation des médicaments anti-Alzheimer est nécessaire compte tenu de leur efficacité modeste et des effets indésirables fréquents (notamment digestifs pour les IAChE et neuropsychiques pour la mémantine).

Il n'est pas recommandé d'arrêter le traitement sur les seuls critères de score au MMSE, d'âge ou d'entrée en institution. En dehors de la situation d'intolérance malgré des adaptations thérapeutiques, l'arrêt des traitements doit être envisagé au stade très sévère lorsque l'interaction entre le patient et son entourage n'est plus évidente, en tenant compte du contexte et au cas par cas.

## Traitement non spécifique

Les troubles psychocomportementaux associés à la maladie d'Alzheimer (MA) peuvent nécessiter un traitement psychotrope qui doit être prescrit avec précaution. En effet, les psychotropes sont susceptibles d'aggraver les troubles cognitifs (en particulier les neuroleptiques et les benzodiazépines).

- **Antipsychotiques** : selon les recommandations de la HAS, leur usage est déconseillé chez les personnes atteintes de la MA en raison d'un risque accru d'accidents vasculaires cérébraux et de décès. Leur prescription ne se justifie qu'en cas de trouble psychotique sévère et non contrôlable autrement, après échec des mesures non médicamenteuses (information des aidants, aménagement de l'environnement...)

ou en cas d'urgence. Elle doit être de courte durée, à dose minimale efficace, et réévaluée très régulièrement. Lorsqu'elle s'avère indispensable, un traitement par antipsychotique de dernière génération (olanzapine, rispéridone) peut être envisagé après évaluation du rapport bénéfice/risque.

- **Antidépresseurs** : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et le moclobémide sont recommandés dans la dépression des patients atteints de la MA. De plus, les IRS sont également préconisés en cas d'anxiété, d'irritabilité, d'agitation et d'idées délirantes associées à la MA.
- **Anxiolytiques** : la prescription de benzodiazépines doit se limiter aux situations de crise, sur une courte durée, afin de diminuer le risque d'effets indésirables (somnolence, accentuation des troubles mnésiques, chute...). En cas d'anxiété chronique, seuls les antidépresseurs IRS sont préconisés.

## PRISE EN CHARGE NON PHARMACOLOGIQUE

Les interventions non médicamenteuses sont un élément important de la prise en charge thérapeutique. En complément du traitement pharmacologique, elles ont pour objectif d'optimiser la prise en charge du malade en ciblant, en fonction de ses besoins, l'amélioration des différents aspects de la maladie tels que les capacités cognitives, l'autonomie, les troubles de l'humeur et du comportement ou la qualité de vie du patient. Les interventions proposées aux patients sont multiples : rééducation de l'orientation, stimulation cognitive, rééducation orthophonique, stimulation de l'activité motrice, stimulation sensorielle...

## AIDE AUX AIDANTS

Le rôle des « aidants familiaux » est essentiel. Ils contribuent notamment au soulagement et au réconfort des patients et à leur maintien dans leur cadre de vie habituel. Pourtant, même si leur aide est précieuse, les conséquences de leur investissement peuvent être, à terme, néfastes pour eux-mêmes (épuisement physique, isolement, souffrance psychologique...) et pour les patients (conflit avec le patient voire maltraitance, abandon du proche malade).

« L'aide aux aidants » fait partie intégrante de la stratégie de prise en charge. Elle consiste à aider, soulager et préserver la santé mentale et physique du ou des membres de l'entourage qui s'occupent des patients. Elle fait appel à des interventions de nature très diverse :

- prestations sociales (allocation personnalisée d'autonomie par exemple);
- mise à disposition de services d'aide à domicile (recours à une auxiliaire de vie, portage de repas à domicile...);
- aides de répit (accueil de jour, hébergement temporaire...);
- soutien psychologique (psychothérapie, groupes de parole...);
- conseils en matière juridique ;
- information sur la maladie, sa prise en charge et l'existence d'associations de famille...

Des programmes de soutien et d'éducation peuvent également être proposés aux aidants. En augmentant leurs connaissances et leurs savoir-faire, ils leur permettent notamment de mieux comprendre le comportement du patient et ses difficultés, d'anticiper et de mieux gérer les situations difficiles, de préserver leur équilibre, de renforcer leur confiance en leurs capacités d'aidant et aussi de tirer parti des ressources du système sanitaire et social.

## Principales interventions non médicamenteuses

- **Aménagement de l'environnement** afin de limiter les risques de chutes, d'accidents domestiques et de désorientation.
- **Rééducation orthophonique** en vue de maintenir les fonctions de communication du patient.
- **Stimulation cognitive** afin de stimuler les capacités restantes du patient et ralentir ainsi la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne.
- **Stimulation de l'activité motrice** : l'exercice physique, et notamment la marche, pourrait avoir un effet positif non seulement sur les capacités physiques et la prévention du risque de chutes, mais aussi sur les fonctions cognitives et certains aspects du comportement.
- **Prise en charge comportementale** : identification et contrôle des facteurs favorisants, psychothérapie, art-thérapie, musicothérapie, luminothérapie, aromathérapie...

# RÔLES DU PHARMACIEN

## Repérer et orienter

De par sa proximité et son accessibilité, le pharmacien peut contribuer au repérage précoce de la maladie d'Alzheimer. Il doit être particulièrement à l'écoute des plaintes mnésiques, qu'elles soient exprimées par le sujet lui-même ou par ses proches. Pour autant, toute plainte mnésique n'est pas automatiquement l'expression d'une maladie d'Alzheimer. Elle relève le plus souvent d'un trouble attentionnel qui peut être lié à une dépression, à des troubles du sommeil, à un stress, à la prise de médicaments (notamment les benzodiazépines et les médicaments anticholinergiques) ou au vieillissement normal. En présence de signes évocateurs de la maladie d'Alzheimer (voir encadré page 3), le pharmacien orientera les personnes concernées vers une consultation médicale.

## Principales prestations d'aide au maintien à domicile

- *Les services d'aide à domicile :* aides ménagères, auxiliaires de vie (aide à la toilette, courses, préparation des repas, aide à la prise des repas, accompagnement pour des déplacements à l'extérieur, travaux ménagers...), gardes à domicile... ;
- *Les services de soins à domicile* (infirmiers, kinésithérapeutes, psychomotriciens, ergothérapeutes, orthophonistes...) ;
- *Les aides matérielles* : matériel médical (déambulateur, fauteuil roulant, lit médicalisé, matelas anti-escarre, siège de douche...), livraison de courses, portage de repas à domicile, téléalarme... ;
- *Les aides sociales et économiques* : la prise en charge à 100 % de la Sécurité sociale dans le cadre des affections de longue durée (ALD), l'allocation personnalisée d'autonomie (APA), l'allocation aux adultes handicapés (AAH), l'allocation compensatrice de tierce personne (ACTP), la carte d'invalidité, la réduction d'impôts pour l'emploi d'une aide à domicile... .

## Médicaments à éviter dans la maladie d'Alzheimer : les anticholinergiques

Tout médicament ayant une action anticholinergique peut aggraver les troubles cognitifs et favoriser la survenue d'une confusion, en particulier : les antidépresseurs imipraminiques, les antiparkinsoniens (bipéridène, trihexyphénidyle, tropatépine), les antispasmodiques utilisés dans l'instabilité vésicale (oxybutynine, solifénacine, tolterodine), la plupart des antihistaminiques H1 sédatifs et les neuroleptiques phénothiaziniques (dont ceux à visée antiémétique tels que la métopimazine).

## Informer le patient et sa famille

Le pharmacien informera le patient (et son entourage) de manière claire et accessible sur la maladie d'Alzheimer, son évolution et ses répercussions. Selon l'évolution de la maladie et son retentissement dans la vie quotidienne, il devra être en mesure de les renseigner sur les différentes aides disponibles (humaines, matérielles, administratives, financières, juridiques...). Si besoin, il les informera de l'existence des centres locaux d'information et de coordination gérontologique (CLIC) et de l'Association France Alzheimer. Par ailleurs, il les sensibilisera à la nécessité d'un suivi médical régulier, non seulement pour le patient, mais aussi pour l'aident.

## Promouvoir le bon usage du médicament

Lors de la dispensation, le pharmacien s'attachera à :

- expliquer au patient (et à son entourage) les modalités de prise des médicaments ;
- expliquer l'intérêt des paliers posologiques et la nécessité de les respecter afin d'améliorer la tolérance médicamenteuse ;
- informer sur les éventuels effets indésirables des traitements anti-Alzheimer et les moyens de diminuer le risque de leur survenue (notamment respect des paliers posologiques) ;
- insister sur la nécessité d'une bonne observance pour que le bénéfice thérapeutique soit optimal. Très souvent, au stade débutant de la maladie, le patient se sent autonome et

revendique sa capacité à gérer lui-même la prise de ses médicaments. Compte tenu de la nature de la pathologie, il convient d'attirer son attention sur le risque de surdosage (le patient oubliant qu'il a déjà pris son traitement). Un outil d'aide à l'observance (par exemple : l'utilisation d'un pilulier) peut lui être proposé. Aux stades plus avancés de la maladie, il est important de s'assurer de la présence d'un proche ou d'un auxiliaire de soins pouvant contrôler la prise régulière du médicament par le patient.

## Aider au maintien de l'autonomie

Le pharmacien délivrera des conseils personnalisés pour préserver l'autonomie du patient et favoriser son maintien à domicile le plus longtemps possible :

### – Aménager l'habitat :

- Sécuriser le lieu de vie : supprimer le gaz, ranger en lieu sûr les produits toxiques, éviter les chutes (améliorer l'éclairage, limiter les obstacles, installer des poignées d'appui, des rampes de sécurité, une douche avec siège, un revêtement de sol antidérapant...), protéger les endroits dangereux (portes, fenêtres, prises électriques, etc.)...
- Favoriser l'orientation dans le temps et l'espace : mettre des repères à portée de vue (horloges, calendrier, « pense-bête »...), ranger les objets de la même façon et toujours au même endroit, mettre une étiquette ou une image pour indiquer le contenu des tiroirs et des placards, signaliser les toilettes...

# RÔLES DU PHARMACIEN (suite)

- Ritualiser le quotidien : tout changement dans l'organisation de vie du patient est susceptible d'exacerber ses troubles. Il est donc conseillé, dans la mesure du possible, de maintenir les repères existants dans le temps et l'espace.
- Stimuler l'activité motrice : maintenir notamment la marche par des promenades quotidiennes ; si besoin, avoir recours à un kinésithérapeute, un psychomotricien ou un ergothérapeute...
- Maintenir les activités sociales et de loisirs du patient : les activités proposées doivent être plaisantes, adaptées à ses capacités réelles, à ses goûts et à ses envies, et réalisées par le patient lui-même (et non à sa place). L'essentiel n'est pas qu'il exécute correctement ces activités, mais qu'il y participe, en évitant le sentiment d'échec.
- Ne pas faire à la place du patient ce dont il est encore capable et lui laisser le temps de faire lui-même.

Il convient de s'enquérir régulièrement de la qualité de vie quotidienne à domicile afin de pouvoir conseiller une aide à la perte d'autonomie (matériel médical, orientation vers des services d'aide et de soins à domicile...).

## Délivrer des conseils nutritionnels

Il convient d'attirer l'attention sur le risque de dénutrition fréquemment associée à la maladie d'Alzheimer. Ce risque est particulièrement élevé en cas de dépression, lorsque le patient vit seul et n'est plus en mesure de faire ses courses et de préparer ses repas, et dans les formes sévères de la maladie. La perte de poids peut être importante et rapide. Elle témoigne toujours d'une insuffisance des apports caloriques alimentaires (diminution de l'appétit, trouble de la déglutition, troubles bucco-dentaires, troubles du comportement alimentaire, perte d'autonomie...). Le pharmacien sensibilisera le patient (et ses proches) à la nécessité de surveiller régulièrement le poids (pesée une fois par mois). Il rappellera les conseils nutritionnels permettant de prévenir la dénutrition, en particulier :

- Conserver une alimentation variée et équilibrée ;
- Privilégier des aliments riches en énergie et/ou en protéines ;
- Fractionner les repas ;
- Adapter les menus aux goûts de la personne et adapter la texture des aliments à ses capacités de mastication et de déglutition ;

- Enrichir si besoin l'alimentation avec des produits de base (poudre de lait, lait concentré entier, fromage râpé, œufs, crème fraîche, beurre fondu...).

En cas de signes évocateurs de dénutrition, le pharmacien orientera le patient vers son médecin traitant. Des compléments nutritionnels oraux pourront être proposés.

## Soutenir les aidants

Le pharmacien a un rôle essentiel à jouer pour soutenir et orienter l'aidant à toutes les étapes de la maladie. Il est important de l'encourager à se faire aider, à préserver sa vie relationnelle (maintenir les liens avec sa famille et ses amis, conserver une vie sociale, participer à des groupes de soutien...), à prendre soin de soi et à s'accorder régulièrement du temps pour soi sans trop culpabiliser. Si besoin, le pharmacien devra être en mesure de fournir aux aidants les coordonnées des différentes structures d'aide (antenne locale de l'Association France Alzheimer, CLIC, structure de répit...).

**L'action des pharmaciens auprès des patients et de leurs aidants sera d'autant plus efficace qu'elle sera effectuée dans le cadre de programmes d'éducation thérapeutique multidisciplinaires.**

## POUR EN SAVOIR PLUS

### ■ Documents à usage professionnel :

Haute Autorité de santé (HAS). *Recommandations de bonne pratique : Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs.* Mai 2009. (Consultable sur <http://www.has-sante.fr>)

HAS. *Recommandations professionnelles : Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.* Mars 2008. (Consultable sur <http://www.has-sante.fr>)

HAS. *Fiche « Bon usage des médicaments » : Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne.* Janvier 2009. (Consultable sur <http://www.has-sante.fr>)

HAS. *Questions-réponses : Quelle place pour les médicaments anti-Alzheimer dans la prise en charge des patients ?* Août 2007. (Consultable sur <http://www.has-sante.fr>)

Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). *Expertise collective sur la maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux.* 2007. (Consultable sur <http://www.inserm.fr>)

### ■ Ministère de la Santé et des Sports :

Un dossier sur la maladie d'Alzheimer est consultable sur le site <http://www.sante-sports.gouv.fr/la-maladie-d-alzheimer.html>.

### ■ Centres locaux d'information et de coordination gérontologique (CLIC) :

La liste est consultable sur le site <http://clic-info.personnes-agees.gouv.fr>.

### ■ Association France Alzheimer :

*Infos Service : 0 811 112 112* (coût d'un appel local)

*Site Internet : <http://www.francealzheimer.org>*

Le site de l'association France Alzheimer propose notamment des fiches expliquant les différentes prestations sociales et les démarches à effectuer pour les obtenir, qu'il est possible de télécharger.

### ■ Fondation Médéric Alzheimer

*Site Internet : <http://www.fondation-mederic-alzheimer.org>*

Un annuaire recensant les différents dispositifs d'accompagnement et de prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et les structures d'aide aux aidants est consultable en ligne.

### ■ Fondation UTB (dédiée aux patients atteints jeunes par la MA) :

*Site Internet : <http://www.fondationutb.fr>*