



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE
RABAT



Année : 2021

Thèse N° : 086

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DU SYNDROME D'ALZHEIMER

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le: / / 2021

PAR :

Madame TAHCINE Sara

Née le 10 Mars 1996 à casablanca

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Maladie d'Alzheimer, Prise en charge médicamenteuse, AMM, Hors AMM, thérapies parallèles

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Soufiane DERRAJI

Professeur de Pharmacologie

Monsieur Ahmed BOURAZZA

Professeur de Neurologie

Monsieur Hassan KISRA

Professeur de Psychiatrie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَقُلْ اَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ
وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ وَسَتُرَدُّونَ اِلَى
عَالَمِ الْغَيْبِ وَالشَّهَادَةِ فَيُنَبِّئُكُمْ
بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

اللَّهُ
صَلَّى
الْعَظِيمِ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003: Professeur Abdelmadjid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen :

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général

Mr. Mohamed KARRA

Enseignant militaire

1. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne - [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – [Doyen de la EMPR](#)
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité](#)

des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- [Dir. du Centre National PV](#)

Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de EMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen](#)

de la FMFA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale - [Directeur du CHUIS](#)
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie –Obstétrique

Enseignant militaire

Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*

Pr. BENTAHILA Abdelali

Pr. BERRADA Mohamed Saleh

Pr. CHERKAoui Lalla Ouafae

Pr. LAKHDAR Amina

Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane

Pr. AMRAoui Mohamed

Pr. BAIDADA Abdelaziz

Pr. BARGACH Samir

Pr. EL MESNAoui Abbes

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila

ANDALOUSSI Ahmed

Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia

Pr. SEFIANI Abdelaziz

Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid

Pr. BOULANOUAR Abdelkrim

Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan

Pr. GAOUZI Ahmed

Pr. OUZEDDOUN Naima

Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Pr. BIROUK Nazha

Pr. FELLAT Nadia

Pr. KADDOURI Nouredine

Pr. KOUTANI Abdellatif

Pr. LAHLOU Mohamed Khalid

Pr. MAHRAoui CHAFIQ

Pr. TOUFIQ Jallal

Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Pr. BOUGTAB Abdesslam

Pr. ER RIHANI Hassan

Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*

Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine

Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer

Pr. ECHARRAB El Mahjoub

Pr. EL FTOUH Mustapha

Dermatologie

Urologie [Inspecteur du SSM](#)

Pédiatrie

Traumatologie - Orthopédie

Ophtalmologie

Gynécologie Obstétrique

Pédiatrie

Réanimation Médicale

Chirurgie Générale

Gynécologie Obstétrique

Gynécologie Obstétrique

Chirurgie Générale

Oto-Rhino-Laryngologie Pr. IBEN ATTYA

Urologie

Ophtalmologie

Génétique

Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie

Ophtalmologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Néphrologie

Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V](#)

Gynécologie-Obstétrique

Neurologie

Cardiologie

Chirurgie Pédiatrique

Urologie

Chirurgie Générale

Pédiatrie

Psychiatrie [Directeur Hôp.Ar-razi Salé](#)

Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la FM Abulcassis](#)

Chirurgie Générale

Oncologie Médicale

Hématologie

Pneumo-phtisiologie

Pédiatrie

Pédiatrie

Pneumo-phtisiologie

Chirurgie Générale

Chirurgie Générale

Pneumo-phtisiologie

Enseignant militaire

Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Rabat

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said

(Cheikh Khalifa)

Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*

Enseignant militaire

Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Cheikh Zaid**
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique **Directeur Hôp. Des Enfants**

Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. International**

Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie

Pr. BAMOU Youssef*
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim*
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir*
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif*
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed

Enseignant militaire

Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire

Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Ibn Sina Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid*
Pr. ICHOU Mohamed*
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain*

Enseignant militaire

Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital**

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie

Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha*
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Enseignant militaire

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSghir Mustapha*
Pr. BENYAHIA Mohammed*
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha*
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI
Mohamed Ali

Enseignant militaire

Anesthésie réanimation
Médecine Interne **Directeur ERSSM**
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI NIZARE
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JAOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERREGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryem
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBABJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBABJ Driss*
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale*

Enseignant militaire

Radiologie
 Neuro-chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologique
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique **Vice-Doyen à la Pharmacie**
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa

Enseignant militaire

Pneumologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R. L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne

Pr. BENTALHA Aziza
 Pr. EL AHMADI Brahim
 Pr. EL HARRECH Youness*
 Pr. EL KACEMI Hanan
 Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
 Pr. FATIHI Jamal*
 Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
 Pr. JROUNDI Imane
 Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
 Pr. TADILI Sidi Jawad
 Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
 Pr. SOULY Karim
 Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
 Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
 Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. ELALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*

Enseignant militaire

Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie
 Radiothérapie
 Radiothérapie
 Médecine Interne
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Oncologie Médicale

Anatomie
 Microbiologie
 Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Radiothérapie
 Gynécologie-Obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie

Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

2. ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Mohammed	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

Enseignant militaire

Dédicaces



Dédicaces



À Allah,

.....

Gloire et louange à Dieu, le tout puissant, le très miséricordieux. Mon créateur et mon refuge, Merci de m'avoir aidée à endurer cette épreuve, de m'avoir donnée la patience et le dévouement grâce auxquels j'ai réussi l'accomplissement de ce travail. J'atteste que si j'essayais, de réaliser un remerciement pour l'un de tes bienfaits, je ne le pourrais que par Ta Grâce, ce qui m'obligerait à Te remercier à nouveau, d'un remerciement perpétuellement renouvelé, élogieux, imminent. C'est ainsi que je dédie cet humble manuscrit.

.....

وَمَا تَشَاءُونَ إِلَّا أَنْ يَشَاءَ اللَّهُ إِنَّ اللَّهَ كَانَ عَلِيمًا حَكِيمًا

سورة الانسان الآية 30

Dédicaces



A mon grand-père, Hajj El Houcine Tahcine

Ba LHAJ, tous les mots ne sauraient exprimer l'estime et le respect que j'éprouve envers Toi.

Je me rappelle des nuits que tu avais passées près de mon lit car l'enfant que j'étais avais peur. Je me rappelle de ta sagesse et de ton hospitalité. Je me rappelle de l'histoire de ta vie, des expériences et des épreuves que tu as endurées. Aujourd'hui tu as tout oublié. Tu nous regardes d'un air absent car tu ne reconnais plus personne.

Même si tu n'es plus la personne que tu as été mais Alhamdulillah, tu es là bien vivant.

Tu es la raison pour laquelle j'ai choisi ce sujet et c'est ainsi que je te le dédie.

﴿ اللَّهُ الَّذِي خَلَقَكُمْ مِنْ ضَعْفٍ ثُمَّ جَعَلَ مِنْ بَعْدِ ضَعْفٍ قُوَّةً ثُمَّ جَعَلَ مِنْ بَعْدِ قُوَّةٍ ضَعْفًا وَشَيْبَةً يَخْلُقُ
مَا يَشَاءُ وَهُوَ الْعَلِيمُ الْقَدِيرُ ﴾

Dédicaces



À mes parents, Mohamed et Fadma Tahcine

Papa, Maman, merci de m'avoir supporté durant toutes ces années, de m'avoir procuré les moyens de réussir. Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être.

Vous êtes la raison de mon parcours, c'est à travers vos encouragements que j'ai opté pour cette noble profession, et c'est à travers vos critiques que je me suis réalisée.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

وَاخْفِضْ لَهُمَا جَنَاحَ الذُّلِّ مِنَ الرَّحْمَةِ وَقُلْ رَبِّ ارْحَمْهُمَا كَمَا رَبَّيَانِي صَغِيرًا

Dédicaces



À mes frères, Abderrahim, Yasser et Haitam

Mes anges, tous les mots du monde ne sauraient exprimer mon amour et mon affection. Vous m'avez toujours soutenu durant mon parcours par vos encouragements et vos Douaa, et vous continuez à le faire.

Veillez trouver dans ce travail, un témoignage de mon amour le plus sincère et de mon attachement le plus profond.

Je vous souhaite une vie propice pleine de bonheur et de réussite.

Liés et solidaires, nous le serons toujours.

Qu'ALLAH vous garde et vous protège.

"Like branches on a tree, we may grow in different directions, yet our roots remain as one."

Dédicaces



À mes cousines, Zahra, Salma et Sara

Mes Habibatis, mes chères sœurs, tous les mots ne sauraient exprimer l'amour et l'affection que j'éprouve à vos égards. Je ne plaisante pas lorsque je dis que j'ai tant de chance de vous avoir dans ma vie et je pense à tout le bien que vous m'apportez et je remercie Allah pour vous.

Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout le bonheur qu'il faut pour vous combler.

Veillez trouver dans ce travail, un témoignage de mon amour le plus sincère.

"Une sœur est un peu de l'enfance qui ne peut jamais être perdue. Une sœur est un cadeau pour le cœur, un ami pour l'esprit, un fil d'or au sens de la vie"

Dédicaces



À mes amies, Zineb, Soukaina, Zoubayda, Meriem...

Mes chères, Parfois, dans la vie, on trouve un ami spécial. Quelqu'un qui change notre vie juste en en faisant partie. Quelqu'un qui nous fait croire qu'il y a vraiment du bon dans le monde.

J'ai trouvé en vous le refuge de mes chagrins et mes secrets. Vous étiez mes piliers au moment de mes chutes, ma joie dans ma tristesse et ma force dans ma faiblesse.

J'espère que cette amitié précieuse ne cessera jamais et que ce lien fort qui nous unit durera pour l'éternité.

Avec toute mon affection et estime, je vous souhaite beaucoup de réussite et de bonheur, autant dans votre vie professionnelle que personnelle.

"Time doesn't take away from friendship, nor does separation."

Dédicaces



*À mes tantes, mes oncles et tous les autres membres de la
famille petits et grands*

*Vous qui ne m'avez jamais oublié dans vos prières, qui avez saisi chaque opportunité pour
m'encourager.*

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon amour et mon respect.

Remerciements



Remerciements



À Notre Président et Maître de thèse

Monsieur le Lieutenant-Colonel Yassir BOUSLIMAN

*Professeur de Toxicologie et chef du département médicament à la Faculté de
Médecine et de Pharmacie de Rabat*

*Chef de la Division Approvisionnement et Ravitaillement Sanitaires Inspection
du Service de Santé E.M.G / FAR*

*Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites aujourd'hui en acceptant de
présider notre jury.*

*Nous avons eu la chance et le privilège de profiter de votre culture scientifique, vos
compétences professionnelles incontestables ainsi que vos qualités humaines qui vous valent
l'admiration et le respect.*

*L'ampleur de vos connaissances et la rigueur de votre enseignement ont toujours
suscité notre admiration.*

*Veillez trouver Monsieur à travers de ce travail le témoignage de notre sincère
respect et haute considération.*

Remerciements



À Notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur le Colonel Soufiane DERRAJI

Professeur de pharmacologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

*Chef du Service de Stérilisation Centrale à l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V*

*Nous vous remercions de l'honneur et la confiance que vous nous avez accordé en
nous donnant ce sujet de thèse.*

*Vous nous avez accompagné tout au long de ce travail et nous avez fait bénéficier de
votre savoir-faire et de votre expérience professionnelle.*

*Nous vous remercions de votre patience, de votre disponibilité, de vos
encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de cette thèse.*

*Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité une grande
admiration et un profond respect.*

*Que vous trouvez à travers ce travail, le témoignage de notre sincère reconnaissance
et notre profond respect.*

Remerciements



À Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur le Colonel Ahmed BOURAZZA

Professeur de Neurologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat

*Médecin Chef du Service de Neurologie à l'Hôpital Militaire d'Instruction
Mohammed V*

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence malgré vos obligations
professionnelles.*

*Cet Honneur nous touche énormément et nous tenons à vous exprimer notre
perpétuelle reconnaissance.*

*Merci de votre serviabilité dont vous nous avez témoigné en acceptant de siéger dans
notre jury de thèse.*

*Veuillez trouver à travers ce travail, le témoignage de notre sincère reconnaissance et
notre profond respect.*

Remerciements



À Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur Hassan KISRA

*Professeur de Psychiatrie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat
Médecin Chef du service de pédopsychiatrie à l'hôpital Ar-Razi Salé, CHU Ibn
Sina*

C'est pour nous un grand honneur de vous avoir dans notre jury pour juger ce travail.

Vous nous avez accueillis avec simplicité, bonté et gentillesse.

*Cet Honneur nous touche énormément et nous tenons à vous exprimer notre
perpétuelle reconnaissance.*

*Veillez trouver à travers ce travail, le témoignage de notre sincère reconnaissance et
notre profond respect.*

Remerciements



À Monsieur Mohamed Abdou RAFAI

*Professeur de Neurologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Casablanca*

Médecin Chef du Département de Neurologie au CHU Ibn ROCHD

*Nous étions touchés par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous nous avez
accueillis.*

*Nous vous remercions de vos efforts indispensables au succès de ce travail, en
assurant en personne et malgré vos obligations, la distribution et le suivi des questionnaires
auprès des médecins de votre service.*

*Nous vous prions d'accepter à travers ce travail le témoignage de notre profonde
reconnaissance et sincère respect.*

Remerciements



À Monsieur Mohamed AGOUB

*Professeur de Psychiatrie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de
Casablanca*

Médecin Chef du Service de Psychiatrie au CHU Ibn ROCHD

*Nous étions touchés par la bienveillance et la sympathie avec laquelle vous nous avez
accueillis.*

*Nous vous remercions de vos efforts indispensables au succès de ce travail, en
acceptant de réaliser cette enquête au sein de votre service.*

*Nous vous prions d'accepter à travers ce travail le témoignage de notre profonde
reconnaissance et sincère respect.*

Remerciements



*Aux médecins Neurologues, Psychiatres et Neuropsychiatres de la ville de
Casablanca participants à l'enquête*

.....

Nous sommes honorés par votre collaboration et votre participation à cette enquête.

*Malgré la situation sanitaire du royaume à cause de la pandémie vous nous avez bien
accueilli au sein de vos cabinets.*

Vos qualités professionnelles et humaines nous servent d'exemple.

*Nous vous prions d'accepter à travers ce travail le témoignage de notre profonde
reconnaissance et sincère respect.*

.....



Liste des Abréviations et Acronymes



AAFP	: American Academy of Family Physicians
AC	:Anticorps
ADNI	: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
AMM	: Autorisation de Mise sur la Marché
APA	: American Psychiatry Association
APCP	: Amyloid Plaque Cores of Protein
APOE	: Apolipoprotéine E
APP	: Amyloid-beta precursor protein
Arg	: Arginine
AVC	: Arrêt Vasculaire Cérébral
AVQ	: Activités de la Vie Quotidienne
BDNF	: Brain-Derived Neurotrophic Factor
CDC	: Centers for Disease Control and prevention
CLU	Clusterine
CR1	: Complement Receptor 1
CVLT	: California Verbal Learning Test
Cys	: Cystéine
DNF	: Dégénérescence Neurofibrillaire
DT2	: Diabète de Type 2
DTA	: Démence de type Alzheimer
DVa	: Dégénérescence Vasculaire
ECR	: Etude Contrôlée Randomisée
EFNS	: European Federation of Neurological Associations
EMA	: European Medicine Agency
eNFT	: extracellular Neurofibrillary Tangles
EO-FAD	: Early-onset familial Alzheimer's disease
FDA	: Food and Drug Administration
FDR	: Facteur de Risque
GCS	: Glasgow Coma Scale
HSPG	: Héparane sulfate protéoglycane
HTS	: Hormono-Thérapie Substitutive
IAChE	: Inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase
iNFT	: intracellular Neurofibrillary Tangles
MA	: Maladie d'Alzheimer
MAPK	: Microtubule Associated Protein Kinase

MAPs	: Microtubule-associated protein
MMSE	: Mini Mental State Examination
MoCA	: Montreal Cognitive Assessment
MSE	: Mental Status Examination
nbM	: Noyau basal de Meynert
NeuN	: Neuronal nuclear antigen
NIA-AA	: National Institute on Aging-Alzheimer's Association
NICE	: National Institute for Health and Care Excellence
NINCDS-ADRDA	National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke - Alzheimer's Disease Related Disorders Association
NMDA	: N-méthyl-D-aspartate
NPI	: Inventaire neuropsychiatrique
NREM	: Non-rapid eye movement
PHF	: Paired Helical Filaments
PICALM	: Phosphatidylinositol Binding Clathrin Assembly Protein
PS	Plaques Séniles
PSEN	: Préséniline
REM	: Rapid eye movement
RI-48	: Rappel indicé à 48 items
rl/ri	: Rappel libre/Rappel indicé à 16 items
SCPD	Symptômes Comportementaux et Psychiques de la Démence
SD	: Syndrome de Down
SNC	Système Nerveux Central
TC	: Traumatisme crânien
TCL	: Trouble Cognitif Léger
TEP	: tomographie par émission de positons



Table

Des illustrations



Liste des figures

Figure 1 : Taux d'incidence de la maladie d'Alzheimer selon l'âge	7
Figure 2 : la chronologie des facteurs de risques de la MA	9
Figure 3 : Rôles potentiels de certains gènes de la maladie d'Alzheimer (MA) dans la pathogenèse de la MA liée à l'A β	13
Figure 4 : Immunohistochimie des tissus atteints de la maladie d'Alzheimer à l'aide d'anticorps dirigés contre les peptides A β	25
Figure 5 : Stades amyloïdes. Progression régionale des dépôts amyloïde telle qu'elle est proposée par Grothe et al selon le modèle en 4 étapes.....	28
Figure 6 : Dégénérescence neurofibrillaire	30
Figure 7 : Modèle spatio-temporel de dégénérescence neurofibrillaire.....	31
Figure 8 : Schéma illustrant le traitement de l'APP, la formation des oligomères et leurs positions dans les mécanismes de la perte synaptique.	34
Figure 9 : Cycle du glutamate.	37
Figure 10 : Vue coronale de l'atrophie cérébrale dans la MA.	40
Figure 11 : Mécanismes pathologiques de la MA.....	42
Figure 12 : Approches thérapeutiques de la MA.....	62
Figure 13 : Spécialités des médecins enquêtés.....	96
Figure 14 : Durée d'exercice des médecins enquêtés	97
Figure 15 : les anticholinestérasiques prescrits dans le traitement de la MA par les médecins enquêtés.....	97
Figure 16 : Mode de prescription des médicaments ayant l'AMM pour traiter la MA par les médecins enquêtés.....	98
Figure 17 : Les psychotropes prescrits par les médecins enquêtés en association au traitement conventionnel	99
Figure 18 : Liste exhaustive des psychotropes prescrits par les médecins enquêtés en association au traitement conventionnel	100
Figure 19 : Vitamines et extraits naturels prescrits par les médecins enquêtés en association au traitement conventionnel.....	101

Figure 20 : Thérapies non médicamenteuses recommandées par les médecins enquêtés dans la prise en charge de la MA..... 102

Table des Tableaux

Tableau 1 : Les principales affections causant les démences.....	5
Tableau 2 : Le taux de prévalence de la démence en 2001, selon les régions de l’OMS	6
Tableau 3 : les 15 principales causes de décès aux Etats-Unis pour l’année 2014.....	8
Tableau 4 : Classification des traumatismes crâniens selon l'échelle de GCS	19
Tableau 5 : Composition moléculaire des plaques séniles dans la MA	26
Tableau 6 : Symptômes psycho-comportementaux de la MA et leur prévalence.....	46
Tableau 7 : Tests de dépistage neurocognitifs les plus utilisés en routine.....	53
Tableau 8 : Tests neuropsychologiques spécifiques pour évaluer les différents domaines cognitifs.....	54
Tableau 9 : Caractéristiques générales des IAChE	64
Tableau 10 : Contre-indications et Interactions médicamenteuses des IAChE	65
Tableau 11 : Dosage, titration posologique et mode d’administrations des IAChE	67
Tableau 12 : Caractéristiques générales de la mémantine.....	72
Tableau 13 : Contre-indications et interactions médicamenteuses de la mémantine	73
Tableau 14 : Dosage, titrations posologique et mode d’administrations de la mémantine	74



Sommaire



I. INTRODUCTION	1
Partie théorique	3
I. GENERALITÉS : Maladie d'Alzheimer	4
1. Définition	4
2. Epidémiologie	5
2.1. Prévalence	6
2.2. Incidence	6
2.3. Mortalité	7
3. Facteurs de risque	8
3.1. Facteurs de risque non modifiables	9
3.1.1. L'âge	9
3.1.2. Le sexe	10
3.1.3. Génétique	12
3.1.3.1 Génétique de la maladie d'Alzheimer précoce	12
3.1.3.2 Génétique de la maladie d'Alzheimer à début tardif	14
3.1.4. Syndrome de Down	15
3.2. Facteurs de risque modifiables	15
3.2.1. Liés au mode de vie	15
3.2.1.1 Niveau d'éducation	15
3.2.1.2 Troubles du sommeil	16
3.2.1.3 Régime alimentaire	17
3.2.1.4 Tabagisme	18
3.2.1.5 Alcoolisme	18
3.2.2. Liés aux maladies traitables	19
3.2.2.1 Traumatisme crânien	19
3.2.2.2 Maladies vasculaires	20
3.2.2.3 Diabète de type 2	22
3.2.2.4 Dépression	23
II. Physiopathologie	24
1. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer	24
1.1. Lésions positives	24
1.1.1. Plaques amyloïde	24

1.1.2. Dégénérescence neurofibrillaire	29
1.2. Lésions négatives	32
1.2.1. Perte neuronale	32
1.2.2. Perte synaptique.....	32
2. Neurochimie de la maladie d’Alzheimer	34
2.1. Altération du système cholinergique.....	35
2.2. Altération du système glutamatergique.....	35
2.3. Altération des autres systèmes de neurotransmission	39
3. L’atrophie cérébrale	39
4. Mécanismes pathologiques de la maladie d’Alzheimer.....	40
III. Clinique.....	43
1. Symptômes de la maladie d’Alzheimer	43
1.1. Les troubles cognitifs	43
1.1.1. Troubles de la mémoire	43
1.1.2. Aphasie	44
1.1.3. Apraxie	45
1.1.4. Agnosie	45
1.1.5. Troubles du raisonnement et du jugement.....	45
1.2. Les troubles psycho-comportementaux.....	46
2. L’évolution de la maladie d’Alzheimer	47
IV. Diagnostic.....	48
1. Critères et démarches diagnostic	48
1.1. Critères de diagnostic	48
1.2. Démarche diagnostic	49
2. Evaluation médicale.....	49
2.1. Entretien médical.....	50
2.2. Examen physique et neurologique	51
2.3. Evaluation de la fonction cognitive.....	52
2.4. Evaluation fonctionnelle	54
2.5. Evaluation psycho-comportementale	55
2.6. Examens complémentaires	56
2.6.1. Examens biologiques	56

2.6.2. Neuroimagerie morphologique	57
2.7. Examens paracliniques spécifiques	58
2.7.1. Neuroimagerie fonctionnelle	58
2.7.2. Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer	59
2.7.2.1 TEP Amyloïde	59
2.7.3. Analyse du LCR	59
V. Traitement	61
1. Médicaments approuvés pour le traitement symptomatique de la MA	62
1.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	63
1.1.1. Caractéristiques pharmacologiques des IAChE	63
1.1.2. Mises en garde et précautions d'emploi	68
1.1.3. Efficacité, sécurité et tolérance.....	69
1.2. Inhibiteurs des récepteurs NMDA du Glutamate (Mémantine)	71
1.2.1. Efficacité.....	71
1.2.2. Caractéristiques pharmacologiques	71
1.2.3. Mises en garde et précautions d'emploi	74
1.2.4. Sécurité et tolérance.....	74
1.3. Compliance, observance et adhésion	75
2. Médicaments prescrits hors autorisation de mise sur le marché.....	76
2.1. Traitement des symptômes psycho-comportementaux de la démence	77
2.1.1. Antipsychotiques	78
2.1.2. Antidépresseurs	79
2.1.3. Benzodiazépines	80
2.1.4. Anticonvulsivants et Thymorégulateurs	81
2.1.5. Hypnotiques.....	81
2.1.6. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et Mémantine	82
2.1.7. Extrait de Ginkgo Biloba	82
2.2. Autres médicaments et suppléments	82
2.2.1. Vitamine E.....	83
2.2.2. Vitamines B : Acide folique, B6, B12.....	83
2.2.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Statines et Antihypertenseurs	84
2.2.4. Ginkgo biloba	85

3. Approches non médicamenteuses	85
3.1. Techniques holistiques	86
3.1.1. Stimulation cognitive.....	86
3.1.2. Orientation à la réalité	87
3.1.3. La réminiscence.....	87
3.1.4. La thérapie de validation	88
3.2. Stimulation sensorielle et multi-sensorielle	88
3.2.1. Art-thérapie.....	89
3.2.2. Musicothérapie	89
3.2.3. Luminothérapie.....	90
3.3. Autres interventions	90
VI. Conclusion.....	91
PARTIE PRATIQUE.....	92
I. INTRODUCTION.....	93
1. OBJECTIF DU TRAVAIL	93
II. MATERIELS ET METHODES.....	94
1. Questionnaire	94
2. Population de l'étude	94
3. Diffusion du questionnaire.....	95
4. Recueil des données	95
5. Analyse des données	95
III. RESULTATS.....	96
1. Informations sur le prescripteur (questions 1 à 3)	96
2. Prise en charge médicamenteuse	97
2.1. Médicaments prescrits dans le cadre d'une Autorisation de mise sur le marché (question 4 à 6).....	97
2.2. Médicaments associés prescrits Hors Autorisation de Mise sur le Marché	98
2.2.1. Psychotropes (questions 7 et 8)	98
2.2.2. Vitamines et extraits naturels (question 9)	100
3. Prise en charge non médicamenteuse (questions 10 à 11).....	101
4. Amélioration de la qualité de vie (question 12).....	102

IV. DISCUSSION	103
1. Médicaments prescrits dans le cadre d'une Autorisation de Mise sur le Marché.....	103
1.1. Anticholinestérasiques	103
1.2. Mémantine.....	105
1.3. Mode de prescription.....	105
2. Médicaments associés prescrits Hors Autorisation de Mise sur le Marché.....	106
2.1. Psychotropes.....	106
2.2. Vitamines et extraits naturels	108
3. Prise en charge non médicamenteuse	109
4. Amélioration de la qualité de vie	109
5. Limites et forces de l'étude.....	110
V. CONCLUSION	111
ANNEXE : Questionnaire	112
Résumés.....	117
Références Bibliographiques.....	121

I. INTRODUCTION

La neurodégénérescence couvre un large spectre de troubles neurologiques. Ces troubles peuvent se manifester par des symptômes différents, notamment des troubles cognitifs, des difficultés de communication et un dysfonctionnement moteur etc.

Ces maladies se caractérisent par une perte des neurones au niveau du cerveau ou de la moelle épinière. Les zones particulières où se produit cette perte, dictent les caractéristiques cliniques d'une maladie neurodégénérative donnée.

La maladie d'Alzheimer (MA) est la plus courante des affections cérébrales neurodégénératives, elle résulte d'une perte neuronale, qui affecte le cortex cérébral et certains noyaux sous-corticaux, suite à l'accumulation de deux protéines anormales. Ces atteintes seront responsables par la suite de troubles cognitifs et comportementaux qui vont avoir une répercussion sur l'autonomie du malade.

On a commencé ces dernières années à reconnaître des victimes de cette maladie dans notre communauté ou bien même au sein de nos familles. Une fois diagnostiqués, les patients atteints de la MA apprennent qu'il n'existe pas un traitement qui modifie le cours de la maladie et qu'ils sont destinés à perdre leurs qualités les plus humaines : mémoire, raisonnement, abstraction, langage et stabilité émotionnelle altérant de cette manière leur vie intellectuelle et émotionnelle. Et comme si cela ne suffisait pas, cette maladie vient détruire les avantages de la retraite que les individus ont anticipés tout au long de leur vie active.

La prise en charge de cette affection est très lourde, elle dépasse celle des maladies cardiovasculaires et du cancer. D'ici 2050, le nombre de personnes âgées atteints de démence de type Alzheimer aux Etats-Unis est prévu pour atteindre 13,8 Millions, et le coût estimé de la prise en charge annuelle de chaque patient serait de 15 Millions de Dollars, à défaut d'un traitement qui va ralentir ou arrêter l'évolution de la maladie.

Les traitements actuels permettent uniquement de soulager les symptômes de la maladie, un traitement de fond qui retarde l'apparition ou ralentit la progression de la MA, est en cours d'essais cliniques. Malgré le gain financier potentiel en cas de découverte et de commercialisation d'une molécule à visée curative, de nombreux laboratoires abandonnent

cette indication à la suite de nombreux échecs thérapeutiques qui ne permettent pas le retour sur investissement.

Les médicaments ayant une Autorisation de Mise sur la Marché (AMM) pour le traitement symptomatique de cette maladie, se comptent sur les doigts d'une main, ce qui met le prescripteur dans l'obligation de prescrire hors AMM des médicaments pour traiter d'autres symptômes de cette maladie notamment, les symptômes comportementaux et psychiques.

Le but de cette thèse est de répertorier les médicaments prescrits aux patients atteints de la maladie d'Alzheimer, qu'ils soient approuvés ou prescrits hors autorisation de mise sur le marché, et de donner un aperçu sur les thérapies parallèles qui accompagnent la thérapie médicamenteuse.



Partie théorique



I. GENERALITÉS : Maladie d'Alzheimer

1. Définition

La MA est une affection neurodégénérative progressive et mortelle qui se manifeste par des troubles importants de la mémoire et une détérioration des fonctions cognitives qui ont un retentissement fonctionnel et social [2, 3]. En raison de son apparition subtile, la MA peut évoluer pendant de nombreuses années, avant d'être diagnostiquée.[4]

Cette pathologie est marquée par la présence de plaques amyloïdes et d'une dégénérescence neurofibrillaire, qui au fil du temps, produisent une atrophie cérébrale importante[3].

La MA est devenue un véritable problème de santé publique du fait qu'elle soit la forme la plus courante des démences, constituant environ 60-80% de tous les cas de démence et.[4, 5]

La démence est classée comme un trouble neurocognitif majeur parce qu'elle interfère à la fois avec la fonction cognitive et la performance des activités de la vie quotidienne. La fonction cognitive fait référence à la mémoire, au discours, au langage, au jugement, au raisonnement à la planification et à d'autres capacités de réflexion.[6]

Cet affaiblissement progressif de l'ensemble des fonctions intellectuelles, est dû à une lésion des cellules nerveuses cérébrales qui peut être curable ou irréversible. Ce qui mène à distinguer entre deux catégories :

- **Les démences régressives (curables)** : sont la cause d'une autre maladie bien définie et pouvant répondre à un TTT étiologique.
- **Les démences irréversibles (dégénératives)** : de cause inconnue ou peu précise, on trouve celles définies par :
 - Leur cause : vasculaire, dégénérative, etc
 - Le siège des lésions : corticales et sous-corticales.

Cette dichotomie est utile, mais reste une simplification de causalité, car les patients atteints de démence peuvent avoir et ont souvent de multiples maladies qui ne sont pas obligatoirement neurodégénératives (maladies cérébrovasculaires) expliquant la déficience.[7]

Tableau 1 : Les principales affections causant les démences.[7-10]

Démences irréversibles	Démences réversibles
Maladie d'Alzheimer	De cause métabolique: Hypothyroïdie, Sd. Cushing, Urémie chronique
Démence à corps de lewy, Maladie de Parkinson	De cause auto-immune: Encéphalite limbique, Encéphalopathie de Hashimoto
Aphasie primaire progressive	De cause psychique: Dépression, Anxiété
Démences Frontotemporales	De cause infectieuse: Syphilis, VIH
Paralysie supranucléaire progressive	Par carence vitaminique: Vit B12, Acide folique, Thiamine, Niacine
Dégénérescence corticobasale	De cause toxique: Arsenic, Organophosphorés, Pesticides
Hydrocéphalie à pression normale	De cause néoplasique ou para-néoplasiques: Encéphalite à AC anti-récepteurs NMDA, Tumeurs cérébrales.
Maladie de Creutzfeldt-Jacob	Maladie de Lyme
Encéphalopathie traumatique	Effet secondaire médicamenteux: Iatrogénie, surconsommation
Démences vasculaires: Angiopathie amyloïde cérébrale, Démence par infarctus multiple, CADASIL	Vascularites: Maladie de Behcet, Lupus érythémateux systémique (SLE)

2. Epidémiologie

Le programme des Nations-Unies sur le vieillissement avec le CDC des États-Unis ont ensemble prévu, que le nombre des personnes âgées (65 ans et plus) dans le monde passerait de 420 millions en 2000 à presque un milliard en 2030[11]. Alors que la taille et la proportion de cette population continuent à augmenter, le nombre des personnes atteints de MA et de démences va croître puisque l'âge est un facteur de risque principal.

Le nombre de personnes ayant la MA, estimé à environ 27 millions en 2006, va quadrupler d'ici 2050, si aucune intervention visant à diminuer l'incidence n'est mise en œuvre.

Ceci va poser un énorme défi aux systèmes de soin et de santé publique dans tous les pays du monde.[12]

2.1. Prévalence

La maladie d'Alzheimer est de loin la forme de démence la plus courante, étant la cause d'environ 75% des cas de démence.[2]

Tableau 2 : Le taux de prévalence de la démence en 2001, selon les régions de l'OMS [13]

	Amérique du nord	Europe de l'ouest	Amérique latine	Chine	Europe de l'est	MENA Région	Afrique
% Prévalence de démence à l'age $\geq$ 65ans	6,4	5,4	4,9	4	3,9	3,6	1,6

Le Taux de prévalence de la MA, normalisé selon l'âge, chez les personnes ayant plus de 65 ans, est estimé à 4,4% dans les pays de l'Amérique du nord. Aux Etats-Unis l'étude d'un échantillon national représentatif de personnes âgées de plus de 70ans a révélé un taux de prévalence de 9,7%.[11]

2.2. Incidence

Il est compliqué d'établir des taux d'incidence précis, ceci est dû en grande partie à la variabilité des méthodologies de définition de cas. Il est aussi difficile de déterminer l'âge au début de la MA, de même définir une population exempte de maladie. En dépit de ces contraintes, des études illustrent une augmentation constante des taux d'incidence avec l'âge, notamment le double tous les 5ans pour les personnes entre 65-85ans.[14]

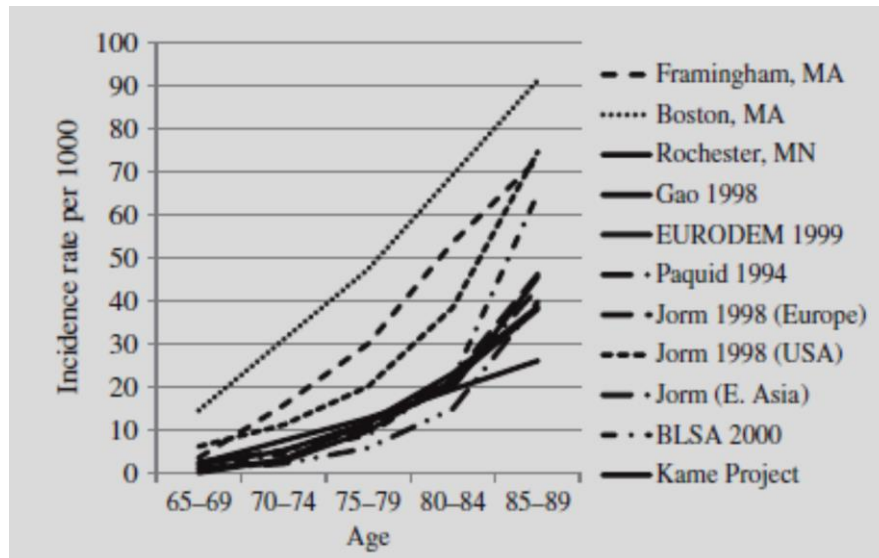


Figure 1 : Taux d'incidence de la maladie d'Alzheimer selon l'âge [15]

2.3. Mortalité

La démence et la MA causent indirectement de nombreux décès. Par exemple, la mort peut résulter d'une pneumonie par aspiration chez les patients atteints de MA à un stade avancé ou par des ulcères de décubitus chez les patients alités. De ce fait, on ignore dans quelle mesure la MA contribue à ces décès.

La MA est officiellement classée comme la sixième cause de décès aux Etats-Unis et la deuxième en Australie.[5, 16, 17]

En moyenne, un patient atteint de la MA vit environ 10 ans entre le diagnostic et le décès, avec une fourchette qui varie entre 4 et 12 ans.[2]

Dans les pays en développement, la plupart des efforts de santé publique sont concentrés sur les maladies infectieuses, la MA est encore vue comme un aspect normal du vieillissement. Bien que les maladies mentales constituent une priorité de santé publique, la MA n'est pas encore considérée comme une affection qui contribue à ces troubles ce qui fait d'elle une maladie largement négligée.

Tableau 3 : les 15 principales causes de décès aux Etats-Unis pour l'année 2014[16]

Classement	Causes de décès	Classement	Causes de décès
1	Maladies cardiovasculaires	9	Néphrites, Syndrome néphrotique Néphrose
2	Néoplasmes malins	10	Suicide
3	Maladies chroniques des voies respiratoires inférieures	11	Septicémie
4	Accidents	12	Hépatite chronique, Cirrhose hépatique
5	Maladies vasculaires cérébrales	13	HTA
6	Maladie d'Alzheimer	14	Maladie de Parkinson
7	Diabète	15	Pneumonites
8	Pneumonies et influenza		

3. Facteurs de risque

La MA est une affection multifactorielle dans laquelle plusieurs facteurs de risques interagissent pour changer la trajectoire normale du vieillissement. Parmi ces des facteurs ceux qui peuvent être modifiés et d'autres qui sont impossible à contrôler.

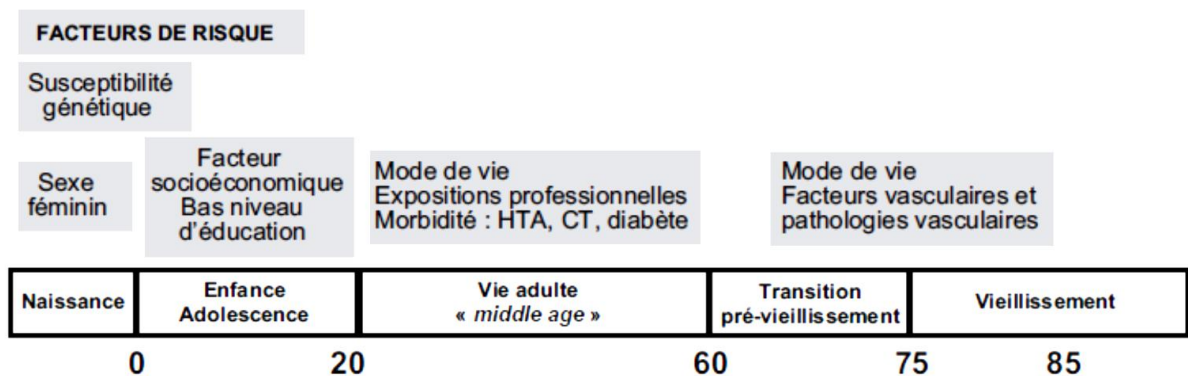


Figure 2 : la chronologie des facteurs de risques de la MA [1]

3.1. Facteurs de risque non modifiables

3.1.1. L'âge

L'âge est l'un des facteurs de risque les plus importants du déclin cognitif et de la MA.[18]

La MA est une maladie liée à l'âge, mais non déterminée par l'âge. Elle est tout simplement plus fréquente dans le vieillissement, tout comme l'hypertension, le diabète de type 2 et le cancer.[2]

L'association entre la MA et le vieillissement a été largement acceptée par les premiers chercheurs et elle est toujours valable aujourd'hui. Cette affirmation se base sur la similitude des changements pathologiques identifiés dans la MA, en dehors de leurs gravité, à ceux observés dans le vieillissement normal.[19]

Bien que des autopsies réalisées chez des sujets âgés avec une fonction cognitive normale, ont montré la présence de plaques séniles et de dégénérescence neurofibrillaire, leur densité était nettement faible par rapport aux individus diagnostiqués de MA.[20, 21]

Ces éléments de preuve soutiennent le fait que la MA est une affection qui ne fait pas partie du processus normal du vieillissement.

3.1.2. Le sexe

Des différences anatomiques et fonctionnelles dans les cerveaux des hommes et des femmes ont été mises en évidence. Ces différences peuvent être liées non seulement à la fonction reproductive, mais aussi à des prévalences et à des schémas différents de troubles neurologiques et neuropsychiatriques entre les deux sexes ; les hommes et les femmes ont en effet une tendance à développer des maladies différentes et présentent souvent des évolutions différentes d'un même état pathologique.[22]

Ainsi Le sexe interagit avec l'âge tout au long du développement pour modifier le risque de démence.[23]

Des différences liées au sexe ont été constatées dans la prévalence, la manifestation clinique, l'évolution et le pronostic de la MA.[24]

Les données de l'étude Framingham[25], qui a recruté un total de 2 611 participants cognitivement intacts (1 550 femmes et 1 061 hommes) suivis pendant 20 ans, indiquent que pour un homme de 65 ans, le risque résiduel de MA au cours de la vie était de 6,3 % (intervalle de confiance [IC] de 95 %, 3,9 à 8,7) et que le risque résiduel à vie de développer une quelconque maladie démentielle était de 10,9 % (IC à 95 %, 8,0 à 13,8) ; les risques correspondants pour une femme de 65 ans étaient de 12 % (IC à 95 %, 9,2 à 14,8) et 19 % (IC à 95 %, 17,2 à 22,5), soit près du double de ceux des hommes.

Plusieurs études épidémiologiques montrent que la neurodégénérescence et les symptômes cliniques apparaissent plus rapidement chez les femmes dès qu'un diagnostic est suspecté. Les chercheurs ont estimé que cela est dû à l'allongement de l'espérance de vie des femmes ou à un biais de détection socioculturel[26]. Cependant il y a une bonne preuve qui dit qu'une progression plus rapide est due à la vulnérabilité neurobiologique des femmes post-ménopausées.[23]

Bien que la progression de la maladie puisse être plus rapide chez les femmes âgées, ces dernières sont souvent diagnostiquées plus tôt que les hommes au cours de la maladie, ce qui pourrait confondre la détermination de la longévité post-diagnostic.

Comme les femmes sont plus exposées que les hommes à la maladie d'Alzheimer, les facteurs qui ont été suggérés pour expliquer ce phénomène comprennent les différences hormonales entre les hommes et les femmes, les différentes expositions environnementales tout au long de la vie, et les différences d'années d'éducation.

La perte des effets protecteurs des œstrogènes chez les femmes après la ménopause, démontrée *in vitro* et *in vivo*[27, 28], a été suggérée comme une des causes. Cependant, des études rapportant les effets de l'hormonothérapie substitutive (HTS) sur la cognition (à la fois comme prévention et comme traitement de la MA) ont produit des résultats controversés et ont même suggéré un risque accru de démence chez les femmes utilisant l'HTS [22]. De plus, une atrophie cérébrale plus importante a été détectée chez les femmes ayant suivi une HTS, en particulier chez celles qui présentaient des déficits cognitifs avant de commencer un traitement hormonal.[29]

Le génotype APOE-ε4 pourrait également avoir un effet plus néfaste chez les femmes. L'étude CREDOS, menée auprès de 301 personnes souffrant de TCL au moment de l'admission à l'étude, a confirmé que le statut APOE ε4 est prédicteur du passage du TCL à la MA chez les hommes et les femmes. Toutefois, le statut APOE ε4 a affecté la rapidité avec laquelle les femmes ont fait la transition[23].

Les cohortes de population qui ont été étudiées jusqu'à présent ont grandi à une époque où les femmes avaient moins d'accès à l'éducation. Les femmes ont un volume cérébral plus faible, en accord avec leur stature généralement plus petite.

Un faible niveau d'éducation, une circonférence crânienne plus petite et une stature plus courte sont des facteurs de risque pour l'expression clinique de la MA.[15]

La connaissance de ces différences sexuelles dans les facteurs de risque en matière de prévention, de traitement et de pronostic souligne l'importance de l'inclusion du sexe comme une variable biologique dans toutes les études sur le vieillissement cognitif normal, le TCL et la démence.

3.1.3. Génétique

Après l'âge avancé, les antécédents familiaux constituent le deuxième facteur de risque de la maladie d'Alzheimer (MA). La MA est classiquement considérée comme une maladie génétiquement dichotomique, même si en réalité les différences sont loin d'être aussi marquées.

Elle se présente sous deux formes : les cas familiaux à apparition précoce, généralement caractérisés par une transmission mendélienne (EO-FAD), et les cas à apparition tardive (≥ 60 ans), sans un mode de transmission cohérent.[30]

La MA dite "sporadique" est fortement influencée par des variantes génétiques combinées à des facteurs environnementaux, celle d'apparition précoce est le plus souvent causée par de rares mutations totalement pénétrantes dans trois gènes différents.[31]

La plupart des gènes augmentant le risque de la MA affectent la production et la clairance de A β , ce qui souligne l'importance de cette voie dans la pathogenèse de la MA.[32]

3.1.3.1 Génétique de la maladie d'Alzheimer précoce

La première mutation trouvée, était dans le gène de l'APP situé sur le chromosome 21, montrant que l'amyloïde accumulé dans les plaques neuritiques est un précurseur protéique de grand poids moléculaire, nommé APP [33]. Toutefois les mutations sur ce gène ne représentaient qu'une infime partie des cas de MA à apparition précoce[34], de ce fait la course a été lancée pour séquencer d'autres gènes qui pourraient conduire à cette forme de la maladie.

Plusieurs mutations ont été trouvées dans un gène situé sur le chromosome 14, qui provoque également la forme familiale de MA à apparition précoce dont la transmission se fait sur un mode autosomique dominant. La protéine codée par ce gène est appelé Préséniline 1(PSEN1)[35]. Les mutations de ce gène représentent environ la moitié des cas de MA précoce dans les familles, ce qui fait d'elle la mutation la plus importante pour la MA à début précoce. Les personnes présentant des mutations dans le gène PSEN1 développent la MA à un âge précoce, entre 29 et 62 ans, avec une moyenne d'âge d'environ 44 ans[34].

Le dernier gène menant à la MA précoce est un homologue de la PSEN1, nommé PSEN2. Il s'agit d'une cause très rare de la MA familiale, due à la mutation N141I, qui est présente chez un groupe restreint de familles allemandes de Russie, les Allemands de la Volga[36]. L'âge

[illegible]

L'augmentation relative de A β 42 favorise l'agrégation du peptide en oligomères et finalement en fibrilles amyloïdes, et déposition de ces dernières sous forme de plaques .[32, 38]

Les gènes de l'APP et des PSEN1/2 représentent ensemble moins de 5 % de tous les cas de MA [19]. L'utilité de ces gènes réside principalement dans le dépistage génétique de la forme précoce de cette maladie et dans les informations qu'ils nous donnent sur la pathogenèse de la MA.

3.1.3.2 Génétique de la maladie d'Alzheimer à début tardif

Jusqu'à présent, la seule variante génétique, considérée comme un facteur de risque établi, est l'allèle ϵ 4 du gène de l'apolipoprotéine E, situé sur le chromosome 19q13. Les trois principaux allèles de l'APOE correspondent à des combinaisons d'acides aminés au niveau des résidus 112 et 158 (ϵ 2 :Cys112/Cys158 ; ϵ 3 :Cys112/Arg158 ; ϵ 4 : Arg112/Arg158). [39]

L'allèle ϵ 4 de l'APOE augmente le risque de la MA d'environ quatre fois lorsqu'il est transmis héréditairement en un seul exemplaire et dix fois lorsque deux copies de l'allèle sont transmises[40, 41]. Cet allèle n'est ni nécessaire ni suffisant pour provoquer la MA. Au contraire, il fonctionne comme un facteur de risque génétique de la MA qui diminue l'âge d'apparition de la maladie de manière proportionnelle à la dose.

Sur le plan fonctionnel l'APOE a un rôle dans le métabolisme et le transport des lipides. Toutefois dans la MA, elle interagit dans la clairance de A β [31]. L'altération de l'expression de cette protéine va favoriser l'accumulation du peptide Amyloïde dans le cerveau par défaut de clairance.

L'émergence des études d'association pangénomique, a permis l'identification de nouveaux variants associés au risque de MA tardive. Sur la base des études cas-témoins, des imputations génétiques et des méta-analyses, on nomme notamment le gène CLU, CR1, PICALM, B1N1.[39]

En conclusion, il existe de nombreuses preuves sur le fait que les gènes jouent un rôle majeur dans la MA et que la plupart des risques de cette affection peuvent être attribués à des polymorphismes génétiques communs. Cependant à ce jour l'APOE reste le gène majeur responsable de la moitié des cas de MA.

3.1.4. Syndrome de Down

Une carence en estrogènes et des niveaux élevés du peptide A β 42 sont associés à une apparition plus précoce de la MA chez les sujets atteints de SD.

Les femmes d'âge moyen atteintes de SD présentent une apparition plus précoce et une forme plus grave de la maladie d'Alzheimer. Celles ayant une ménopause précoce (46 ans ou moins) expriment un risque accru d'apparition précoce de la MA par rapport aux femmes ménopausées après 46 ans[42].

Le SD résulte de la présence de trois copies d'un segment critique du chromosome 21, le même chromosome contenant le gène de l'APP[2]. Il a été démontré que la triplication du locus génétique de l'APP entraîne une production accrue d'A β tout au long de la vie des patients atteints de trisomie 21. Ainsi, la production accrue de cette protéine accélère la neuropathologie de la MA.[34]

3.2. Facteurs de risque modifiables

3.2.1. Liés au mode de vie

3.2.1.1 Niveau d'éducation

La première grande étude épidémiologique à considérer l'éducation comme un facteur de risque de la démence et de la MA, est une enquête de prévalence menée à Shanghai, en Chine[43]. Dans cette étude les sujets qui n'ont eu aucune éducation, avaient une prévalence de démence significativement élevée, par rapport à ceux qui, ont eu une éducation formelle.

Il existe une forte association entre le niveau d'éducation et la performance dans les tests neuropsychologiques. Les sujets ayant un bas niveau d'éducation sont ceux qui ont de moins bons résultats dans les tests et qui sont plus facilement repérés et diagnostiqués dans les études, par contre ceux qui ont un niveau d'éducation élevé, semblent avoir de bons scores dans certains tests notamment ceux qui explorent les capacités exécutives [44]. Ces résultats sont en accord avec l'hypothèse de la réserve cognitive qui suggère que les personnes très instruites sont moins susceptibles de manifester des symptômes cliniques de démence que les personnes moins instruites.[45]

Les études épidémiologiques communautaires identifient généralement les cas potentiels de MA par l'intermédiaire d'une procédure de screening pour éviter tout biais de diagnostic, car les résultats de certains tests comme le MSE sont fortement corrélés au niveau d'éducation. Les patients très instruits peuvent obtenir des résultats suffisamment élevés dans ce test, s'échappant ainsi à la détection en tant que cas potentiels.[46]

Le biais de sélection peut lui aussi influencer la corrélation entre le niveau d'éducation et la MA, si la sélection des sujets dans les études cas-témoins est liée de manière différenciée à l'éducation, ou lorsque les sujets portés volontaires soit disant les témoins, soient plus instruits que ceux qui appartiennent à la catégorie cas[47].

Dans l'ensemble, l'éducation est considérée comme un facteur important dans l'évaluation du risque de maladie d'Alzheimer d'un patient.[2]

3.2.1.2 Troubles du sommeil

Le cycle veille-sommeil fait référence à un rythme quotidien de 24 heures, consistant généralement en 16 heures d'éveil et 8 heures de sommeil. Ce cycle, contrôlé par le rythme circadien du corps et l'homéostasie du sommeil, est important pour de nombreuses fonctions, et nécessaire pour maintenir un équilibre métabolique –calorique, un équilibre thermique et un bon fonctionnement immunitaire.

Un cycle de sommeil se compose de trois stades (N1, N2 et N3) du sommeil à ondes lentes (NREM), suivi du sommeil paradoxal (REM). Avec le vieillissement, la structure du sommeil est modifiée par une réduction de la durée du sommeil, notamment celle du sommeil paradoxal qui va occuper que 25% du sommeil total.[48]

En fait, les troubles du sommeil ont été liés à un risque accru de développer des déficiences cognitives, y compris le TCL et la démence[49]

Les perturbations du cycle veille-sommeil, comme l'augmentation du sommeil diurne, la réduction du sommeil nocturne et la fragmentation du sommeil, sont une caractéristique commune des patients atteints de la MA.[50]

La concentration interstitielle d'A β est plus élevée chez les humains éveillés que chez ceux qui dorment, ce qui indique que l'éveil est associé à une production accrue d'A β [51].

D'autre part, le dépôt d'A β semble détériorer l'efficacité du sommeil (temps passé au lit pendant le sommeil), surtout au stade préclinique de la MA[52].

Une augmentation de la quantité de lumière tout au long du cycle veille-sommeil entraîne une augmentation de tau insoluble et des troubles de la mémoire car l'apport continu de lumière affecte la production de l'hormone mélatonine qui a une fonction très importante dans la régulation de ce cycle.[53]

A β est présent dans le liquide interstitiel du cerveau et est considéré comme un "déchet" métabolique. Les mécanismes par lesquels A β est éliminé du cerveau ne sont pas complètement élucidés, bien qu'il soit prouvé que le sommeil joue un rôle important dans sa clairance. En fait, une seule nuit de privation aiguë de sommeil augmente les niveaux d'A β dans le cerveau, indépendamment du génotype ApoE, ce qui indique l'effet direct du sommeil dans la pathologie de la MA.[54]

Ainsi, les perturbations du cycle veille-sommeil pourraient être considérées comme un facteur de risque de la MA et une gestion précoce des perturbations de ce cycle pourrait prévenir ou ralentir la pathologie et l'apparition ultérieure de la MA.

3.2.1.3 Régime alimentaire

Un régime alimentaire riche en graisses est un régime dans lequel la majorité des calories ingérées proviennent d'une source de graisse plutôt que de glucides ou de protéines. Il augmente le risque de développer une obésité, qui d'avantage multiplie les chances d'avoir le diabète et, par conséquent, le développement de déficits cognitifs dont la MA.[48]

Des souris transgéniques mises sous ce type de régime alimentaire pendant quatre mois, ont développé des troubles de mémoire importants par rapport à des souris atteints de la MA sous un régime alimentaire normal.[55]

Les niveaux d'A β et de tau ne sont pas influencés par ce type de régime, ce qui prouve que les troubles cognitifs générés par ce régime ne résultent pas d'une altération de la voie amyloïde[55]. Par contre, il accélère le déclin cognitif lié à l'âge en diminuant les niveaux du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), en induisant un stress oxydatif et en générant une perte de la plasticité synaptique.

L'insulinorésistance, l'altération du métabolisme du glucose et le DT2 sont des facteurs de risque bien connus de la MA. Ces conditions peuvent se développer suite à un régime alimentaire riche en sucres, en hydrates de carbone et en charges glycémiques. Ce type de régime est en corrélation avec l'augmentation de l'accumulation de A β avant la survenue de la MA.[56]

3.2.1.4 Tabagisme

Le tabagisme entraîne un déclin cognitif qui se manifeste par une diminution rapide de la mémoire verbale, et un ralentissement dans la vitesse de recherche visuelle[57]. Il est aussi connu pour avoir une relation étroite, avec les maladies cardiovasculaires qui à leurs tour, sont mentionnées comme des facteurs de risque de la MA[58, 59]. Ce qui souligne l'importance délétère du tabagisme dans le développement des démences.

La nicotine exacerbe la phosphorylation de tau chez les animaux de laboratoire. De plus, l'exposition à la fumée de cigarette aggrave la pathologie de type Alzheimer en augmentant le dépôt amyloïde, en induisant une hyperphosphorylation de tau et en accroissant la réponse inflammatoire de manière dépendante de la concentration de la fumée.[60]

Le mécanisme par lequel le tabagisme proprement dit peut entraîner un risque accru de développer la MA est incertain, et des études supplémentaires doivent être menées sur les mécanismes potentiels responsables d'un éventuel risque accru de développement de la MA.

3.2.1.5 Alcoolisme

Sachant que l'alcool a des effets négatifs sur les fonctions cognitives et motrices, il n'est pas surprenant que la consommation excessive d'alcool ait été associée à un risque accru de MA[61]. En fait, la combinaison du tabagisme et de la consommation d'alcool peut avoir un effet plus important sur l'incidence de la MA qu'une seule de ces habitudes[62].

La perte de neurones cholinergiques observée chez les patients atteints de la MA a également été signalée chez des personnes exposées à la consommation d'éthanol.[48]

Un mécanisme potentiel proposé par lequel l'alcool induise la MA est la diminution de la fonction glymphatique, qui a un rôle important dans l'élimination des déchets cérébraux, dont l'A β [63]. Comme l'alcool diminue la fonction glymphatique, une consommation excessive,

pourrait induire une accumulation d'A β en réduisant sa clairance, ce qui déclencherait les anomalies cognitives que l'on observe dans la MA[64].

3.2.2. Liés aux maladies traitables

3.2.2.1 Traumatisme crânien

C'est un facteur de risque très important et très robuste de la MA et la démence[65]. Il a été démontré que les traumatismes crâniens associés à une perte de conscience ou à une amnésie post-traumatique constituent un facteur de risque de la maladie d'Alzheimer[48].

Le risque de la MA augmente avec la gravité du Traumatisme crânien (TC) qui comprend trois niveaux et dont la sévérité est mesurée par l'échelle de Glasgow[48].

Tableau 4 : Classification des traumatismes crâniens selon l'échelle de GCS [66]

Type de TC	Echelle de Glasgow
Traumatisme crânien mineur	GCS $\geq$ 13
Traumatisme crânien modéré	GCS entre 9 et 12
Traumatisme crânien sévère	GCS entre 3 et 8

Un TC sévère augmente de 35% le risque de la MA, par contre un TC léger ou une simple commotion cérébrale augmentent que de 17% le risque.[67]

Le risque de la démence augmente aussi au dépend du nombre des événements du TC, avec 33% pour deux ou trois événements, 61% pour quatre événements, et 183% pour cinq événements ou plus[67].

Le TC partage plusieurs mécanismes moléculaires en commun avec la MA[68]. Il active plusieurs mécanismes de mort cellulaire, qui conduisent à une perte des synapses et des neurones avec une perte du volume cérébral, dans l'hippocampe, dans le cortex cérébral et dans d'autres structures du lobe temporal médian.[48]

Ce processus neurodégénératif déclenché par le TC, peut initier des troubles cognitifs qui vont se développer plus tard au cours de la MA.[68]

Une analyse post-mortem cérébrale effectuée des années plus tard, chez des individus ayant eu un traumatisme crânien, a révélé une grande densité d'A β , par rapport à des contrôles ayant le même âge [69]. De plus des DNFs ont été observés un an après l'évènement chez le un tiers des sujets qui ont survécu après un épisode de TC.[68, 69]

Par conséquent, le TC induit des processus pathologiques qui peuvent accélérer la formation et l'agrégation de protéines, soit par des dommages axonaux, soit en s'appuyant sur la pathogénèse de la maladie d'Alzheimer.[48]

3.2.2.2 Maladies vasculaires

L'hypothèse vasculaire présume que les maladies vasculaires font la promotion des marques distinctifs de la MA[70]. L'association entre MA et maladies vasculaires a été justifiée par les facteurs de risques qu'ils ont en commun, comme le Diabète de type 2, l'hypercholestérolémie, l'athérosclérose et le génotype APOE ϵ 4.[71]

❖ Hypertension

Elle augmente le risque de l'athérosclérose ce qui fait que le flux sanguin allant vers le cerveau diminue causant par conséquence un déclin cognitif [48].

L'étude HONULULU-ASIE, a rapporté la présence des plaques amyloïdes ainsi que des DNFs au niveau de l'hippocampe atrophié, des sujets hypertensifs qui participent à l'étude. Cependant, le statut de ces dépôts reste ambigu, entre l'affirmation qui dise qu'ils sont à l'origine de l'hypertension et celle qui présume qu'ils sont secondaires à cette affection.[72]

❖ Accident vasculaire cérébral

Un AVC peut accélérer l'évolution d'un stade préclinique asymptomatique de la MA vers un stade démentiel.[2]

La démence touche jusqu'à un tiers des patients âgés victimes d'un accident vasculaire cérébral, dont un sous-ensemble est atteint de MA plutôt que de DVa.[73]

Des taux élevés d'homocystéine dans le plasma qui est un facteur de risque de l'AVC, est également un FDR de la MA[74]. Cet effet de l'homocystéine est probablement présent parce que les AVC peuvent accélérer le diagnostic clinique de la démence.[75]

❖ **Athérosclérose**

L'athérosclérose intracrânienne est observée au niveau du cercle de Willis chez les patients ayant la MA.[76] Elle provoque une diminution de la perfusion cérébrale, une augmentation de la charge des plaques neuritiques et un stade de Braak avancé chez les patients ayant la MA.[48]

❖ **Hypercholestérolémie**

L'augmentation du cholestérol augmente A β dans le cerveau en augmentant sa production et en bloquant sa dégradation, ce qui conduit à un déclin cognitif et une susceptibilité de développer la MA.[71]

❖ **Angiopathie Amyloïde cérébrale**

Elle augmente le risque d'avoir des Hémorragies, lésions ischémiques et des encéphalopathies favorisant un déclin cognitif[48]. Elle est très prévalente chez les patients ayant la MA (80-90%).[77]

Les patients ayant des facteurs de risque vasculaires ont tendance à accumuler A β , par le mécanisme de l'insuffisance vasculaire qui provoque d'abord une hypoperfusion, une hypoxie ensuite une activation de l'enzyme qui assure le clivage de L'APP (β -sécrétase) ce qui facilite l'accumulation de A β . [71]

A β favorise le dérèglement cérébrovasculaire et augmente la susceptibilité du cerveau à l'ischémie, cette dernière augmente le clivage de A β et son accumulation.[70]

Les mécanismes de clairance d'A β sont altérés et endommagés à cause de la présence d'un dysfonctionnement vasculaire conduisant à une accumulation parenchymateuse et vasculaire d'A β . [78]

❖ **Maladies cardiovasculaires**

La fibrillation atriale, l'arrêt cardiaque et l'arythmie ont un mécanisme d'action commun, elles engendrent un déclin cognitif par le biais d'une hypoperfusion qui induit d'avantage une lésion nerveuse.[79]

La fibrillation atriale est le facteur de risque le plus important de l'AVC. Elle augmente la prévalence de la MA et des démences.[48]

Après un épisode d'arrêt cardiaque on observe une augmentation de A β dans le sérum ce qui conduit à une pathologie identique à celle de la MA.[80]

L'association entre arrêt cardiaque et troubles cognitifs est soutenue par le fait que tous les deux provoquent une hypoxie et une perte neuronale.[81]

3.2.2.3 Diabète de type 2

Le DT2 augmente le risque d'avoir la MA et la démence de 1,3 à 5,5. Un patient diabétique a 60% de risque, d'avoir la démence qu'un individu sain.[82]

Une analyse systématique a conclu que le DT2 est un facteur de risque de démence vasculaire et de MA.[83]

Il existe également des influences au sein de ces maladies favorisant l'association entre MA et DT2, comme l'âge avancé, l'indice de masse corporelle, l'obésité, le régime alimentaire et le mode de vie sédentaire.[84]

L'insuline a des récepteurs exprimés au niveau du SNC, leur fonction n'est pas complètement élucidée. Ils sont connus pour réguler la fonction et la plasticité des circuits contrôlant la densité des synapses, et jouent un rôle important dans le système cholinergique[48]. L'hyperinsulinémie ainsi qu'une altération de ces récepteurs ont été associés au vieillissement et la MA.[84]

Une étude réalisée chez des patient atteints de la MA, a montré une diminution du nombre ainsi que la sensibilité des récepteurs à l'insuline au niveau du SNC, ainsi qu'une altération de l'expression et une diminution du métabolisme d'A β et tau, par rapport à des contrôles d'âge moyen.[85, 86]

Des niveaux irréguliers d'insuline peuvent perturber le système cholinergique qui est compromis dans la MA, car l'insuline a un rôle très important dans la stimulation de l'acétylcholine- transférase, enzyme nécessaire pour la production de l'acétylcholine.[87]

La dégradation d'A β et de l'insuline se fait par le biais de la même enzyme. Ainsi une hyperinsulinémie va entraîner une compétition entre ces substrats sur l'enzyme, ce qui pourrait induire une accumulation d'A β . [48]

Les voies de signalisation de l'insuline sont aussi affectées comme la MAPK, qui est corrélée à la production accrue d'A β et à la formation des DNFs, chez les sujets souffrant de la MA.[88]

Une atteinte des transporteurs GLUT 1-3 a été aussi répertoriée, chez les patients ayant la MA.[89]

Les patients atteints du DT2, possèdent des taux élevés d'A β et de tau au niveau de l'hippocampe.[71]

Finalement le DT2 est considéré comme un facteur de risque très important de la maladie d'Alzheimer.

3.2.2.4 Dépression

L'âge d'apparition de la MA est accéléré chez les patients souffrant d'un TCL avec des antécédents de dépression.[48]

Une méta-analyse récente suggère que la dépression du sujet âgé multiplie par 1,65 le risque d'incidence de la MA.[90]

Une étude récente a signalé un taux élevé des dépôts amyloïdes, chez les individus ayant des antécédents d'épisode dépressif majeur.[91]

De plus, les personnes souffrant de TCL et de symptômes dépressifs coexistant ont une charge d'A β élevée et un risque plus augmenté d'une conversion plus rapide en MA par rapport aux patients souffrant de TCL et non déprimés.[48]

De nombreux facteurs peuvent entraîner l'apparition d'une dépression, mais la cause la plus étudiée est le stress [92], ce dernier induit une perte neuronale dans l'hippocampe, une zone connue pour être l'une des premières régions touchées par la neuropathologie de la MA, en augmentant la libération des glucocorticoïdes et en diminuant les facteurs neurotrophiques.[93]

II. Physiopathologie

1. Neuropathologie de la maladie d'Alzheimer

Les caractéristiques neuropathologiques principales de la MA sont classées en deux catégories de lésions :

Des lésions positives comme les dégénérescences neurofibrillaires et les plaques amyloïdes puis des lésions négatives comme la perte synaptique et neuronale [94].

Ces changements sont généralement accompagnés d'une atrophie cérébrale distinctive de la MA ainsi qu'une altération des systèmes de neurotransmission.[2, 95]

1.1. Lésions positives

1.1.1. Plaques amyloïde

Les plaques amyloïdes sont des structures sphériques complexes de dimensions variables allant jusqu'à plusieurs centaines de microns de diamètre. Elles sont composées de dépôts fibrillaires extracellulaires constitués d'un mélange hétérogène de polypeptides appelés APCP, dont le composant principal est le peptide amyloïde β . [96]

Le peptide $A\beta$ est un produit naturel du métabolisme composé de 36 à 43 acides aminés. C'est le produit de la protéolyse de la protéine précurseur de l'amyloïde -autrement nommée APP- par l'action enzymatique séquentielle des β et γ -sécrétases. [97]

Les plaques séniles ou plaques amyloïdes sont formées suite à l'accumulation extracellulaire non vasculaire des peptides $A\beta_{40}$ et $A\beta_{42}$ (Le plus commun de ces peptides est $A\beta_{42/43}$ que l'on trouve en grande partie dans les PS) qui est due à un déséquilibre entre la production, la clairance, et l'agrégation de ces peptides [2, 86]. L'excès d'accumulation entraîne la déposition d' $A\beta$ ce qui pourrait être le facteur déclencheur de la maladie d'Alzheimer, selon l'hypothèse de la cascade amyloïde. [38]

Ces petits peptides de 4 kDa (A_4) se plient en une structure en feuillet bêta plissé qui est hautement fibrillogène[98] et qui leur confère une propriété tinctoriale[97]. Identifiés en 1907 au moyen de la technique argentique de Bielschowsky[99], ces plaques amyloïdes présentent un cœur central qui comprend un dépôt de peptide $A\beta$, entouré d'une couronne de neurites

amyéliniques en dégénérescence chargés de protéine Tau[95, 100]. Elles sont classiquement colorées par la thioflavine et le rouge congo qui induit une biréfringence verte lors de l'exposition à la lumière polarisante[101], caractéristique de la substance amyloïde[94]. Actuellement on utilise l'immuno- histochimie, une technique où un AC est dirigé spécifiquement contre le peptide A β , elle permet de détecter avec une grande sensibilité les plaques amyloïdes[97, 102] mais également les dépôts diffus qui ne contiennent que de rares faisceaux de fibrilles amyloïdes au niveau ultrastructural et manquent souvent de composants neuritiques.[95, 103]

Les PS existent sous diverses formes morphologiques, on distingue les plaques diffuses (pré-amyloïdes), les plaques primitives (neuritiques), les plaques classiques (à cœur dense) et enfin les plaques de type compact[104]. Cependant, les plus couramment observées sont les plaques diffuses et les plaques à cœur dense, qui sont classées sur la base de leur coloration au rouge Congo et à la Thioflavine-S.[94]

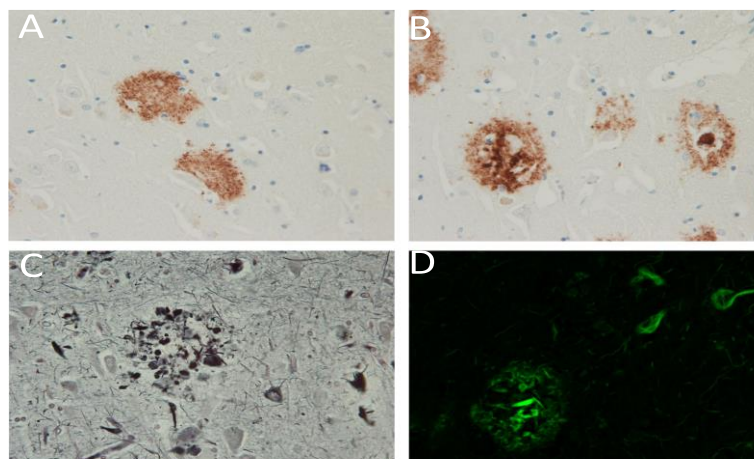


Figure 4 : Immunohistochimie des tissus atteints de la maladie d'Alzheimer à l'aide d'anticorps dirigés contre les peptides A β , démontre la présence de plaques séniles à la fois diffuses (A) et à noyau dense (B). Ces plaques à noyau dense sont souvent associées à des éléments neuritiques en corrélation avec la gravité de la maladie. Les plaques neuritiques de la MA sont facilement observables grâce à la coloration argentée de Bielschowsky (C) ou la coloration à la thioflavine S (D)[97]

Les plaques amyloïdes diffuses sont généralement présentes dans le cerveau des personnes âgées qui ont une fonction cognitive normale[102], alors que les plaques à cœur dense, en particulier celles qui présentent des dystrophies neuritiques, se retrouvent le plus souvent chez les patients atteints de démence de type Alzheimer.[94, 103, 105]

Les plaques à cœur dense sont associées à des effets délétères sur le neuropile environnant, notamment une augmentation de la courbure des neurites et des neurites dystrophiques, une perte synaptique, une perte des neurones, ainsi qu'une activation des astrocytes et des cellules microgliales[106].

Tableau 5 : Composition moléculaire des plaques séniles dans la MA[104]

Lésion	Caractéristique tinctoriale	Composition moléculaire
Plaque sénile Diffuse	Thioflavine-S négative	A β 42, Apolipoprotéine E, α 1-antichymotrypsine, Protéines du complément(C1q,C3,C4), APP, HSPG
Plaque sénile à cœur dense	Thioflavine-S positive	A β 42(cœur), α -synucléine(couronne), A β 40, actine, tubuline, Tau phosphorylée, Protéine de neurofilament,CAM, chromogranine-A(couronne), α 2-macroglobuline(cœur),Immunoglobulines, amyloïde P, α 1-antichymotrypsine, APOE, bFGE, PrP, acétylcholine

Sous microscopie optique, les plaques à cœur dense sont associées à une destruction des axones[107], qui se présente sous forme de vésicules au niveau de la couronne des plaques, ce qui altère la communication neuronale[2, 94].

Les prolongements dystrophiques contiennent souvent des filaments appariés en hélice (PHF)[102] ainsi que d'abondantes mitochondries anormales et des corps denses d'origine probablement mitochondriale et lysosomale[107]. Ces prolongements dépourvus de protéine tau, contiennent de l'ubiquitine[95], indiquant une tentative compensatoire pour dégrader et éliminer l'accumulation anormale des protéines et d'organites. Certains neurites dystrophiques axonaux contiennent parfois des marqueurs cholinergiques, glutamateriques et gabaergiques[94, 104].

Lorsque les cellules microgliales tentent d'éliminer l'amyloïde et le reste des axones et des dendrites, une réaction inflammatoire régit au niveau de la plaque[2], justifiée par la

présence des marqueurs de l'inflammation (α 1- antichymotrypsine, les facteurs du complément).[108, 109]

Une modification de la matrice extracellulaire est également observée grâce à l'accumulation de l'héparane sulfate protéoglycane (HSPG) au niveau de la plaque.[95, 104]

Le schéma spatiotemporel de la progression des dépôts amyloïdes est moins prévisible que celui des dégénérescences neurofibrillaires.[110], Néanmoins, Thal et al ont proposé un système de classification composé de 5 Phases.[111] , suite à une étude neuropathologique des échantillons post mortem.

- **Phase1**: isocorticale, (temporale, occipitale et pariétale)
- **Phase 2**: progression des dépôts vers l'allocortex touchant le cortex. entorhinal, l'hippocampe, l'amygdale, le gyrus denté, et le gyrus cingulaire.
- **Phase 3**: Atteinte des noyaux sous-corticaux notamment le striatum, les noyaux cholinergiques du cerveau antérieur basal, Thalamus et hypothalamus et la substance blanche.
- **Phase 4**: Des structures du tronc cérébral sont impliquées y compris le noyau rouge, la substantia nigra, la formation réticulée et les colliculis.
- **Phase 5**: Atteinte des pons et de la couche moléculaire du cervelet.

L'émergence des méthodes d'imagerie TEP sensible à l'amyloïde a permis de détecter les dépôts chez des individus vivants (in vivo) avec une sensibilité et une spécificité très élevées[112].

Grothe et al ont développé un modèle en 4 stades qui suit la progression in vivo des dépôts régionaux d'A β en se basant sur les données d'imagerie TEP à base de Florbetapir, de près de 700 volontaires de l'initiative de neuroimagerie de la maladie d'alzheimer (ADNI). Ils ont ainsi montré que la distribution spatiale des plaques changeait de manière cohérente, à fur et à mesure de l'évolution de la maladie.[113]

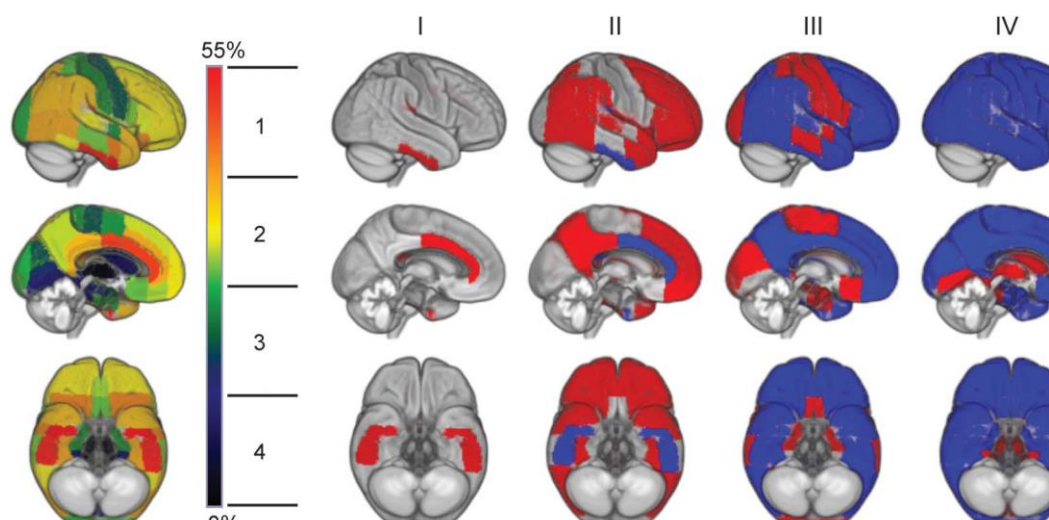


Figure 5 : Stades amyloïdes. Progression régionale des dépôts amyloïde telle qu'elle est proposée par Grothe et al selon le modèle en 4 étapes. Chaque étape progressive comprend de nouvelles régions affectées (rouge) ainsi que celles de l'étape précédente (bleu)[113]

Stade 1 : Atteinte de la partie basale du lobe temporal

Stade 2 : Evolution des dépôts vers le gyrus cingulaire antérieur et le bas du cortex pariétal.

Stade 3 : Les dépôts amyloïdes balayent le néocortex

Stade 4 : Les dépôts progressent vers l'intérieur en dépassant les régions sous-corticales comme le striatum.

1.1.2. Dégénérescence neurofibrillaire

Les dégénérescences neurofibrillaires sont des inclusions filamenteuses situées dans les neurones pyramidaux. Elles ont lieu lors de la maladie d'Alzheimer et dans d'autres Tauopathies.[86, 114]

Les DNF sont principalement constituées de PHF (fibrilles de 10 nm de diamètre qui forment des paires avec une conformation tridimensionnelle hélicoïdale avec une périodicité régulière de 65 nm[100], lorsqu'elles sont visualisées par microscopie électronique), d'une petite proportion de fibrilles avec une apparence en filaments droits qui n'ont ni la forme ni la périodicité des PHF, En plus des filaments hybrides[94] (une transition entre les PHF et les filaments droits)[115]. Les DNF sont accompagnées de fibres tortueuses (neuropil threads) résultant de la rupture des dendrites et des axones des neurones porteurs de la dégénérescence.[86, 95]

Quelle que soit la morphologie de leurs unités structurales, le principal constituant des DNF est Tau, une protéine de la famille des MAPs[116, 117], qui est anormalement repliée et hyperphosphorylée.[2, 97]

Tau est une protéine soluble abondante dans les axones, qui dans les conditions normales, assure la stabilité et l'assemblage des microtubules ainsi que le transport des vésicules[86, 118]. Elle subit également de nombreuses modifications dont la phosphorylation, l'étendue de cette dernière est régulée grâce à des enzymes spécifiques.[116]

Dans des conditions pathologiques tel la MA, l'hyperphosphorylation de tau rendra la protéine sujette à l'agrégation, réduira son affinité pour les microtubules et influencera ainsi la plasticité neuronale.[2, 86, 116]

Les DNF sont argyrophiles, elles sont mises en évidence par des techniques d'imprégnation argentique comme celles de Bodian et Gallyas[95, 97]. Elles peuvent être examinées par des colorants fluorescents tels que la Thioflavine-S, qui reconnaît la structure plissée en feuillet β des PHF[119], ou par immunocoloration avec des anticorps antitau[95], permettant une visualisation et une quantification spécifique de la DNF sur les plans histologique et biochimique.

Les DNF se produisent en 3 étapes :

- **Pré-DNF** : Marquage diffus de la protéine tau hyperphosphorylée dans le cytoplasme du neurone sans aucune agrégation. Les neurones ont une apparence normale, les dendrites sont préservées et le noyau est centré.[94, 97]
- **DNF intraneuronales matures ou fibrillaires(iNFT)** : consistent en des agrégats filamenteux cytoplasmiques de tau qui déplacent le noyau vers la périphérie du soma et s'étendent souvent aux dendrites qui ont une apparence déformée et au segment proximal de l'axone.[94]
- **DNF extraneuronales fantômes(eNFT)** : résultent de la mort des neurones porteurs de dégénérescence et sont identifiables par l'absence du noyau et du cytoplasme coloré.[2, 94]

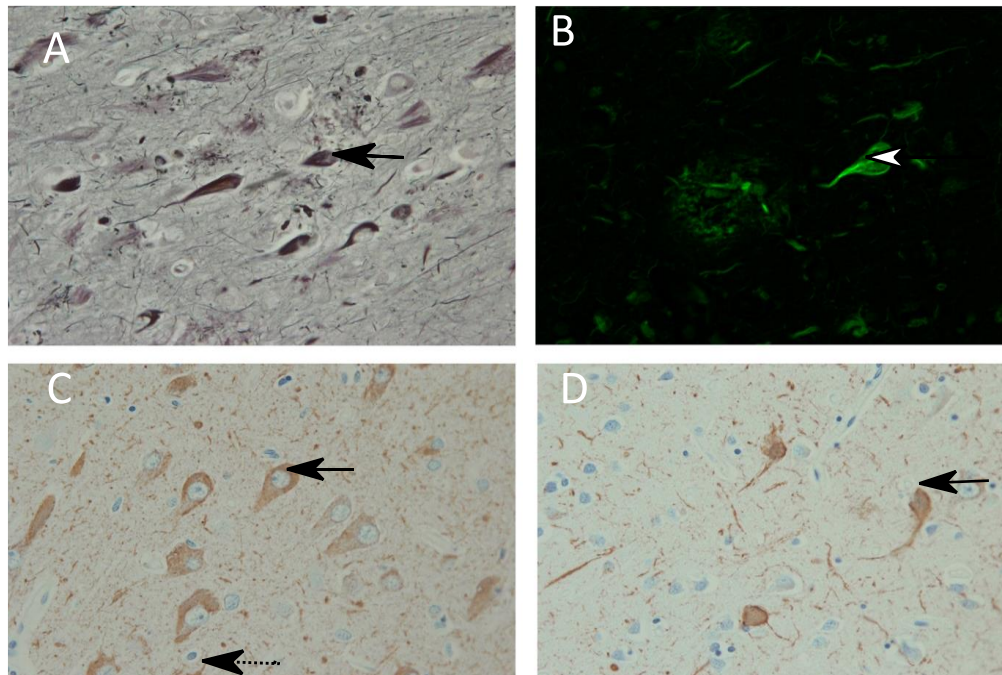


Figure 6 : Dégénérescence neurofibrillaire; A: coloration argentée; B: coloration à la thioflavine-S capturent des DNFs matures ; C et D immunohistochimie permet de distinguer entre les pré-DNF, les DNF, et les fibres tortueuses en D[97]

Le système de classification le plus utilisé pour décrire l'évolution topographique des DNF est celui créé par BRAAK et BRAAK[120].

Dans leur étude clinicopathologique, Heiko et Eva BRAAK ont distingué six stades :

- **Stade I :** Les premières DNF apparaissent simultanément dans les régions transentorhinale (périorhinale) et entorhinale.
- **Stade II :** Elles s'étendent vers la région CA1 de l'hippocampe
- **Stade III :** les DNF se développent et s'accumulent dans des structures limbiques telles que le subiculum de la formation hippocampique
- **Stade IV :** les NFT se déplacent et s'accumulent dans l'amygdale, le thalamus et le claustrum
- **Stade V :** Les DNF se propagent dans les zones isocorticales, les zones associatives sont préalablement et sévèrement touchées
- **Stade VI :** se propagent dans les zones primaires sensori-motrices et visuelles.

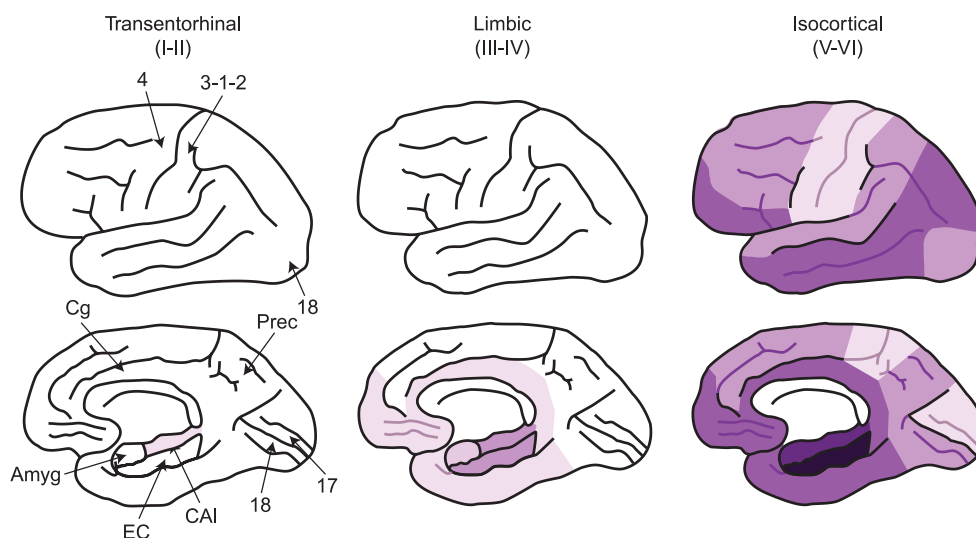


Figure 7 : Modèle spatio-temporel de dégénérescence neurofibrillaire. L'ombrage indique la distribution des DNF avec des couleurs plus sombres représentant des densités croissantes. Amyg : Amygdale ; EC : Cortex entorhinal ; CA1 : Cornu Ammonis 1 de l'hippocampe ; Cg : Cortex cingulaire ; Prec : Precuneus ; 4 : Cortex moteur primaire ; 3-1-2 : cortex sensoriel primaire ; 17 : cortex visuel primaire ; 18 : Cortex associatif visuel [94]

1.2. Lésions négatives

1.2.1. Perte neuronale

La perte neuronale est le résultat des altérations cellulaires locales rapportées précédemment. Elle est considérée comme le principal acteur de l'atrophie corticale [94, 95]. Elle est mise en évidence par la coloration de Nissl qui révèle l'ARN ribosomique chargé négativement présent dans les ribosomes du réticulum endoplasmique rugueux[121], ou par immunohistochimie-NeuN, qui expose la région périnucléaire et certains prolongements proximaux des neurones[122].

La cause de la mort neuronale est largement controversée, elle a été toujours corrélée aux DNF tout d'abord, du fait de sa détection dans les structures cérébrales affectées par la pathologie neurofibrillaire[121] (Cortex entorhinal, Hippocampe, Noyau Basal de Meynert), ou encore à cause des DNF fantômes qui subsistent même après la mort des neurones dont elles occupaient le cytoplasme.[2]

En se basant sur la stériologie des neurones, la quantification des eNFT et des iNFT par coloration de Nissl, a montré que les neurones porteurs des iNFT ou des DNF matures sont viables de plus de deux décennies contrairement à celles qui sont siège des DNF fantômes.[94, 123]

Cette dissociation entre l'ampleur de la perte neuronale et celle des DNF, suggère qu'il existe d'autres mécanismes entraînant la mort des neurones.[124]

1.2.2. Perte synaptique

La perte synaptique contribue à son tour au phénomène de l'atrophie corticale observé au cours de la MA, elle implique les circuits des systèmes néocortical et limbique[124].

Les lésions synaptiques peuvent être détectées dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer, Comme le témoigne l'hippocampe des patients atteints de TCL[86]. Ces patients présentent une perte de protéines pré-synaptiques telles que la synaptophysine, VAMP2 et SNAP25 et des marqueurs protéiques post-synaptiques tels que PSD95 et Shank1[86, 94, 124].

Cette perte est mise en évidence grâce à des études immunohistochimiques utilisant des anticorps dirigés contre des protéines pré ou postsynaptiques - typiquement la protéine présynaptique synaptophysine – ou par microscopie électronique.[94, 97]

La perte des synapses est plus importante que la perte des neurones dans le cortex cérébral[124], ceci suggère qu'elle précède chronologiquement les dommages neuronaux. C'est pour cette raison que la densité synaptique reste le meilleur corrélat du déclin cognitif dans la MA, surpassant toute association avec la perte neuronale ou avec la charge de Tau[97].

Il est impératif de noter que les synapses restantes subissent un élargissement, ce phénomène a été interprété comme une réponse pour compenser les synapses perdues.[94, 95]

La voie de l'atteinte synaptique est multifocale, ainsi, plusieurs mécanismes pourraient conduire à cette perte, comme la perturbation du transport axonal, le stress oxydatif, des lésions mitochondriales et une neuro-inflammation.[125] Puisque A β est libéré au niveau des terminaisons synaptiques, des niveaux élevés d'A β 42 sont également incriminés.[126]

Des études indiquent que l'accumulation des oligomères A β (ayant une taille variable entre 2 et 12 sous-unités) aux sites synaptiques entraîne une inhibition de la potentialisation à long terme, endommage les épines dendritiques[127] et altère les protéines synaptiques d'échafaudage comme la PSD95, le Shank1 et le glutamate,[124] ce qui résulte en une altération du transport axonal, des vésicules synaptiques et des mitochondries qui conduisent à leur tour à des dommages synaptiques ainsi qu'une altération de la mémoire.

En aval de cette accumulation, les oligomères A β se lient à des récepteurs spécifiques comme le mGluR, l'éphrine (ephR2) et la protéine prion(PrP), et activent plusieurs kinases favorisant ainsi la phosphorylation anormale mais également l'agrégation de la protéine Tau [97, 124]. La protéine endommagée est capable d'interagir avec des complexes de signalisation post-synaptiques qui régulent le contenu des récepteurs glutamatergiques de type NMDA et AMPA dans les épines dendritiques influençant de la sorte le transport axonal et mitochondrial, et entraînant une altération de la plasticité synaptique.[86, 126]

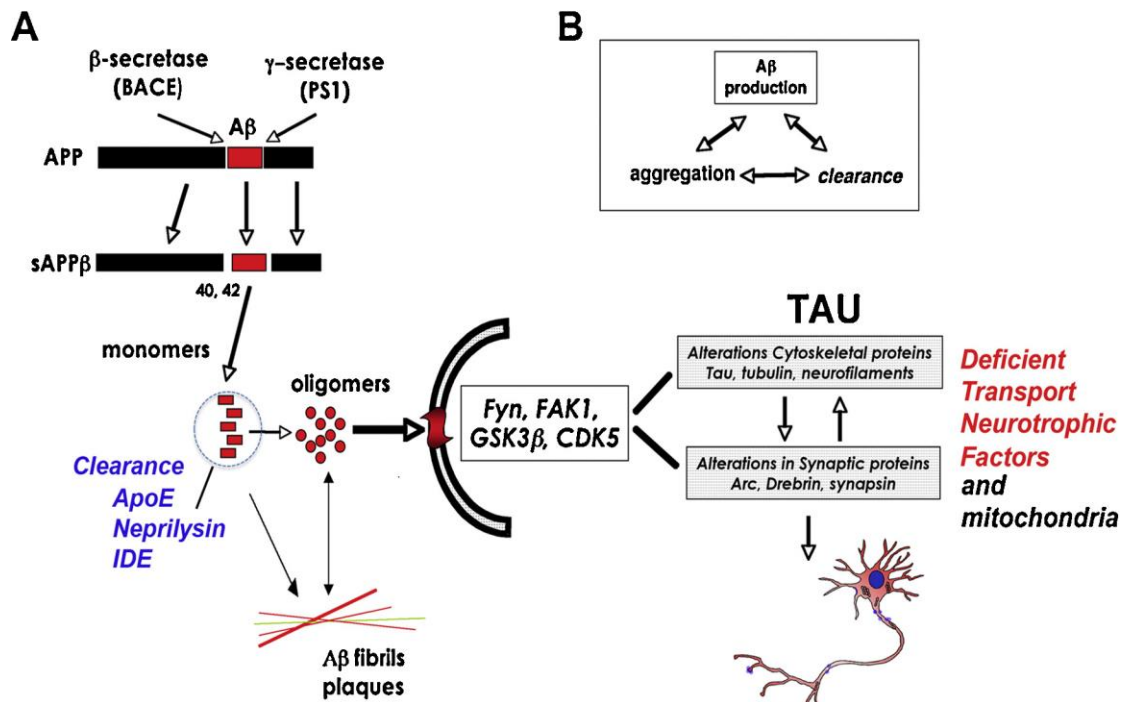


Figure 8 : Schéma illustrant le traitement de l'APP, la formation des oligomères et leurs positions dans les mécanismes de la perte synaptique. (A) : clivage de l'APP par les β et γ sécrétases pour former les sAPPβ. Aβ42 forme des oligomères pouvant être éliminées par l'ApoE, Néphrilyse et l'IDE. Par défaut de clairance soit elles se transforment en plaques ou bien elles interagissent avec les récepteurs de surface pour activer des kinases (Fyn, FAK1, GSK3β, CDK5) capables de modifier la protéine Tau ce qui entraîne une altération du transport axonal et mitochondrial ainsi qu'une perte des facteurs neurotrophiques.[124]

2. Neurochimie de la maladie d'Alzheimer

L'équipe de Davies et al, ainsi que celle de Brown et al, ont rapporté en 1976, que la MA est associée à une perte sévère des marqueurs cholinergiques dans le cortex cérébral[128, 129]. Cette découverte a transformé la MA d'une pathologie obscure exprimée uniquement par la mystérieuse nomenclature des plaques et des dégénérescences en une maladie dont la physiopathologie est basée sur la neurotransmission.

Parmi les systèmes de neurotransmission affectés chez les patients atteints de la MA, on trouve les systèmes cholinergique et glutamatergique qui jouent un rôle crucial dans la cognition.

2.1. Altération du système cholinergique

En raison de son influence sur la cognition et le comportement, la neurotransmission cholinergique est impliquée dans de nombreux états pathologiques, notamment les démences séniles, dont la MA.[130-132]

L'analyse post-mortem des cerveaux des sujets atteints de MA, montrait une présence d'anomalies au niveau des marqueurs fonctionnels de l'activité cholinergique avec une réduction de 30 à 70% de la choline-acétyl transférase (chAT), qui est plus notable dans le cortex, le striatum et l'hippocampe[133]. Une diminution de l'expression de l'ARNm de la chAT est également remarquée dans le nbM[134], en plus d'une réduction de l'Acétylcholine [135] qui est prononcée par une perte de ces récepteurs nicotiniques dans de nombreuses régions et qui est mise en exergue grâce aux études d'autopsie et de scanners TEP in vivo[136]. Cependant, l'activité de l'Acétylcholinestérase est augmentée autour des plaques amyloïdes[132] et la recapture synaptique de la choline est réduite à -60 % des niveaux normaux dans la maladie d'Alzheimer[130]. Ainsi, l'accumulation de preuves a conduit à l'hypothèse cholinergique de la MA qui est à l'origine du développement de la thérapie des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase.[2]

Des recherches plus récentes sur l'activité de la ChAT chez les patients atteints de MA précoce ou de troubles cognitifs légers suggèrent que les déficits cognitifs au début de la MA ne sont pas associés à une perte de la ChAT ou du transporteur vésiculaire de l'ACh dans le cortex ou le nbM[137]. Ces résultats concordent avec la possibilité que le système cholinergique soit capable de compenser les changements au stade précoce de la maladie.

2.2. Altération du système glutamatergique

Le système glutamatergique est le principal système excitateur dans le cerveau et il est considéré comme important dans la potentialisation à long terme.

Les voies glutamatergiques prennent naissance dans le cortex et se projettent vers le striatum, le thalamus, la substance grise, l'hippocampe et le tronc cérébral (les régions les plus touchées par la pathologie de la MA)[137, 138]. Il est indiqué que la perte des neurones glutamatergiques et de l'activité du glutamate chez les patients atteints de la MA est en

corrélation avec la gravité de la démence et que la perturbation glutamatergique peut être impliquée dans les symptômes cognitifs de cette maladie.[138]

Le cycle du glutamate qui a lieu entre les neurones et les cellules gliales, est la séquence d'évènements par laquelle un seuil de ce neurotransmetteur est maintenu dans le SNC.

Il a été démontré chez les sujets atteints de la MA, que plusieurs altérations affectent les différents stades de ce cycle, ce qui mène à une dérégulation de la neurotransmission glutamatergique.[139]

Certaines études ont noté des niveaux réduits des transporteurs VGLUT1/2 dans le cortex préfrontal des sujets atteints de la MA.[139, 140]

Une autre étude a précisé que le peptide β amyloïde s'accumule dans les terminaisons nerveuses contenant les transporteurs VGLUT, suggérant ainsi que les terminaisons glutamatergiques présynaptiques situées dans le cortex des sujets atteints de MA pourraient être affectées d'une manière préférentielle.[141]

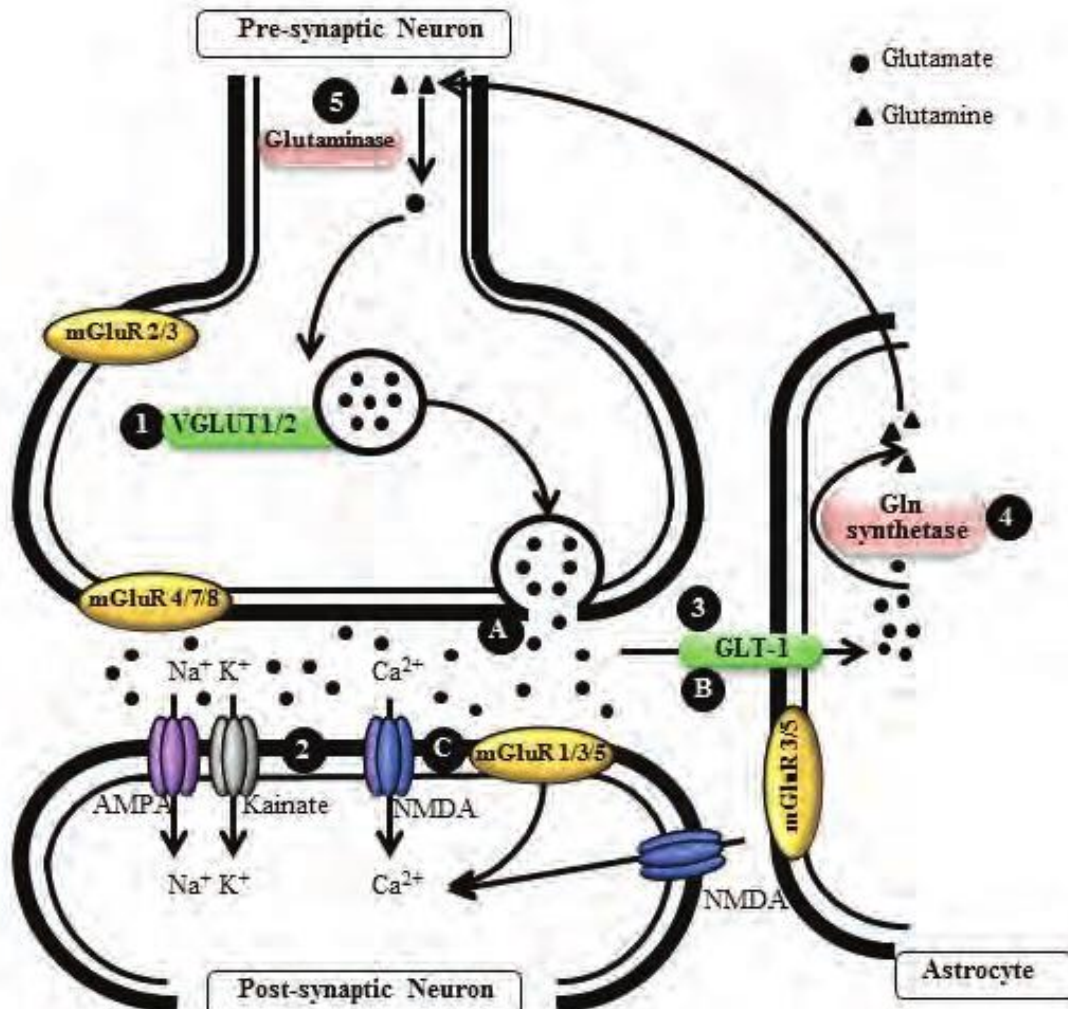


Figure 9 : Cycle du glutamate. Les niveaux de l'acide aminé sont maintenus dans les vésicules des neurones présynaptiques par 2 transporteurs de glutamate, (1) VGLUT1 et 2. Lorsque la synapse est activée, le glutamate est libéré dans la fente synaptique et active 2 familles de récepteurs de glutamate, (2) les récepteurs ionotropes (iGluRs ; N-méthyl-d-aspartate [NMDA], α -amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique acid [AMPA] et kainate) et métabotropes (mGluRs). Les récepteurs N-méthyl-d-aspartate ne deviennent pleinement actifs qu'après une activation synchronisée des récepteurs AMPA et une dépolarisation de la membrane postsynaptique. L'activation des récepteurs du glutamate stimule d'autres voies cellulaires en aval. (3) Le glutamate est retiré de la fente synaptique par un autre groupe de transporteurs de glutamate, qui sont principalement exprimés dans les astrocytes, GLT-1 et GLAST chez la souris ou EAAT1 et 2 chez l'homme. Dans les astrocytes, (4) le glutamate est converti en glutamine par la glutamine synthétase et (5) renvoyé aux terminaux présynaptiques où la glutaminase reconvertit la glutamine en glutamate.[139]

L'expression génétique des EAAT1/2 s'en est trouvée réduite de même que leurs niveaux protéiques, dans le cortex et l'hippocampe des sujets atteints de la maladie, entraînant de la sorte un ralentissement voire un déficit dans la clairance de l'acide aminé[142]. Un déficit de la régulation des transporteurs EAAT2 localisés sur les astrocytes périssynaptiques à proximité des plaques amyloïdes a été cité.[143]

Une réduction de la glutamine synthétase a aussi lieu dans la MA, ce qui empêche le transport du glutamate vers les neurones présynaptiques.[144]

Des niveaux élevés de glutamate dans les astrocytes entraînent un risque de retour du glutamate dans la fente synaptique si les membranes mitochondriales sont dépolarisées, un processus qui se produirait dans la maladie d'Alzheimer en raison de la réduction des réserves énergétiques[139].

Pris ensemble, ces changements peuvent entraîner un « débordement » du glutamate au niveau de la synapse, qui à son tour déclenche une mort cellulaire par excitotoxicité suite à l'augmentation des concentrations intracellulaires de Ca^{2+} médiée par l'activation des récepteurs NMDA [145]. Cette excitotoxicité conduit principalement à l'altération de la LTP.[130]

Pour ce qui est des récepteurs AMPA, des études détaillées ont montré que leur diminution corrélait bien avec les structures cérébrales touchées mais avec une variabilité interindividuelle.[146]

Les tests de liaison de ligand ont montré une réduction générale des niveaux de mGluRs dans le cortex et l'hippocampe des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer, avec une réduction des niveaux de mGluR 1 dans la région CA1 et le subiculum de l'hippocampe et une augmentation du mGluR 2 qui est bien corrélée avec des niveaux élevés de tau phosphorylée [147]. Cette expression accrue de mGluR 2 peut entraîner une augmentation du Ca^{2+} intracellulaire, qui peut à son tour activer les kinases tau.[139] Il est donc probable que des altérations de l'expression de la mGluR soient impliquées dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer.

2.3. Altération des autres systèmes de neurotransmission

Il a été proposé que le déficit cholinergique ne suffit pas à lui seul pour provoquer les modifications de l'activité corticale typique de la MA, mais il peut cependant rendre les circuits neuronaux plus sensibles et, par conséquent, une fonction sérotoninergique compromise, associée à un déficit cholinergique, peut apporter une contribution importante à la progression de la MA.[148]

Des anomalies du système sérotoninergique ont été spécifiquement impliquées dans certains SCPD, à savoir l'humeur dépressive, l'anxiété, l'agitation, et l'agressivité[149]. Une réduction de la concentration des récepteurs 5-HT dans le présubiculum a été constatée chez des patients atteints de MA présentant des symptômes psychotiques.[150]

Le rôle exact du système NA dans les symptômes comportementaux associés à la MA n'est pas clair[150]. Le LC qui est le noyau majeur à l'origine des fibres noradrénergiques dans le cerveau des mammifères, est altéré dans la MA[151]. De plus, l'augmentation de l'activité de la Noradrénaline et l'augmentation des récepteurs α_2 dans le cervelet ont été corrélées à un comportement agressif dans la MA.[152, 153]

La réduction de l'activité sérotoninergique ainsi que l'augmentation de l'activité noradrénergique ont été liées au comportement agressif, alors que le déséquilibre monoaminergique-cholinergique se traduit par des troubles affectifs.[148]

Les niveaux de Dopamine sont réduits dans des zones discrètes du cerveau des patients atteints de MA[152], et un comportement agressif est lié, comme la psychose, à un dysfonctionnement du système dopaminergique.[150]

3. L'atrophie cérébrale

Le poids du cerveau est typiquement réduit de 100 à 200 grammes dans la maladie d'Alzheimer[2]. L'examen de la surface cérébrale révèle une atrophie corticale des lobes temporal, pariétal et frontal, ainsi que de l'hippocampe[94]. Le système ventriculaire s'élargit ainsi que les lobes occipitaux. Les cortex sensoriel et moteur primaires, sont généralement préservés.[97]

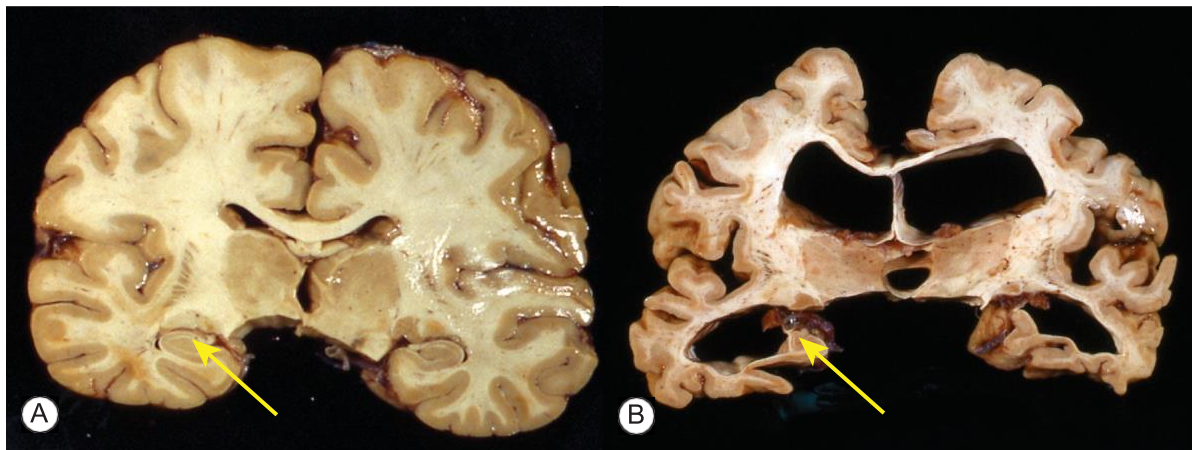


Figure 10 : Vue coronale de l'atrophie cérébrale dans la MA. (A) cerveau sain, (B) cerveau atteint de MA. L'hippocampe (flèches) intact dans (A) et atrophié dans (B), on note également un élargissement des ventricules dans (B). [2]

4. Mécanismes pathologiques de la maladie d'Alzheimer

Pour de nombreux troubles neurodégénératifs, les mécanismes qui conduisent à la mort cellulaire comprennent le dysfonctionnement mitochondrial, le stress oxydatif, la perte des facteurs de croissance, le dysfonctionnement du protéasome, le dysfonctionnement autophagique/lysosomique, l'excitotoxicité, l'agrégation des protéines et la neuroinflammation[125]. Aucun mécanisme ne semble être le principal responsable de la neurodégénérescence, mais il est fort probable qu'ils agissent en synergie par des interactions complexes pour favoriser la neurodégénérescence.

Selon l'hypothèse de la cascade amyloïde, la pathogénie de la MA est initiée par la surproduction et le dépôt extracellulaire de $A\beta$ et intracellulaire des DNFs[154]. Ces dépôts servent de facteurs d'initiation pour de multiples voies neurotoxiques, qui peuvent inclure l'excitotoxicité, le stress oxydatif, l'épuisement énergétique, l'inflammation et l'apoptose.[155]

En outre, il existe des preuves que l'autophagie neuronale dans la MA est induite, mais altérée à des stades tardifs de la voie, ce qui pourrait déclencher l'accumulation intracellulaire de $A\beta$ et favoriser son dépôt extracellulaire ultérieur en plaques[145]. En conséquence, les mutations causant la MA favorisent la perturbation de l'autophagie dans la voie autophagie-lysosome.[156]

Des cellules microgliales ont également été trouvées dans des plaques séniles, ce qui suggère que les lésions dans le cerveau des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer pourraient provenir d'une réponse auto-immune de la microglie qui produit des radicaux libres.[145, 154]

La perturbation des systèmes utilisant le glutamate pourraient être à l'origine des mécanismes pathogènes de la neurodégénérescence chronique dans la MA.[145]. L'activation accrue des récepteurs NMDA entraîne une augmentation des taux de Ca^{2+} ce qui déclenche la mort neuronale par un certain nombre de voies, notamment une activation accrue de la calpaïne, une libération d'espèces réactives de l'oxygène et une dépolarisation de la membrane mitochondriale, qui entraîne une réduction du métabolisme énergétique et la libération du cytochrome c. Il en résulte finalement une perte neuronale par les voies apoptotiques et nécrotiques.[139]

Le stress oxydatif est un autre facteur important de la MA. Les chercheurs ont étudié la relation entre le stress oxydatif et $\text{A}\beta$. En utilisant des cultures neuronales de l'hippocampe, ils ont découvert qu' $\text{A}\beta$ stimulait la formation excessive de ROS par un mécanisme nécessitant l'activation des récepteurs NMDA.[157] Par conséquent, la dysrégulation de l'activité de ces récepteurs ainsi que le stress oxydatif peuvent jouer un double rôle délétère dans la MA.[145]

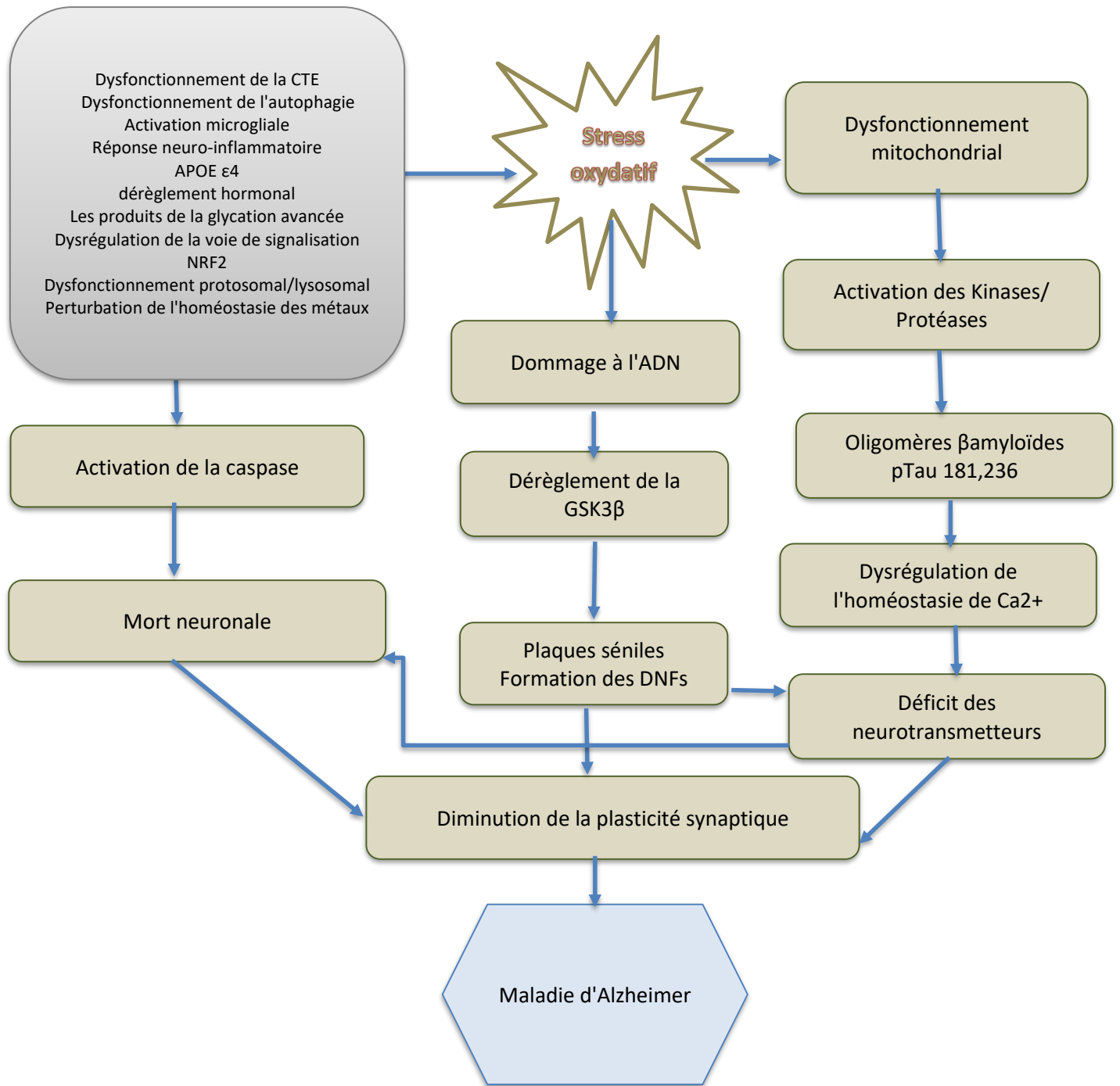


Figure 11 : Mécanismes pathologiques de la MA[132]

III. Clinique

1. Symptômes de la maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise par des troubles de la fonction cognitive et des troubles du comportement qui se développent au fur et à mesure que la maladie progresse. Les patients continuent à perdre leurs fonctions jusqu'à ce qu'ils aient besoin de soins 24 heures sur 24.

1.1. Les troubles cognitifs

Dans un premier temps les troubles de la mémoire épisodique sont les premiers signes cliniques perçus et constituent dans la majorité des cas le motif de consultation[158]. Ils reflètent une atteinte de l'hippocampe qui est une structure cruciale pour la mémoire à long terme.

Dans les formes évoluées de la maladie, les troubles de la mémoire sont souvent accompagnés du syndrome des 3A ou Syndrome aphaso-apraxo-agnosique, qui traduit la diffusion des lésions vers les cortex associatifs.[159]

1.1.1. Troubles de la mémoire

Des études sur des patients atteints de la MA, ont révélé que parmi les six systèmes de mémoire, certains sont gravement altérés alors que d'autres sont relativement préservés[160]. Les études ont montré une perturbation de la mémoire sémantique, avec des patients incapables de nommer des objets dont ils connaissaient le nom auparavant.[161]

Il a été démontré que plusieurs formes de conditionnement classique peuvent être altérées chez les patients atteints de la MA[160], notamment le conditionnement de la peur qui dépend de l'amygdale[162] et le conditionnement des clignements des yeux, qui est contrôlé par des apports du cortex entorhinal à l'hippocampe.[163]

Les expériences testant la mémoire procédurale suggèrent que ce système de mémoire peut être relativement intact par rapport aux autres formes de mémoire dans la MA.[160, 161]

Les résultats des paradigmes de la mémoire de travail montrent que la capacité à garder l'information est très vulnérable aux manipulations qui divisent ou interrompent l'attention chez

les patients atteints de la MA[164]. Les déficits de la mémoire de travail peuvent refléter une lésion des lobes frontaux chez les patients atteints de la MA.[161, 165]

Les études sur l'amorçage ont présenté des résultats mitigés chez les patients atteints de la MA. [160]

D'un point de vue clinique, les déficits de mémoire épisodique, continuent d'être l'un des problèmes fonctionnels les plus importants à mesure que le patient progresse dans les stades léger et modéré de la MA[160, 161]. Les symptômes courants de cette perte de mémoire comprennent l'oubli des rendez-vous importants, poser la même question d'une manière répétée, oublier d'éteindre le feu du four, raconter les mêmes histoires avec répétition.[166]

Les perturbations du système de mémoire épisodique suivent généralement la loi de Ribot, qui stipule que les événements et les objets vécus avant un ictus amnésique sont plus vulnérables à la dégradation que les souvenirs lointains. Cependant, les souvenirs lointains peuvent parfois être confondus avec des délires ou des hallucinations.[160, 166]

1.1.2. Aphasie

Il a été suggéré que la détérioration du langage, a plus de pertinence clinique que les autres fonctions cognitives dans la progression des stades modérés à graves de la MA, étant donné que le déclin du langage est en corrélation avec le comportement.[167]

Les troubles du langage dans la MA résultent principalement d'un déclin des niveaux sémantique et pragmatique du traitement du langage.[167]

Sur le plan sémantique, l'aphasie se traduit par une difficulté de recherche et de dénomination, voire une anomie avec un recours à des néologismes, ainsi que des paraphrasies sémantiques et phonémiques avec un recours à des circonlocutions[159, 166-168]. La compréhension est altérée mais la répétition est conservée avec un discours vide [158]et une perte de fluidité verbale.[159, 167]

Le traitement pragmatique correspond à l'adaptation du langage à une situation sociale donnée.[167, 169]

Puisque ces deux niveaux de traitement linguistique sont interdépendants, le déclin du niveau sémantique peut entraîner à titre d'exemple une difficulté à maintenir un sujet de conversation.[169]

Au fur et à mesure que la maladie progresse, les patients deviennent incapables d'exprimer leurs besoins, ce qui affecte leur qualité de vie, leur pronostic et les donneurs de soins en raison de la perte d'autonomie.[167, 169]

1.1.3. Apraxie

C'est un défaut de réalisation des habiletés motrices [170], avec une incapacité à imiter les gestes, ou à utiliser des objets en pantomime[171]. Dans la MA l'apraxie est idéomotrice, idéatoire et conceptuelle[159, 172]. Cette apraxie va toucher en premier lieu les gestes complexes[172] puis avec l'évolution de la maladie, elle va se transformer en une apraxie réflexe. Dans les stades modérés à sévères, les patients atteints de la DTA, tendent à souffrir d'une dysphagie, soit une difficulté de mâcher et d'avaler.[173]

1.1.4. Agnosie

C'est la difficulté de reconnaître ou d'identifier des éléments de la vie courante mais qui évolue dans les stades progressifs à l'incapacité de reconnaître les individus de son entourage. Elle peut être tactile, visuelle, auditive et olfactive[174, 175].

L'espace est le premier domaine concerné par l'agnosie visuelle, avec une amnésie topographique et des patients qui s'orientent mal[159] lorsqu'ils naviguent dans des environnements familiers, par exemple, lorsque les ombres et la baisse de la lumière modifient la perception. Dans des stades avancés les patients utilisent des notes et suivent d'autres personnes pour se rendre à un nouvel endroit.[158]

1.1.5. Troubles du raisonnement et du jugement

La MA affecte les lobes frontaux et plus précisément, le cortex préfrontal qui est impliqué dans la résolution des problèmes, l'abstraction, le raisonnement et le jugement[158]. Ces fonctions sont groupées sous la dénomination de fonction exécutive.[176]

Les perturbations de la fonction exécutive se traduisent plus fréquemment chez les patients atteints de la MA par l'abandon des tâches complexes comme la tenue d'un chéquier, le paiement des factures, ou par une incapacité à effectuer des tâches nécessitant un raisonnement simple, qui leur aurait été facile à réaliser auparavant.[158]

1.2. Les troubles psycho-comportementaux

Plus de 80% des individus diagnostiqués, exhibent des troubles de l'humeur et du comportement à un moment donné de la maladie. Ces symptômes surviennent souvent au début de la MA et progressent avec elle.[158]

L'hippocampe, les lobes frontaux, les gyrus antérieurs et postérieurs, l'insula et l'amygdale tendent à souffrir lors de la MA d'une atrophie particulièrement excessive. Ces structures sont associées au contrôle des impulsions, au comportement motivé, à l'expression des émotions et à la régulation de l'humeur. Il est donc logique que les dommages causés à ces régions conduisent à des troubles neuropsychiques.[177]

Tableau 6 : Symptômes psycho-comportementaux de la MA et leur prévalence[177, 178]

SPC		
	Définition	Prévalence
Troubles affectifs et émotionnels		
Apathie	Perte d'intérêt, perte d'autonomie, émoussement affectif	49%
Dépression	Tristesse et humeur dépressive	42%
Anxiété	Signes de nervosité, essoufflement, état d'alerte et d'inquiétude	39%
Irritabilité	Impatient, ne peut pas supporter les retards, se met en colère facilement	36%
Euphorie	Joie excessive, humour puéril, rires déplacés	7%
Troubles du comportement		
Agressivité/ Agitation	Violence des paroles et des gestes, résistance à l'aide	40%
Troubles du sommeil	Réveils nocturnes, réveils matinaux, siestes excessives	39%
Troubles de l'appétit	Changement de poids, changement significatif de l'appétit	34%
Comportement moteur aberrant	Activités répétitives	32%
Délires	Pensées et jugements ressentis en dehors de la réalité	31%
Désinhibition	Réagir d'une manière impulsive, aborder des inconnus dans la rue, langage inadapté	17%
Hallucinations	Illusions visuelles ou auditives,	16%

2. L'évolution de la maladie d'Alzheimer

Lors du vieillissement, La pensée et la mémoire changent tout comme les autres capacités. Ces changements, bien qu'ils soient parfois gênants, font partie d'un processus normal. À l'autre extrémité du spectre, on trouve les déficits de mémoire qui sont dus à des troubles de démence comme la maladie d'Alzheimer, ces changements en revanche, sont dus à un processus pathologique.[179]

Telle qu'elle est actuellement conceptualisée, la maladie d'Alzheimer commence par[2, 180] :

- **Une phase préclinique** : au cours de laquelle la maladie commence et aucun changement n'est perceptible.
- **Une phase intermédiaire** : au cours de laquelle on observe des troubles cognitifs légers.
- **Une phase de démence** : au cours de laquelle les troubles fonctionnels sont bien prononcés. Elle est divisée à son tour en trois stades : léger, modéré et sévère.

Le rythme avec lequel se fait le passage d'un stade léger de la démence vers les autres stades varie d'un individu à l'autre.[5]

Au stade léger (*Score MMSE ≥ 20*) de la démence, le patient présente des troubles de mémoire, une confusion de l'espace et du temps, une difficulté à réaliser des tâches complexes comme payer les factures (une apraxie), il fait de mauvaises décisions à cause du jugement qui est altéré (troubles de la fonctions exécutive), perd le sens de l'initiative et présente des changements de l'humeur voire une anxiété.[2, 172]

Au stade modéré (*Score MMSE $\approx 10-19$*), la perte de mémoire est grave, le patient est désorienté dans le temps et dans l'espace, commence à perdre la capacité à reconnaître les objets et les personnes de son entourage (une agnosie), le jugement et la résolution des problèmes sont gravement altérés et les symptômes psycho-comportementaux s'exacerbent. Seuls les passe-temps et les tâches simples peuvent être maintenus. Une aide est nécessaire pour les activités de soin personnel telles que l'habillage et l'hygiène, et une incontinence urinaire se développe le plus souvent.[2, 172]

Au stade sévère (*Score MMSE < 10*) de la démence de type Alzheimer, il ne reste que des fragments de mémoire et le jugement et la résolution de problèmes ne sont plus possibles. Le patient a besoin d'aide pour les différents aspects de soins personnels et il est fréquemment incontinent tant d'urine que de selles. C'est à ce stade que les complications de la maladie apparaissent pour entraîner le décès.[2]

Les patients se retrouvent alités, et alors vulnérables à des infections, des septicémies et des thromboses. Ainsi, et avec les problèmes de déglutition fréquents à ce stade, le risque de décès par une pneumonie d'aspiration est très augmenté.[5]

IV. Diagnostic

1. Critères et démarches diagnostic

1.1. Critères de diagnostic

Le Manuel de diagnostic et de statistique des troubles mentaux, cinquième édition (DSM-5) a reclassé les troubles cognitifs gériatriques dans une catégorie plus large, celle des troubles neurocognitifs.[6]

Le National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) a révisé les critères cliniques pour le diagnostic du TCL et des différents stades de la démence due à la MA – connues sous le nom de NINCDS-ADRDA– en 2011.[181]

Ces nouveaux critères ont permis l'utilisation des biomarqueurs actuels dans le diagnostic des maladies neurodégénératives. [2, 182]

Les critères de la NIA-AA et du DSM qui déterminent la présence d'un Sd. Démentiel sont assez similaires et comprennent tous les deux [2, 183]:

- Un déclin cognitif significatif rapporté par le patient, par un informateur compétent ou observé par le clinicien et documenté par des tests neuropsychologiques formels ou informels,
- Que le déclin cognitif est suffisamment sévère pour interférer avec l'indépendance dans les activités quotidiennes

- Que les troubles cognitifs ne peuvent pas s'expliquer par un trouble psychiatrique majeur.

Pour ce qui est du TCL, les critères sont similaires à ceux de la démence, mais une différence significative existe au niveau de l'indépendance qui est préservée dans le cas d'un trouble cognitif léger.[2, 184]

Les recommandations de la European Federation of Neurological Societies (EFNS) concordent avec celles citées dessus, elles soulignent l'importance des ATCD du patient, du retentissement du déclin sur les AVQ et de l'examen neurologique physique et psychique dans la distinction de la MA des autres démences, ainsi que l'utilité des tests sanguins spécifiques dans l'exclusion des comorbidités.[185]

1.2. Démarche diagnostic

Le diagnostic clinique de la MA est un diagnostic de certitude. Il comprend une approche en deux étapes : [186]:

- 1- La mise en évidence d'un syndrome démentiel ou d'un TCL
- 2- La mise en évidence des preuves en faveur de la MA

Sur ce, le diagnostic va se baser en premier lieu, sur une représentation clinique qui répond aux critères soit du NIA-AA et du DSMV ou ceux établis par la EFNS et en deuxième lieu sur les tests complémentaires pour confirmer l'étiologie.

Pour de nombreux troubles, l'examen histologique est possible au cours de la vie par biopsie, mais cette dernière est contre-indiquée dans la MA en raison d'un rapport risque/bénéfice élevé. L'émergence des nouveaux biomarqueurs peut avoir un impact majeur sur la pratique du diagnostic clinique, mais il reste difficile de déterminer si le déclin cognitif est causé par la MA ou par un autre processus plus dominant et concurrent. Par conséquent, l'autopsie continuera à jouer le rôle du Gold-Standard pour un diagnostic précis.[187]

2. Evaluation médicale

Les éléments à évaluer sont pratiquement similaires, aux évaluations des autres pathologies. Ils doivent inclure[158, 188, 189] :

- L'histoire de la maladie actuelle
- Les Antécédents médicaux
- Les médicaments actuels et les anciens médicaments pertinents
- Les allergies aux médicaments
- Histoire sociale, y compris le mode de vie, l'éducation, la profession, et les éventuelles difficultés d'apprentissage
- ATCD familiaux
- Examen physique et neurologique
- Examen cognitif, psycho-comportemental et fonctionnel
- Tests de laboratoire
- Tests de neuroimagerie.

2.1. Entretien médical

Se fait avec le patient et un accompagnant proche, jugé capable de donner des informations fiables.[158, 188, 189]

L'entretien doit porter tout d'abord sur l'origine et la nature de la plainte, qui est généralement: un trouble de mémoire, et une difficulté à trouver ses mots. Ensuite, il faut reconstituer l'histoire de la maladie, en cherchant son début insidieux ainsi que l'évolution de ses troubles, cognitifs, affectifs, fonctionnels et comportementaux ainsi que leur retentissement sur les AVQ.[185, 188, 189]

La recherche des ATCD médicaux, doit suspecter la présence des ATCD des facteurs de risque cérébrovasculaires (comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, Fibrillation atriale et autres arythmies cardiaques et l'apnée obstructive du sommeil.), des ATCD psychiatriques et traumatiques.[158, 188]

Il est également impératif de savoir si le patient prend des médicaments qui peuvent lui provoquer une confusion ou une agitation comme effets secondaires, ceci concerne les benzodiazépines, les narcotiques et les anticholinergiques.[158]

Pour ce qui est du mode de vie du patient, Une éventuelle consommation d'alcool, de tabac et de drogues pouvant induire ou aggraver les troubles cognitifs, doit être recherchée par le médecin[158]. L'entretien doit également porter sur le niveau d'éducation car il influence les résultats des tests neurocognitifs[44] et sur des éventuelles difficultés d'apprentissage ou une dyslexie, dont le patient a souffert depuis très longtemps. [158]

Il est également recommandé de rechercher des ATCD familiaux de la MA ou de maladies apparentées[158]. Selon une étude 25 à 40% des patients atteints de la MA ont un parent de premier degré ayant eu la maladie.[190]

2.2. Examen physique et neurologique

Il faut réaliser un examen physique général qui s'intéresse à : [158, 185, 186, 188]

- L'appréciation de l'état général,
- La surveillance du poids,
- L'examen cardio-vasculaire,
- La vigilance du patient
- La recherche d'un déficit sensoriel (troubles visuels ou auditifs)

Il doit être réalisé dans le but de distinguer la MA des autres démences dégénératives et comorbidités.[185]

L'examen neurologique quant à lui repose sur la recherche de trois anomalies[158] :

- Les signes d'une lésion cérébrale focale
- Des signes spécifiques à d'autres troubles neurodégénératifs
- Les signes d'un syndrome frontal

Ces anomalies doivent faire évoquer l'existence d'une comorbidité ou un diagnostic différentiel.[158, 188]

2.3. Evaluation de la fonction cognitive

Les tests de dépistage sont utilisés pour évaluer les fonctions cognitives d'une manière globale afin d'identifier les patients qui nécessitent une investigation plus approfondie. Il faut procéder ensuite à une batterie de tests neuropsychologiques qui doivent évaluer la mémoire, les fonctions exécutives, le langage, la praxie et les capacités Visio-spatiales.[185]

Le MMSE est le test de dépistage le plus utilisé pour évaluer la gravité de la démence dans le domaine clinique ainsi que dans celui de la recherche[191]. Quoiqu'il soit recommandé par l'EFNS et l'Académie américaine de neurologie[185, 192], plusieurs chercheurs doutent de sa précision. Ce débat émane des résultats controversés de la corrélation de ce test à l'âge et au niveau d'éducation.

Le MoCA test quant à lui, a montré dans des études comparatives au MMSE, une sensibilité plus élevée à détecter le TCL et le stade léger de la démence de type Alzheimer (18 % pour le MMSE contre 90 % pour le MoCA).[193]

Tableau 7 : Tests de dépistage neurocognitifs les plus utilisés en routine[158, 185]

Tests de dépistage	Définition	Domaine d'évaluation	Avantages	Limites	Sensibilité/Spécificité
Le Mini Mental State Examination (MMSE)	Il est basé sur un score de 30 pts, avec 30 étant le score parfait. Les scores qui doivent susciter des soucis: < 29 pour les <50ans, < 28 pour 50-79 et < 26 pour 80-89	Mémoire récente Orientation dans le tps et l'espace Langage Praxie Attention/Concentration	Fiable Teste plusieurs domaines de la fonction cognitive Facile à administrer (5-10min)	Insensible pour les Individus ayant des problèmes de mémoire légers mais cliniquement pertinents L'intervalle entre l'enregistrement et le rappel n'est pas standard	Sensibilité: 80- 85% Spécificité: 76-80%
Le Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	Instrument de dépistage basé sur un score de 30pts, qui s'est avéré utile dans le diagnostic de la démence et du TCL	Mémoire Attention Langage Fonction exécutive Fonction visio-spatiale	Dispose d'instructions claires Il couvre plusieurs domaines cognitifs Traduits à plus de 45 langues, avec des versions pour les patients aveugles	Il est encore nouveau et les données normatives sont encore limitées	Sensibilité: 90%(TCL), 100% (MA légère) Spécificité: 90% (MA légère vs TCL)

Tableau 8 : Tests neuropsychologiques spécifiques pour évaluer les différents domaines cognitifs.[158, 159, 185]

Domaines cognitifs spécifiques		Batterie de tests	Sensibilité/spécificité
Mémoire	Mémoire épisodique	Le rl/ri 16 items	Sb:80%, Sp:87%(TCL)
		Le CVLT	Sb:50%,Sp:98% (MA légère vs CN)
		Le RI-48	Sb:88%, Sp:89% (MA très légère vs CN)
		Les 15 mots de Rey	Sb: 50%, Sp:97%(MA vs Autres démences)
	Mémoire sémantique	Le Category fluency test	NA
Langage		Le Boston naming test	Précision: 77%
Fonctions exécutives		Tests de fluence verbale	NA
		Le trail making test (Flexibilité)	NA
		Le Stroop test (inhibition)	NA
		Test de classement des cartes de Wisconsin	NA
Capacités Visio-Spatiales		Test de rétention visuelle de Benton	NA

2.4. Evaluation fonctionnelle

La difficulté à effectuer les activités quotidiennes est l'un des premiers signes du déclin cognitif[158]. Les AVQ sont divisées en activités de base (par exemple, prendre un bain, aller aux toilettes) et en activités instrumentales (par exemple, faire les courses, gérer les finances), ces dernières sont plus vulnérables au début de la maladie[185, 186]. L'évaluation fonctionnelle est nécessaire pour le diagnostic de la démence. Elle permet également d'évaluer les besoins en matière de soins personnels et institutionnels.[185, 189]

Il n'existe pas de Gold-Standard pour l'évaluation des AVQ. Les tests les plus utilisées sont celles de l'échelle ADL, l'IADL (Instrumental activities of daily living) ou le questionnaire des activités fonctionnelles FAQ.[158, 188]

2.5. Evaluation psycho-comportementale

Les SCPD sont souvent associés à la souffrance et au handicap des patients atteints de DTA. Ils contribuent également au fardeau des aidants, accélèrent le placement dans les institutions et augmentent le coût de la prise en charge.[186, 194]

L'évaluation des symptômes psycho-comportementaux, nécessite un examen approfondi pour recueillir des informations spécifiques et détaillées sur l'histoire clinique, les expériences subjectives du patient et son comportement objectif.[194]

Les informations provenant d'un membre de la famille ou d'un aidant fiable sont essentielles pour obtenir une caractérisation adéquate des troubles neuropsychiatriques à partir des situations de la vie quotidienne, car de nombreux symptômes ne peuvent être mis en évidence lors de l'examen clinique.[186, 188, 194]

Plusieurs échelles globales ou spécifiques, fiables et validées sont utilisées pour quantifier les SPCD et ce, sur la base des données recueillies lors de l'évaluation clinique des patients et des entretiens avec les aidants.[185, 194]

Actuellement, l'une des échelles les plus utilisées pour évaluer les SPCD est l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI)[177] dont la validité et la fiabilité sont établies dans plusieurs langues[194]. Il consiste en un entretien semi-structuré évaluant rétrospectivement 12 symptômes sur la base des informations fournies par l'aidant: délires, hallucinations, agitation, dépression, anxiété, apathie, irritabilité, euphorie, désinhibition, comportement moteur aberrant, troubles du comportement nocturne et anomalies du comportement alimentaire[158, 194]. Le score reflète non seulement l'effet des SPCD sur le patient mais aussi leur retentissement sur l'aidant[158]. Cette échelle est également utilisée pour évaluer l'impact du traitement sur l'évolution de ces symptômes.[158, 185]

La dépression peut parfois se présenter sous la forme d'un syndrome démentiel[177]. Sur ce, il est important que les cliniciens prennent en considération son dépistage lors de

l'évaluation de la MA ou du TCL[158]. Parmi les échelles utiles dans l'évaluation de la démence, on cite à côté du NPI qui est plus global un test plus spécifique, le GDS ou le Geriatric Depression Scale.[158, 188]

2.6. Examens complémentaires

2.6.1. Examens biologiques

Bien qu'il ne soit pas une cause véritable de démence, le déclin de quelques fonctions peut aboutir à une altération de la cognition.[158]

La réalisation d'un bilan permet d'écarter des causes curables de cette pseudo-démence (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) ou de dépister des comorbidités. [186]

Les tests les plus recommandés sont :[158, 185, 186, 188]

- Ionogramme sanguin
- Glycémie
- Hémogramme
- CRP
- Calcémie
- ASAT, ALAT, γ GT
- Urée, Créatinine
- Albuminémie
- Vit B12, Acide folique
- TSH
- Sérologie syphilitique
- VIH
- Borrélia

Après avoir écarté les causes de la pseudo-démence, L'attention doit être focalisée sur les causes véritables du Sd. Démentiel (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) dont la principale est la MA.

2.6.2. Neuroimagerie morphologique

Son utilisation dans le diagnostic de la MA, a pour objectif d'éliminer en premier lieu toute pathologie alternative (Processus expansif intracrânien, lésion vasculaire, Sclérose en plaques, Maladie de Creutzfeldt-Jacob, Paralyse supranucléaire progressive et la démence frontotemporale...), contribuant à la démence et de répertorier en deuxième lieu les profils caractéristiques, en rapport avec la MA (Atrophie du lobe temporal médian).[158, 186, 195]

La Tomodensitométrie (TDM) et l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) sont des techniques standards d'imagerie morphologique utilisées dans le Diagnostic de la démence et du TCL, sous les recommandations Européennes et Américaines, avec chacune présentant des avantages et des inconvénients.[158, 185, 186]

L'IRM est contre indiquée chez les patients claustrophobes, agités et ceux portant un Pacemaker, il est donc plus convenable de réaliser un scanner-TDM car il est plus rapide et tolérable.[195, 196]

L'IRM a une capacité de distinguer les différents tissus du cerveau[195]. Son utilisation dans la pratique a permis de détecter chez les patients atteints de la MA, une atrophie du lobe temporal médian (hippocampe, amygdale, cortex entorhinal et gyrus parahippocampique), ainsi qu'un élargissement ventriculaire et une diminution du volume cérébral total[196]. Cette technique est également utilisée pour différencier la MA des autres pathologies neurodégénératives qui conduisent à la démence telles que la démence à corps de Lewy, la dégénérescence lobaire frontotemporale et la démence de la maladie de Parkinson.[185, 196]

Pour des raisons pratiques, il convient d'utiliser un protocole d'IRM comprenant au moins les séquences coronales T1 et axiales T2 ou Flair.[185]

2.7. Examens paracliniques spécifiques

2.7.1. Neuroimagerie fonctionnelle

Ce type d'imagerie n'est pas recommandé en routine [196] du fait de sa sensibilité et spécificité qui ne sont pas significatives. Toutefois, dans une situation où l'évaluation suggère que le patient souffre d'une maladie neurodégénérative atypique, une étude d'imagerie fonctionnelle qui mesure la fonction cérébrale globale peut être utile.[158]

Il existe deux principales techniques d'imagerie fonctionnelle qui mesurent la fonction cérébrale globale en pratique clinique. Il s'agit de la TEMP (Tomographie par émission monophotonique) utilisant comme traceur le Technetium-99 et la TEP (Tomographie par émission de positron) utilisant comme traceur le Fluorodéoxyglucose (FDG)[158, 196]. Ces techniques fournissent respectivement des informations sur la perfusion cérébrale et le métabolisme régional du glucose.[196]

Les zones étant plus actives métaboliquement montrent une radioactivité plus élevée et vice versa. Avant qu'une zone du cerveau ne devienne atrophiée, il est probable qu'elle devienne tout d'abord moins active sur le plan métabolique. Ainsi, les techniques d'imagerie fonctionnelle sont généralement plus sensibles aux dysfonctionnements cérébraux précoces que celles d'imagerie morphologique.[158]

Dans la MA le profil est d'un hypométabolisme/hypoperfusion temporo-pariétal bilatéral.[158, 185, 196]

Ces techniques d'imagerie fonctionnelle peuvent distinguer entre les différents types de démence chez un patient qui en est clairement atteint. Cependant, elles ne sont pas utiles pour distinguer, par exemple, le vieillissement normal du TCL, ou la dépression du stade léger de DTA.[158, 196]

L'imagerie fonctionnelle est plus susceptible de détecter des changements cérébraux dans des périodes relativement courtes (6-12 mois) par rapport à l'imagerie morphologique. Sur ce, si l'évaluation n'est pas concluante à un moment donné, la réalisation d'une imagerie fonctionnelle dans un délai de 6 à 12 mois a plus de chances de donner des résultats informatifs que la répétition d'une imagerie morphologique.[158]

2.7.2. Biomarqueurs de la maladie d'Alzheimer

2.7.2.1 TEP Amyloïde

Elle consiste tout d'abord en une injection de ligand radioactif (traceurs fluorés) ciblant les agrégats amyloïdes, ensuite une TEP est réalisée afin d'afficher les foyers d'accumulation amyloïde anormale.[196]

Le Florbetapir est le premier ligand amyloïde fluoré approuvé par la FDA pour diagnostiquer les patients avec un TCL.[158]

Une étude prospective de cohorte menée chez des patients ayant une espérance de vie de moins de 6 mois au moment de l'inscription, a montré que le Florbetapir a une sensibilité de 92% et une spécificité de 100% lorsqu'il est réalisé 2 ans avant l'autopsie (qui est le Gold standard pour le diagnostic de la démence) et une sensibilité de 96% avec la même spécificité lorsqu'il est réalisé un an avant l'autopsie.[197]

Le dépôt amyloïde n'est pas pathognomonique de la MA, en fait, il est peu spécifique, car il peut être aussi présent chez les patients atteints de démence à corps de Lewy ou bien même chez des sujets âgés avec une fonction cognitive normale. Par conséquent, une TEP amyloïde positive n'a aucune valeur diagnostic, par contre, un résultat négatif peut être instructif car le dépôt amyloïde est une caractéristique déterminante de la MA.[196]

2.7.3. Analyse du LCR

Il existe une analyse standard (cellules, glucose, protéines, électrophorèse des protéines) qui est réalisée dont le but d'identifier les conditions qui pourraient imiter ou coexister avec la MA et une analyse spécifique qui vise à mettre en exergue les caractéristiques pathognomoniques de la MA.[188, 198]

Le ratio albumine (rapport : albumine LCR/albumine Sérum) est le biomarqueur standard qui valide l'intégrité de la BHE. Une augmentation de ce rapport indique une atteinte de la BHE[198]. Ce profil se retrouve dans divers troubles, tels que les infections (par exemple, Maladie de Lyme) et les maladies inflammatoires (par exemple, le syndrome de Guillain-Barré), les tumeurs cérébrales et les maladies cérébrovasculaires, dont de nombreux cas de démence vasculaire[185, 198].

Le ratio albumine est normal chez les patients atteints de la MA, mais il augmente souvent en cas de présence d'une pathologie cérébrovasculaire concomitante. Ainsi, ce taux pourrait être utile pour exclure d'autres causes de lésions cérébrales et pour identifier les patients atteints de MA pure.[198]

Le système immunitaire répond aux troubles inflammatoires ou infectieux chroniques du SNC, tels que la sclérose en plaques et la maladie de Lyme, en produisant des anticorps. Ce processus est appelé production d'immunoglobulines intrathécales. La majorité des patients atteints de la maladie d'Alzheimer ne présentent aucun signe de production d'immunoglobulines intrathécales, ce qui fait de ce processus un outil précieux pour exclure les troubles inflammatoires et infectieux chroniques du bilan clinique de la maladie d'Alzheimer.[198]

Il existe trois biomarqueurs mesurés dans le LCR qui peuvent être utiles dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer : A β 42, tau total et tau hyper-phosphorylée.[158, 185, 198]

De nombreuses études ont montré que les patients atteints de la MA présentent une augmentation marquée des niveaux de Tau totale et du pTau et une réduction des niveaux de A β -42.[185, 198]

D'autres études ont montré que, lorsque les biomarqueurs A β 42, tau total et p-tau sont combinés, la maladie d'Alzheimer pourrait être distinguée des autres formes de démence avec une sensibilité et une spécificité de 85 à 90 %[199]. Une autre étude menée pendant 6 ans a montré qu'il était également possible de prédire l'évolution des patients atteints de troubles cognitifs légers vers la maladie d'Alzheimer avec une sensibilité de 95 % et une spécificité de 85 %[200]

V. Traitement

À défaut d'un traitement pouvant arrêter ou modifier la progression de la MA, les thérapies actuelles visent à améliorer la qualité de vie du patient, à maintenir un bon niveau d'indépendance fonctionnelle et à alléger sa souffrance physique et psychique.[201]

Dans la pratique clinique, des options pharmacologiques et non-pharmacologiques sont mises en place[3] pour permettre au patient de s'engager auprès de sa famille avec une perte d'autonomie moins prononcée, retardant ainsi son placement dans des institutions ou dans des milieux de vie restrictifs.[202]

La prise en charge médicamenteuse de la MA, a comme objectifs [201, 202] :

- Traiter les symptômes du déclin cognitif.
- Retarder la progression de la perte fonctionnelle.
- Gérer les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence.

L'éducation des patients et des familles sur l'utilisation des médicaments approuvés pour le traitement de la MA, se concentre sur l'initiation précoce de la thérapie médicamenteuse et ses objectifs réalistes, y compris les avantages limités et les effets indésirables potentiels des médicaments.[202-204]

Les sujets âgés atteints de la MA, présentent souvent de multiples comorbidités et syndromes gériatriques, qui peuvent nécessiter un traitement. Le rôle des cliniciens dans ce cas-là, est de maximiser les avantages des interventions pour ces affections comorbides afin d'améliorer l'état général du patient, y compris ses capacités cognitives et fonctionnelles. Les facteurs de risque cardiovasculaires sont associés à une progression plus rapide de la MA, leur gestion optimale doit être une priorité au début du traitement de la MA.[202]

Les mécanismes pathologiques de la maladie d'Alzheimer **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** constituent généralement une base pour l'Approche thérapeutique utilisée en clinique ainsi qu'une issue pour les nouvelles stratégies pharmacologiques **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** actuellement testées au domaine de la recherche.

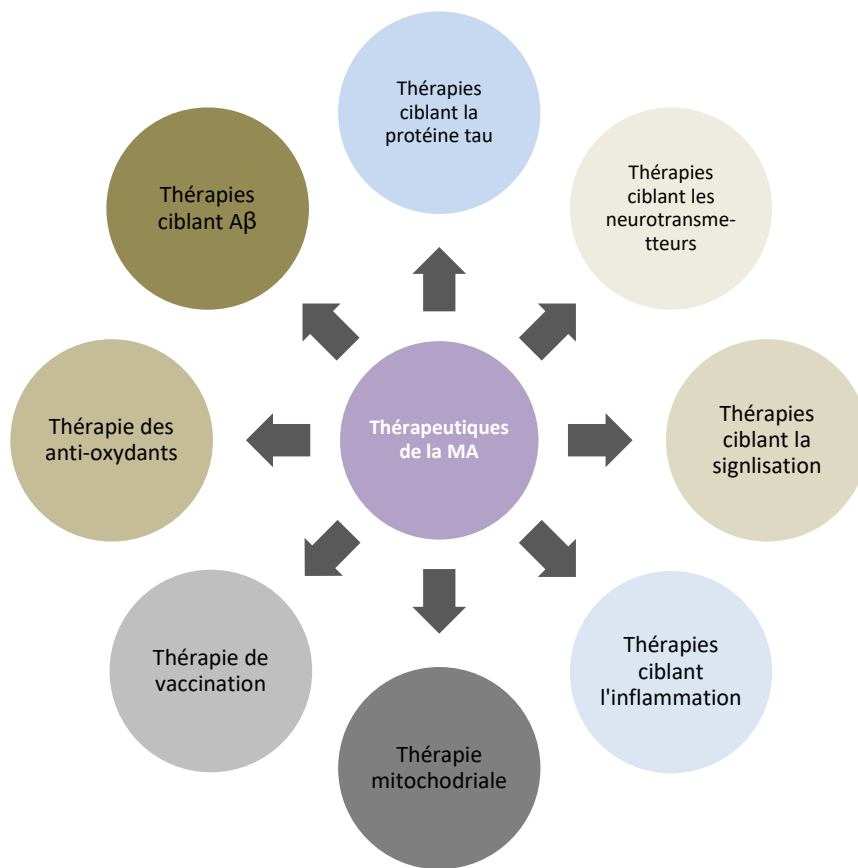


Figure 12 : Approches thérapeutiques de la MA[132]

1. Médicaments approuvés pour le traitement symptomatique de la MA

Les médicaments approuvés pour le traitement de la MA, comprennent des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IAChE) et un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate.

La FDA a approuvé quatre inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, Sauf que le premier, la Tacrine, a été retiré du marché en raison de l'aggravation des effets indésirables hépatiques et des problèmes de tolérance. Les IAChE actuellement commercialisés au États-Unis et en France sont, le Donépézil, la Galantamine et la Rivastigmine, les deux premiers sont disponibles sous forme de doses orales, la Rivastigmine étant également disponible sous la forme de patch transdermique, le seul antagoniste NMDA actuellement approuvé est la Mémantine orale.

Tous les médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la MA sont commercialisés au Maroc excepté une seule molécule, la Galantamine.

1.1. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

La découverte du déficit cholinergique dans la MA, avait donné naissance à "l'hypothèse cholinergique", attribuant une grande partie de l'altération cognitive spécifique de la maladie, à ce trouble. Cette hypothèse repose sur de nombreuses preuves notamment, des études pharmacologiques, des essais sur des animaux, et des essais cliniques. Cette hypothèse a servi de base pour la recherche d'une éventuelle efficacité thérapeutique des agents cholinergiques, dont les anticholinestérasiques. [205, 206]

L'amélioration de la transmission cholinergique par inhibition de l'acétylcholinestérase est considérée comme étant l'approche la plus efficace à ce jour pour traiter les symptômes cognitifs de la MA.[207]

Tous ces médicaments agissent essentiellement de la même manière, en inhibant d'une manière réversible l'acétylcholinestérase, ce qui empêche la dégradation de l'acétylcholine et augmente son séjour synaptique. En augmentant le niveau d'acétylcholine dans la synapse, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase sont supposés améliorer la cognition.[208]

1.1.1. Caractéristiques pharmacologiques des IAChE

Tableau 9 : Caractéristiques générales des IAChE[202, 208-211]

Molécule	Mécanisme d'Action	Pharmacocinétique	Indications	Effets indésirables fréquents
Donépezil, Dérivé pipéridinique	Inhibe d'une manière réversible l'acétylcholinestérase en se liant à deux sites anioniques différents de l'enzyme.	Liaison aux PP: 96% Métabolisme hépatique: CYP2D6,CYP3A4 Effet de premier passage hépatique important Demi-Vie d'élimination: 70h Elimination: Urinaire et fécale	DTA: Stade léger à Modéré DTA: Stade Modéré à sévère	Nausée
Rivastigmine, carbamate	Inhibiteur pseudo-irréversible de l'acétylcholinestérase, il inhibe à la fois l'AChE et la BuChE	Liaison aux PP: 40% Métabolisme hépatique par N-déméthylation Demi-Vie d'élimination: 2h Elimination complète Urinaire: >90% Fécale: 1%	DTA: Stade léger DTA: Stade modéré	Vomissement
Galantamine Alkaloïde tertiaire	Inhibiteur sélectif, réversible et compétitif de l'AChE Modulateur allostérique agissant en synergie avec l'Ach pour augmenter l'activation des nAChRcs. Augmente la libération du glutamate, la sérotonine, la dopamine et le GABA en modulant l'activité des nAChRcs	Liaison aux PP: 18% Métabolisme hépatique: CYP450, isoenzymes 2D6 et 3A4 Demi Vie d'élimination: 5-7h Elimination Urinaire: 95% Fécale :5%	DTA: stade léger DTA: Stade modéré	Diarrhée Anorexie

Tableau 10 : Contre-indications et Interactions médicamenteuses des IAChE[209-213]

Molécule	Contre-Indications	Interactions médicamenteuses
Donépezil, Dérivé pipéridinique	Hypersensibilité connue au Donépezil ou aux dérivés de la pipéridine	Sa LPP élevée n'affecte pas et n'est pas affectée par les médicaments connus pour avoir la même caractéristique (digoxine, warfarine, cimétidine et théophylline)
		avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP2D6 et 3A4 PE: Surveillance clinique
		Avec les médicaments atropiniques: à prendre en compte en raison d'une possible diminution de l'effet thérapeutique du donépezil. Une interruption brutale du médicament atropinique pourrait induire "une crise cholinergique" se manifestant par des convulsions
		Avec les β -bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque du fait du risque de bradycardie excessive PE: Surveillance clinique régulière surtout en début d'association
Rivastigmine, carbamate	Hypersensibilité connue à la Rivastigmine ou aux carbamates et leurs dérivés	Avec d'autres médicaments anticholinestérasiques: à prendre en compte lorsque ces derniers sont indiqués dans une autre affection (myasthénie, atonie intestinale) et administrés d'une manière concomitante aux IAChE indiqués dans la MA
		Elle potentialise les effets des myorelaxants comme la succinylcholine, avec un risque d'allongement du bloc moteur. Cette association est à prendre en compte
	Antécédents de réaction au site d'application avec la forme en patch transdermique	à cause des effets additifs elle ne doit pas être administrée simultanément avec les cholinomimétiques
		Avec les médicaments atropiniques: à prendre en compte en raison d'une possible diminution de l'effet thérapeutique de la Rivastigmine. Une interruption brutale du médicament atropinique pourrait induire "une crise cholinergique" se manifestant par des convulsions
		Avec les β -bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque du fait du risque de bradycardie excessive PE: Surveillance clinique régulière surtout en début d'association

Galantamine, Alkaloïde tertiaire	Hypersensibilité connue à la Galantamine	Les anticholinestérasiques: à prendre en compte lorsque ces derniers sont indiqués dans une autre affection (myasthénie, atonie intestinale) et administrés d'une manière concomitante aux IAChE indiqués dans la MA
		Avec les médicaments favorisant les torsades de pointes PE: surveillance clinique de l'ECG
		Avec les médicaments atropiniques: à prendre en compte en raison d'une possible diminution de l'effet thérapeutique de la Galantamine. Une interruption brutale du médicament atropinique pourrait induire "une crise cholinergique" se manifestant par des convulsions.
		avec les inducteurs et les inhibiteurs du CYP2D6 et 3A4 PE: Surveillance clinique
		Avec les β -bloquants utilisés dans l'insuffisance cardiaque du fait du risque de bradycardie excessive PE: Surveillance clinique régulière surtout en début d'association
		Les anticholinestérasiques: à prendre en compte lorsque ces derniers sont indiqués dans une autre affection (myasthénie, atonie intestinale) et administrés d'une manière concomitante aux IAChE indiqués dans la MA

Tableau 11 : Dosage, titration posologique et mode d'administrations des IAChE[202, 208, 214]

Molécule	Forme	Dose initiale	Fréquence d'administration	Titration posologique
Donépezil, Dérivé pipéridinique	Comprimé	5mg	1fois/j	Augmenter à 10mg DIE après 4 à 10 semaine sous la dose initiale
	Comprimé Orodispersible			Passer à 23mg DIE après 3mois supplémentaires. (DTA au stade sévère)
Rivastigmine, carbamate	Gélule	1,5mg	2fois/j	Augmenter les doses de 3mg BID en respectant des intervalles de 2-4 semaines entre les augmentations jusqu'à la dose de 6mg BID
	Solution buvable	1,5mg		
	Patch transdermique	4,6mg	Appliquer chaque 24h	Augmenter les doses dans des intervalles de 4 semaines, avec la 1ère 9,5mg et la 2ème 13,3mg/24h
Galantamine, Alkaloïde tertiaire	Gélule à libération prolongée	8mg	1fois/j	Augmenter les doses dans des intervalles de 4 semaines avec la 1ère 16mg DIE et la 2ème 24mg DIE
	Solution buvable	4mg	2fois/j	Augmenter les doses dans des intervalles de 4 semaines avec la 1ère 8mg BID et la 2ème 12mg BID

1.1.2. Mises en garde et précautions d'emploi

Ces médicaments doivent être pris avec précaution (évaluation de la balance bénéfice/risque) lors des situations suivantes [202, 208] :

- Bradycardie
- Syncope
- Maladie du Sinus
- Anomalies de la conduction supraventriculaire
- Maladie Pulmonaire Obstructive Chronique
- Asthme
- Insuffisance hépatique
- Insuffisance rénale (surtout avec la Galantamine)
- Troubles convulsifs
- Rétention urinaire ou Uropathie Obstructive
- Maladies Ulcéreuses
- Saignement gastro-intestinal
- Utilisation concomitante des AINS
- Anesthésie
- Poids < 55kg

En présence des troubles de la conduction et du rythme cardiaque, l'administration des IAChE peut causer ou aggraver une bradycardie ou un bloc cardiaque. Il est donc impératif de vérifier l'ECG de ces patients.

1.1.3. Efficacité, sécurité et tolérance

Le Cochrane Dementia Group a publié trois revues systématiques étudiant l'efficacité et la sécurité des trois médicaments. Les données ont été extraites à partir des essais randomisés, en double aveugle, en groupes parallèles, dans lesquels la réponse au traitement avec chacun des inhibiteurs a été comparée à un placebo chez des patients atteints de MA au stades léger à modéré. Les trois médicaments ont eu un effet thérapeutique similaire pendant une durée de six mois à une année, sur les échelles d'évaluation globale (une légère amélioration de la fonction cognitive de 2,7 points en moyenne sur l'ADAS-Cog).[204, 205, 208]

Des améliorations du comportement et des activités de la vie quotidienne ont été également notées chez les patients traités avec l'un de ces trois agents; cependant, aucun de ces médicaments n'a un effet thérapeutique important, et la signification clinique de ces effets est discutable.[204]

Une revue systématique réalisée par le centre de « l'Evidence Based Practice » de l'Université McMaster, a évalué 92 publications dont 59 étudiaient les agents pharmacologiques utilisés dans le traitement des démences. Les auteurs avaient conclu que les anticholinestérasiques peuvent entraîner une amélioration qui est statistiquement significative, mais qui est cliniquement marginale comme le montrait les échelles d'évaluation globales et spécifiques.[215]

Dans une étude randomisée en double aveugle et multi-site, qui a inclus 1371 patients atteints de la MA au stade modéré à sévère, l'administration de 23 mg/j de donépézil n'a pas entraîné une différence significative par rapport à la dose de 10mg/j sur l'échelle CIBiCP. Cette dose élevée du donépézil a été associée d'une part à l'augmentation du taux des patients qui ont abandonné le traitement et d'autre part à une augmentation substantielle du taux des effets indésirables par rapport à la dose de 10mg/j.[215, 216]

Un essai clinique comparatif randomisé en double aveugle, a été conduit pendant 24 semaines dans le but d'étudier l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la Rivastigmine Patch chez des patients atteints de la MA au stade sévère[217]. Les 2 groupes de patients ont été assignés à recevoir au hasard des doses différentes de la rivastigmine Patch soit, 4,6mg/24h et 13,3mg/24h. Les patients ayant reçu la dose la plus élevée ont montré une amélioration

fonctionnelle et cognitive par rapport à ceux qui ont reçu la dose de 4,6mg/24h[215, 217]. Dans l'ensemble les taux d'abandon et d'effets indésirables étaient pratiquement similaires dans les deux groupes.[215]

Burns et al. Avaient conduit un essai randomisé en double aveugle sur des patients atteints de la MA au stade sévère, âgés de 84 ans et institutionnalisés, pour évaluer l'efficacité de la Galantamine[218]. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir la galantamine titrée à 24mg/j ou un placebo. Selon les résultats de l'étude la galantamine a un avantage clinique limité, avec une légère augmentation de la fonction cognitive et sans aucun effet sur les activités de la vie quotidienne.[215, 218]

Une revue systématique et une méta-analyse des essais cliniques contrôlés randomisés réalisée par Blanco-Silvente et al., avait trouvé que les IAChE ont montré une modeste efficacité sur la fonction cognitive et la symptomatologie globale, une efficacité statistiquement significative mais cliniquement marginale sur les capacités fonctionnelles et aucune preuve d'efficacité sur les SPC des patients atteints de la MA au stade léger à modéré. Les résultats indiquaient également que la modeste amélioration des symptômes de la MA ne compense pas les effets indésirables fréquents de ces médicaments, car le taux d'abandon était plus élevé avec les IAChE qu'avec le placebo. Sur ce leur rapport bénéfice/risque est discutable.[219]

Le Nombre de Sujets à Traiter (NST ou NNT) est le nombre de patients qui doivent recevoir le traitement en question pour qu'un patient obtienne un bénéfice spécifique. Ce paramètre traduit les résultats des essais randomisés pour faciliter leur application dans la prise de décision clinique[220]. Une amélioration ≥ 4 sur l'ADAS-Cog est généralement considérée comme étant significative et les NST sont acceptablement bas dans un intervalle de 4 à 13 pour les trois principes actifs. Pour le donépézil, quatre patients devraient recevoir 10 mg de donépézil pendant 6 mois pour qu'un patient présente une amélioration de 4 points ou plus sur l'ADAS-Cog[206].

Jusqu'à présent il y a eu relativement peu d'essais comparatifs entre les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. La majorité de ces études sont des essais ouverts ce qui rend leurs données difficiles à interpréter.[205, 208]

L'efficacité des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase reste controversée car la plupart des essais randomisés contrôlés ont été conduit pendant de courtes durées[204] et les essais de longue durée ont donné des résultats contradictoires, ce qui met en question leurs avantages à long terme et la durée optimale de leur utilisation.[205]

1.2. Inhibiteurs des récepteurs NMDA du Glutamate (Mémantine)

Lorsque la MA évolue vers les stades modérés à sévères, la mémantine peut être ajouté à un IACHÉ ou utilisée seule[202]. Cette molécule réduit l'activité excessive des récepteurs glutamatergiques, afin de conserver leur fonction (PLT) dans la cognition[221]. Cette surexcitation peut s'exprimer plus fréquemment avec la progression de la maladie, d'où son indication dans la MA modérée à sévère.

1.2.1. Efficacité

Une revue systématique a été réalisé par le groupe Cochrane afin de déterminer l'efficacité et la sécurité de la mémantine chez les sujets atteints de démence, ainsi que pour évaluer son bénéfice clinique lorsqu'elle est Co-administré avec un IACHÉ. L'étude a décrit un avantage clinique modéré de ce médicament sur les patients au stade modéré à sévère de la DTA qui se produit indépendamment de la prise de l'IACHÉ par rapport aux patients au stade léger, chez qui aucun avantage n'a été observé.[222]

Une autre revue Cochrane avait conclu que la mémantine à la dose de 20mg/j administrée dans une durée de 6 mois avait montré une légère amélioration de la cognition (3 points sur le SIB) et de la capacité à réaliser les activités de la vie quotidienne (1,3 point sur l'ADCS-ADL) chez les patients atteints de DTA au stade modéré à sévère. Cette amélioration est statistiquement significative mais cliniquement marginale[204].

1.2.2. Caractéristiques pharmacologiques

Tableau 12 : Caractéristiques générales de la mémantine[202, 221, 223, 224]

Molécule	Mécanisme d'Action	Pharmacocinétique	Indications	Effets indésirables fréquents
Mémantine, Dérivé de l'amantadine	Antagoniste non-compétitif, voltage-dépendant et d'affinité modérée pour les récepteurs NMDA, module la transmission glutamatergique en diminuant l'activité des récepteurs NMDA par blocage du flux de Ca ²⁺	LPP: 45%		Sensations vertigineuses
		Métabolisée partiellement par le foie et convertie en 3 métabolites polaires qui n'ont quasiment pas d'activité antagoniste des Rc NMDA	DTA: stade modéré à sévère	Somnolence
		Demi-Vie d'élimination: 60-100h		Constipation
	Agoniste dopaminergique	Elimination: Urinaire		Céphalées
				Confusion
				Hypertension

Tableau 13 : Contre-indications et interactions médicamenteuses de la mémantine[224, 225]

Molécule	Contre-Indications	Interactions médicamenteuses
Mémantine, Dérivé de l'amantadine	Hypersensibilité connue à la mémantine	Interactions d'ordre pharmacocinétique
		une augmentation des concentrations plasmatiques de la mémantine peut survenir en cas d'administration concomitante d'agents utilisant le même système de transport cationique rénal que l'amantadine, tels que la cimétidine, la ranitidine, le procaïnamide, la quinidine, la quinine et la nicotine.
		Les taux sériques d'hydrochlorothiazide peuvent être réduits par l'administration concomitante de la mémantine
		Possible augmentation de l'INR chez les patients sous warfarine: Surveillance clinique
		Interactions d'ordre pharmacodynamique
		La mémantine ne doit pas être administrée avec des médicaments qui agissent sur le même système de récepteurs (NMDA) (amantadine, kétamine, dextrométhorphan) en raison du risque de psychose pharmacotoxique
		Un seul rapport de cas a été publié sur un risque possible de l'association mémantine-phénytoïne

Tableau 14 : Dosage, titrations posologique et mode d'administrations de la mémantine[214, 224-226]

Molécule	Forme	Dose initiale	Particularités liés à l'administration	Titration posologique
Mémantine, Dérivé de l'amantadine	Comprimé pelliculé	5mg BID	Prendre avec la nourriture	Semaine 1: 5mg DIE le matin
				Semaine 2: 5mg BID
	Solution buvable		Si 2fois/j Prendre le matin et le soir	Semaine 3: 10mg DIE le matin et 5mg DIE le soir
				Semaine 4: 10mg BID si tolérée

1.2.3. Mises en garde et précautions d'emploi

Ce médicament doit être prescrit avec précaution en cas d'épilepsie, d'antécédents de convulsions ou de facteurs prédisposant à l'épilepsie. Une surveillance attentive est recommandée en cas de pH urinaire élevé, qui peut réduire le taux d'élimination rénale de la mémantine. Les patients souffrant d'infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque congestive non compensée ou d'hypertension non contrôlée doivent être étroitement surveillés. En raison d'un manque de données, la mémantine n'est pas recommandée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique sévère.[224, 227]

1.2.4. Sécurité et tolérance

Une analyse systématique réalisée par le groupe Cochrane a montré qu'il n'existe pas une grande différence dans les taux d'arrêt de la mémantine vs placebo avec un risque relatif de 0,93 (IC 95% 0,83 à 1,04), qui correspond à 13 personnes de moins pour 1000.[222]

Selon les ECR à Fort niveau de preuves, la proportion des patients ayant subi au moins un effet indésirable est presque la même entre les groupes mémantine vs placebo avec un RR de 1,03 (IC 95 % 1,00 à 1,06)[222]. En tenant compte des données de tous les essais admis dans l'analyse systématique, les résultats[222] montrent que:

- La mémantine et le placebo ont le même risque d'entraîner les chutes (Fort niveau de preuves)
- La mémantine est 1,6 fois plus susceptible d'entraîner des sensations vertigineuses (6,1 % contre 3,9 %). (Niveau intermédiaire de preuves)
- La mémantine est 1,3 fois plus susceptible d'entraîner des céphalées (5,5 % contre 4,3 %) (Niveau faible de preuves)

Une revue systématique est effectuée par l'EMA en se basant sur 9 ECR qui avaient étudiés la mémantine en monothérapie et en association à un IChE. 1784/3379 patients ont reçu de la mémantine pendant une période de 6 mois (le reste a reçu le placebo). Selon les résultats le taux d'incidence global des EI dans la population assignée à la mémantine était plus élevé (70%), cependant celui des EI sévères était légèrement faible (statistiquement non significative) par rapport au groupe de patients sous placebo (12.7%vs.13.8%)[227]. Aucune association ou causalité n'a été établie entre les EI et l'exposition aux produits utilisés chez les 2 groupes de patients pendant la durée de l'ECR en double aveugle. Les décès étaient d'origine cardiovasculaire ou respiratoire sans aucun lien avec le produit.

1.3. Compliance, observance et adhésion

Dans les ECR 8%-25% des patients cessent d'utiliser les anticholinestériques[228]. Les facteurs statistiquement associés au risque de non-adhésion au traitement symptomatique de la MA sont : l'hospitalisation, la polymédication, le sexe féminin, l'oubli de la prise du traitement ou de la posologie, l'isolement, la perte de poids, l'utilisation de quelques médicaments comme les anticholinergiques ou les benzodiazépines et l'aggravation des effets indésirables.[228, 229]

Les effets secondaires les plus fréquents des anticholinestériques sont de nature gastro-intestinale[202]. En général ces effets disparaissent dans quelques jours et n'entraînent aucune détresse pour le patient, mais lorsqu'ils persistent, il est conseillé de réduire la dose ou de changer le moment de la prise, avec une possibilité de prendre le médicament le soir pour éviter de sentir ces effets qui surviennent généralement pendant le pic des concentrations (2-6heures après la prise de l'IChE)[208]. L'insomnie est un effet secondaire qui pourrait survenir avec la prise des IChE[230], sur ce, la prise peut être déplacée au matin, ainsi la concentration maximale du médicament sera atteinte pendant les heures d'éveil[208]. Si ces effets

commencent à altérer la qualité de vie du patient, il est recommandé de discontinuer le traitement.[204, 214]

La mémantine présente généralement une bonne tolérance. Les effets indésirables les plus signalés au cours des essais cliniques sont les céphalées, constipation, sensations vertigineuses et confusion, cependant les ECR rapportent un taux d'abandon dû aux EI, pratiquement similaire à celui du placebo.[231]

Dans la pratique clinique, la galénique peut présenter des solutions pratiques ainsi que des obstacles quant à l'observance et à l'adhésion au traitement.[202]

Comme la capacité à respecter les exigences en matière d'administration peut être altérée avec l'évolution de la maladie[228], les comprimés qui doivent être avalés entièrement peuvent présenter un défi pour les patients ayant des problèmes de déglutition. Les solutions orales, les patchs transdermiques et les gélules à libération prolongée, qui peuvent être ouvertes et saupoudrées sur de la compote de pomme par exemple, sont des formes galéniques adaptées aux terrains spécifiques. Les produits à prise quotidienne unique sont associés à une meilleure adhésion et les produits à libération prolongée peuvent également éviter les effets secondaires accrus observés avec les pics de concentrations généralement plus élevés des produits à libération immédiate. L'adhésion à une application et un retrait corrects du patch peut être plus compliquée chez un patient recevant d'autres médicaments sous forme de patchs transdermiques avec une fréquence d'application différente.[202, 208, 232]

2. Médicaments prescrits hors autorisation de mise sur le marché

La prescription hors AMM, est toute utilisation du médicament dans le cadre d'une indication qui ne figure pas sur le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP). Cette utilisation peut dans certains cas devenir une pratique incluse dans les guidelines émises par les sociétés savantes.[233]

Le praticien prescrit hors AMM dans des situations diverses, comme dans le cas des conditions pathologiques pour lesquelles aucun médicament n'a été approuvé ou lorsqu'il existe des populations qui n'ont pas été étudiées dans les essais cliniques et pour lesquelles il n'y a pas de formulation appropriée. Cette prescription doit être justifiée par un certain nombre de

preuves pour soutenir l'utilisation hors indication. [234]

Une enquête menée par Radley et co, afin de quantifier l'ampleur de la prescription hors AMM en milieu extra-hospitalier aux USA, a révélé que 21% des prescriptions correspondaient à des utilisations hors AMM, et que seulement 27% de ces prescriptions sont basées sur des preuves scientifiques solides.[235]

2.1. Traitement des symptômes psycho-comportementaux de la démence

Les SPCD sont très fréquents dans la MA, ils sont souvent liés à la détérioration de la qualité de vie du patient ainsi que celle de l'aidant. Malgré l'importance de ces troubles, une approche thérapeutique consensuelle n'existe pas.[236]

La prise en charge actuelle des SPCD comprend des interventions non pharmacologiques notamment psychosociales et environnementales ainsi que des interventions médicamenteuses. Elle commence tout d'abord par une recherche minutieuse des facteurs déclenchants ou exacerbant ces symptômes, notamment des facteurs environnementaux (mauvaise hygiène du sommeil, les changements sensoriels et l'ennui), des conditions médicales (infections urinaires et autres infections, constipation, déshydratation et douleur), la coexistence d'une comorbidité psychiatrique (un trouble dépressif ou anxieux majeurs), des facteurs psychologiques (les sentiments d'inadéquation et d'impuissance et la crainte d'être un "fardeau" pour la famille), des facteurs liés à la MA (la perte de l'indépendance fonctionnelle et l'aggravation des troubles cognitifs) et la prise de certains médicaments.[185, 237, 238]

Plusieurs algorithmes ont été publiés dans le but de guider le processus thérapeutique des SPCD, les plus connus sont la méthode 3R (répéter, rassurer, rediriger), l'approche ABC (Antécédents, comportement, conséquences) et l'algorithme DATE (Décrire, Analyser, Traiter, Evaluer).[237-239]

Une approche standardisée et basée sur des données probantes avait été développée par un panel d'experts des universités Michigan et Johns Hopkins. Sous l'abréviation de DICE cette approche permet de détecter et de gérer les SPCD, d'examiner attentivement les causes possibles et d'intégrer des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques.[237]

Plusieurs sociétés savantes recommandent les interventions non médicamenteuses

comme une approche de première ligne pour la prise en charge des SPC. Néanmoins, dans les situations où ces symptômes pourraient entraîner un danger imminent voire menacer la vie du patient, les psychotropes peuvent être utilisés à défaut de données[203, 215, 237]. Malheureusement ces stratégies non-médicamenteuses n'ont pas été traduites dans la pratique pour gérer les SPC, les psychotropes restent l'approche thérapeutique principale qui est souvent utilisée- *sans aucune évaluation systématique des causes potentielles de ces troubles*- malgré les préoccupations concernant leurs efficacité et sécurité.[237]

L'indication de la thérapeutique médicamenteuse dans le traitement des SPC doit être approchée avec précautions[240] car la majorité des médicaments prescrits pour cette indication, ne sont pas approuvés par les instances spécialisées et ils font uniquement l'objet d'une indication hors AMM.

L'utilisation des médicaments psychotropes doit être limitée dans le temps, et discontinuée d'une manière progressive dès l'amélioration des symptômes. Puisque le métabolisme des médicaments devient altéré chez les sujets âgés, il est recommandé d'utiliser la dose efficace la plus faible.[203, 240]

2.1.1. Antipsychotiques

Les antipsychotiques sont parmi les interventions pharmacologiques les plus étudiées dans le traitement des SPC. Des preuves modérées à solides provenant de 17 ECR montrent une amélioration des symptômes (mesurée par les échelles : NPI, Echelle de cotation psychiatrique brève, l'échelle de Cohen-Mansfield et le Clinical Global Impression of Change CGI-C) avec les antipsychotiques atypiques par rapport au placebo, Cependant des taux plus élevés de mortalité, de somnolence et d'effets indésirables extrapyramidaux et cérébrovasculaires ont été rapportés.[203]

Les antipsychotiques atypiques tels que la rispéridone et l'aripiprazole sont parmi les médicaments les plus souvent prescrits dans le traitement des SCPD. Ils sont efficaces dans le traitement de l'agitation et de l'agressivité. L'halopéridol ne peut être envisagé chez les patients atteints de DTA que dans le traitement du délire.[241]

La Société Américaine de Psychiatrie avait précisé dans son Guideline Watch de l'année 2014, que les antipsychotiques doivent être utilisés avec prudence et à la dose efficace la plus faible, car ils sont associés à des effets indésirables graves.[215]

Ces effets comprennent l'hypotension orthostatique, les convulsions, le syndrome métabolique, la prise de poids, les symptômes extrapyramidaux, les effets anticholinergiques, la sédation et l'allongement de l'intervalle QT [241-243]. La mortalité accrue chez les sujets âgés et le risque d'incidents cérébrovasculaires ont conduit à une mise en garde spécifique par la FDA sur l'utilisation potentiellement critique des antipsychotiques de première et de deuxième génération dans le traitement des SPC.[244]

Dans son Guide sur l'évaluation, la gestion et le soutien des patients atteints de la démence, le NICE recommande d'utiliser les antipsychotiques pendant la période la plus courte possible et d'évaluer régulièrement le patient au moins toutes les 6 semaines pour vérifier s'il a toujours besoin du traitement. [203]

La rispéridone est le seul antipsychotique atypique ayant une indication en France, au Maroc et à la Grande-Bretagne dans le traitement de courte durée (jusqu'à 6 semaines) de l'agressivité persistante chez les patients présentant une DTA au stade modéré à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et dans des situations où il y a un danger pour le patient ou son aidant[203]. Cependant cette molécule n'est pas approuvée pour la même indication aux États-Unis.[243]

Il est convenu que l'utilisation des antipsychotiques ne justifie pas l'interruption des interventions non-médicamenteuses. Les patients qui sont sous antipsychotiques ou bien ceux ayant subi une discontinuation de ce traitement doivent selon les guidelines bénéficier des interventions non-pharmacologiques.[203]

2.1.2. Antidépresseurs

La dépression et l'anxiété font partie des SPCD les plus courants. Dans ce cadre plusieurs antidépresseurs ont été étudiés pour le traitement de ces troubles ainsi que d'autres SPC comme l'agitation et l'agressivité. [241]

Les antidépresseurs tricycliques ne sont pas recommandés dans le traitement de la dépression chez les patients déments, parce qu'ils présentent un bénéfice limité et des risques potentiels notamment des effets indésirables anticholinergiques.[243]

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), en particulier la sertraline, le citalopram et l'escitalopram, ont une légère efficacité et une bonne tolérance[244]. Les ISRS (en particulier le citalopram) sont également utilisés pour traiter l'agitation et la psychose chez les sujets déments[178]. Une revue systématique Cochrane (de 9 ECR contre placebo) avait conclu que la sertraline et le citalopram sont associés à une modeste amélioration de l'agitation ainsi qu'une bonne tolérance par rapport au placebo et aux antipsychotiques[245]. Une étude récente du citalopram contre placebo avait montré que les patients présentant une agitation sévère et un déficit cognitif important étaient plus susceptibles à subir des effets indésirables, notamment un allongement de l'intervalle QT.[244]

En général, l'administration du citalopram et d'escitalopram à des doses élevées n'est pas recommandée chez les patients âgés atteints de démence, étant donné le risque d'allongement de l'intervalle QT[241]. Pendant le traitement par ISRS, il est nécessaire de surveiller le risque de développement d'une hyponatrémie, de nausées, de vomissements, de diarrhées, de tremblements, de saignements gastro-intestinaux et d'une détérioration du sommeil.[244]

À défaut de preuves probantes supportant l'efficacité des ISRS et de la mirtazapine dans le traitement de la dépression liée à la démence, le NICE ne recommande pas leur utilisation pour traiter la dépression légère à modérée. Néanmoins, il privilégie le recours aux interventions non-pharmacologiques. Si les symptômes dépressifs modérés à sévères se manifestent, il convient de choisir des antidépresseurs, tels que les ISRS, la venlafaxine et la mirtazapine.[203]

2.1.3. Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont prescrites chez 15% à 30% des patients institutionnalisés et atteints de démence. Selon une étude de cohorte finlandaise, les patients atteints d'une DTA ont 4,5 fois plus de risque qu'on leur prescrit une benzodiazépine par rapport à leurs pairs non déments.[244]

Bien que des études antérieures aient démontré leur efficacité dans le traitement de l'agressivité dans la démence, les benzodiazépines sont associées à la sédation, aux vertiges, au risque de chutes, au risque de fracture du col du fémur, à l'aggravation du déficit cognitif, à la dépression respiratoire, à la dépendance et à la désinhibition paradoxale chez les personnes âgées[241, 245]. Elles ne sont donc recommandées que pour la gestion d'une crise aiguë en cas d'échec des autres méthodes et en utilisant des molécules ayant une demi-vie courte. Leur utilisation doit être limitée dans le temps et ils ne doivent pas être prescrits comme hypnotiques.[241, 244, 245]

2.1.4. Anticonvulsivants et Thymorégulateurs

Il existe des données concernant uniquement la carbamazépine et le valproate de sodium. Bien que la carbamazépine présente certains avantages pour traiter l'agitation dans la démence, elle est souvent associée à des effets secondaires graves notamment une hématotoxicité, Il s'agit également d'un fort inducteur du Cytochrome P450 [241, 244]. Le valproate ne diffère pas du placebo, et son administration est associée à des effets indésirables fréquents. De plus, il peut avoir un effet négatif sur les fonctions cognitives[244]. Une méta-analyse Cochrane a montré que le valproate était inefficace dans le traitement de l'agitation et que des doses élevées entraînaient des effets indésirables fréquents tels que la sédation, les problèmes gastro-intestinaux, les infections urinaires et les chutes. L'acide valproïque n'est donc pas recommandé.[243]

2.1.5. Hypnotiques

Pour les personnes atteintes de démence qui ont des problèmes de sommeil, il est recommandé d'envisager une approche personnalisée à plusieurs composantes pour gérer ces troubles[203]. Lorsque ces interventions non-pharmacologiques sont insuffisantes, le praticien pourrait prescrire des hypnotiques (Zolpidem, Zopiclone) ayant une demi-vie courte pendant une durée limitée car ils peuvent avoir des effets secondaires similaires à ceux des benzodiazépines[241].

Le NICE ne recommande pas la prescription de la mélatonine et ses dérivés pour gérer les troubles de sommeil, notamment l'insomnie chez les patients atteints de démence de type Alzheimer.[203]

2.1.6. Inhibiteurs de l'acétylcholinestérase et Mémantine

Les preuves sont claires sur le fait que les IACHÉ et la mémantine n'ont pas d'effets bénéfiques sur la réduction de l'agitation, quoiqu'ils puissent avoir des effets sur d'autres comportements cliniquement pertinents[215]. Bien qu'une méta-analyse ait montré une amélioration faible mais statistiquement significative des SPCD avec les IACHÉ contre placebo, la signification clinique de ces résultats reste controversée.[246]

Selon une revue Cochrane, il existe des preuves modérées provenant de trois études défendant l'inefficacité de la mémantine dans le traitement de l'agitation dans la démence.[222]

2.1.7. Extrait de Ginkgo Biloba

Il existe des preuves faibles à solides soutenant l'efficacité de l'extrait du Ginkgo Biloba dans le traitement des SPCD et dans la diminution du fardeau de l'aidant[247]. Il y a également un certain nombre de données qui tendent à prouver l'efficacité de cet extrait dans la prévention des SPCD chez les patients atteints de démence.[241]

Le NICE ne recommande pas l'utilisation de cet extrait dans le traitement des SPC en raison du manque de données sur sa sécurité et sa tolérance.[203]

2.2. Autres médicaments et suppléments

Comme le stress oxydatif fait partie des mécanismes pathologiques qui conduisent à la MA, certains praticiens voient ce fait comme une base rationnelle pour justifier la prescription des antioxydants dans le traitement de la MA.[248]

2.2.1. Vitamine E

Elle fonctionne normalement comme un antioxydant naturel, qui élimine les radicaux libres et protège les acides gras insaturés de la peroxydation[249]. Les études in vitro et sur les animaux de laboratoire fournissent des preuves pour considérer l'utilisation de ce supplément comme un traitement potentiel chez les personnes atteintes de DTA.[250]

Le groupe Cochrane avait réalisé une revue systématique dans le but d'évaluer l'efficacité de la vitamine E dans le traitement du TCL et de la démence de type Alzheimer. Des preuves modérées montrent que la vitamine E n'a aucun effet cliniquement pertinent sur l'amélioration de la cognition (mesurée par L'ADAS-Cog) sur une période de 6 à 48 mois. Les patients atteints de la MA et recevant de la vitamine E, ont montré un déclin moins prononcé des AVQ mesuré par l'ADL-Inventory pendant une période de 6 à 48 mois et aucune amélioration des symptômes neuropsychiatriques mesuré par le NPI.[250]

Des preuves modérées (provenant de 3 ECR, comprenant 226 participants) évaluées par le NICE n'ont pas pu détecter une différence cliniquement significative entre les patients déments sous vitamine E et ceux qui sont sous Placebo. Sur la base de ces résultats le NICE ne recommande pas de prescrire la vitamine E et ses dérivés pour traiter la démence.[203, 251]

2.2.2. Vitamines B : Acide folique, B6, B12

Il est connu que l'homocystéine est impliquée dans les mécanismes pathologiques de la MA, ainsi que son taux se retrouve augmenté chez les patients atteints de la MA[74]. Sa réduction selon les chercheurs pourrait constituer une approche thérapeutique pour modifier le cours de la maladie.[248, 252]

Le complexe vitaminique B (B6, B9, B12) est vu comme une option thérapeutique pour diminuer le risque de développer la MA chez les patients atteints de TCL ou bien ralentir sa progression chez les patients déjà diagnostiqués, Etant donné son influence sur le métabolisme de l'homocystéine.[252]

Un ECR en double aveugle et multicentrique mené par le groupe Alzheimer's Disease Cooperative Study (ADCS) auprès de 409 patients atteints de DTA au stade léger à modéré [252] ainsi qu'une méta-analyse de 11 ECR réalisée par Clarke et al.,[253] n'avaient montré

aucun avantage de la supplémentation en vitamines B (B6, B9, B12) sur la prévention de la MA ou sur son ralentissement.

À défaut de preuves soutenant l'efficacité de la supplémentation en vitamines B sur les patients atteints de la MA ou du TCL, leur prescription n'est recommandée que dans le cadre d'une carence ou d'une insuffisance.[248]

2.2.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens, Statines et Antihypertenseurs

Plusieurs études ont examiné la possibilité de retarder la progression ou prévenir la MA et les autres démences en réduisant les facteurs de risques cérébrovasculaires au moyen des antihypertenseurs. [215]

Aucune preuve n'a été jugée solide pour défendre cette hypothèse. Bien qu'il ait eu une légère amélioration à 6 mois de traitement comme elle a été mesurée par le MMSE cet effet n'a pas été reproduit à 12 mois ainsi que lorsqu'il a été mesuré par une autre échelle neurocognitive (ADAS-Cog)[203]. De ce fait, les résultats n'ont pas été concluants pour recommander ces médicaments dans un contexte de traitement ou de prévention des Démences dont la MA.[215]

De nombreuses études ont été menées d'une part sur la capacité des AINS à retarder ou prévenir l'apparition du TCL et la démence chez les personnes âgées ayant une fonction cognitive normale et d'autre part sur leur capacité à prévenir la MA chez les patients ayant un TCL et ralentir la progression de la démence chez les sujets qui en sont atteints.[215]

Chez les patients atteints de la MA, une légère amélioration de la capacité fonctionnelle a été observée à 12 mois de traitement (Faible niveau de preuves) mais l'ampleur de ce bénéfice était inférieure au niveau cliniquement significatif. Les sujets qui ont été assignés à prendre les AINS ont expérimenté un grand nombre d'événements indésirables conduisant à l'arrêt du traitement et au désistement avant la fin de l'étude par rapport au groupe placebo[203]. Dans l'ensemble, aucun bénéfice cliniquement significatif n'a été observé, avec des preuves mixtes concernant l'excès de toxicité[215]. Sur ce la Société Américaine de Psychiatrie ainsi que le NICE ne recommandent pas la prescription des AINS chez les patients atteints de TCL et de DTA ainsi que pour leur prévention chez les sujets âgés cognitivement sains.[203, 215]

Un ECR sur l'utilisation de la Pravastatine chez 5804 sujets âgés à risque n'a trouvé aucune différence entre la statine et le placebo dans la prévention du déclin cognitif sur une durée de suivi de 42 mois. Deux essais randomisés ont montré l'inefficacité des statines dans le traitement de la MA mesurée par l'ADAS-Cog [215]. Dans un ECR qui a inclus 639 patients, un nombre élevé des événements indésirables menant à l'abandon de l'étude a été observé chez les patients auxquels on a donné des statines par rapport à ceux qui étaient assignés au placebo[203]. Sur la base de ces données, les sociétés savantes ne recommandent pas de prescrire les statines en raison des résultats non concluants sur leur efficacité dans la prévention et le traitement de la MA.

2.2.4. Ginkgo biloba

Il a fait l'objet de nombreuses études qui ont aboutis à des résultats contradictoires. [215]

Une revue Cochrane mise à jour en 2009, avait conclu que les preuves sur l'efficacité du Ginkgo biloba chez les sujets atteints de TCL ou de démence sont incohérentes et peu fiables. Les preuves cliniques confirment la sécurité du ginkgo et aucun effet indésirable grave n'a été signalé par rapport au placebo[254].

Il y a peu d'informations provenant des rapports de cas ou des essais contrôlés pour soutenir la suggestion que le Ginkgo potentialise les effets des médicaments anticoagulants ou antiagrégants plaquettaires. Ces préoccupations concernant la sécurité de cette plante sont jugées non fondées sur des preuves solides[255]. En dépit de ces affirmations, les sociétés savantes recommandent de prendre en considérations les possibles interactions médicamenteuses (risque de saignement) chez les patients atteints de MA utilisant cet extrait de plante avec l'aspirine, les AINS et les anticoagulants[204, 248]. Il convient de noter qu'en pratique clinique la majorité de ces patients prennent l'aspirine pour des raisons cardiovasculaires.

3. Approches non médicamenteuses

Les INP englobent un large éventail d'interventions visant à améliorer les symptômes des patients, à réduire le stress des aidants et à améliorer l'environnement des deux. Ces interventions ne visent pas à influencer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, mais

à maintenir la fonction et la participation aussi longtemps que possible, au fur et à mesure de l'évolution de la maladie, réduisant ainsi le handicap et améliorant la qualité de vie du patient et de l'aidant.[256]

Selon les recommandations du NICE, les patients atteints de démence devraient avoir accès à une gamme d'activités adaptées à leurs préférences individuelles, car cette approche selon les preuves est plus efficace que la prescription d'une seule intervention.[203]

3.1. Techniques holistiques

Elles englobent les interventions qui se sont révélées prometteuses dans le traitement non pharmacologique de la MA et des démences et qui sont les mieux documentées dans la littérature.[256, 257]

3.1.1. Stimulation cognitive

Elle comprend l'engagement dans une série d'activités visant à améliorer d'une manière générale et non spécifique le fonctionnement cognitif et social. Ces activités sont généralement proposées au sein d'une institution et dans un petit groupe pour encourager la participation active des patients[258]. Elle est programmée sur 14 séances d'une durée de 45 min, effectuées sur une base hebdomadaire. Elle peut être dispensée par tout professionnel de santé (personnel soignant, infirmier et psychologue) ayant reçu une formation appropriée.[259]

Cette thérapie contient des activités basées sur la Réminiscence, l'orientation vers la réalité ainsi que des activités sociales (Thérapies récréatives) et sensorimotrices (activité physique).[215]

Selon la littérature la SC est l'une des interventions les plus efficaces.[260] Plusieurs études ont rapporté une amélioration du fonctionnement cognitif général chez des patients atteints de démence légère à modérée après des séances de SC d'une durée variable[256, 260]. C'est la seule intervention non pharmacologique recommandée par les guidelines du NICE pour traiter les patients atteints d'une DTA au stade léger à modéré, étant donné le fait qu'elle soit fondée sur des preuves solides.[256]

3.1.2. Orientation à la réalité

Les patients atteints de démence sont susceptibles d'avoir des difficultés d'orientation spatiotemporelles et interpersonnelles, en particulier aux stades léger à modérés de la démence. L'impact de l'altération de la réalité peut entraîner une détresse psychologique chez le patient ainsi que chez l'aidant. Cela peut également être un facteur contribuant à des problèmes comportementaux.[261]

Elle est basée sur la stimulation neurosensorielle et son principal objectif est de réorienter les patients dans le temps et dans l'espace[256]. Ses procédures spécifiques peuvent aider les patients à augmenter leurs capacités cognitives résiduelles[257], à réduire leur confusion et les symptômes comportementaux et à maintenir une interaction sociale.[256]

L'orientation vers la réalité comprend des sessions de groupe qui se tiennent quotidiennement pendant 30 minutes. Lors de ces séances, les animateurs présentent des informations personnelles et actuelles aux participants à l'aide de jeux, de puzzles, de calendriers et de tableaux d'orientation vers la réalité.[256]

Une méta-analyse récente a indiqué une efficacité significative de cette intervention dans l'amélioration de la fonction cognitive. Mais elle ne s'est pas avérée efficace pour traiter la dépression et l'agitation. L'orientation vers la réalité peut être utilisée seule ou comme une composante à côté d'autres interventions telles que la reminiscence, l'entraînement cognitif ou la stimulation cognitive.[261]

3.1.3. La reminiscence

Cette thérapie permet aux patients atteints de démence de se rappeler des événements importants, expériences et souvenirs passés en utilisant des supports tangibles comme la musique, les photos, les images, les films et les objets familiers du passé[256]. Puisque la perte de mémoire dans la MA suit la loi de ribot[257], cette thérapie se concentre sur le rappel des souvenirs lointains pour assurer une participation active des patients notamment ceux qui sont aux stades modéré à sévères.[261]

Cette intervention peut se faire individuellement permettant aux patients d'effectuer une recherche active des souvenirs autobiographiques et de construire l'histoire de leur vie, ou en

groupe pour les encourager de parler de leurs expériences, activités et événements passés.[257, 261]

Les résultats de multiples ECR indiquent un effet positif possible de la réminiscence sur la cognition, l'humeur, la communication et la qualité de vie. Cependant, les résultats sont incohérents et plusieurs questions méthodologiques doivent être prises en compte.[261]

3.1.4. La thérapie de validation

C'est une thérapie qui permet aux aidants et soignants de communiquer avec les patients atteints de la MA et les maladies apparentées. Elle part du principe que ces patients utilisent leur confusion comme une échappatoire de la réalité[256], une raison pour laquelle des techniques spéciales de communication sont implémentées dans le but de créer une atmosphère de proximité et d'attention lors des interactions avec le patient faisant en sorte qu'il soit compris et qu'il se sente en sécurité.[262]

Cette thérapie se concentre moins sur ce qui est factuellement correct mais, se focalise davantage sur la validation des sentiments et des émotions de la personne tels qu'ils sont pendant son moment de confusion.[256]

La thérapie de validation assure la restauration de la dignité, la mise à disposition d'une écoute empathique, le respect et l'empathie pour les personnes âgées atteintes de démence et l'acceptation de leur réalité[263]. Il convient de noter que les avantages de la thérapie de validation peuvent être limités aux personnes atteintes d'une forme légère ou modérée de la démence. [256]

3.2. Stimulation sensorielle et multi-sensorielle

Elle fait référence à une variété de techniques utilisées pour stimuler les sens afin d'augmenter la vigilance et de réduire l'agitation. La stimulation sensorielle comprend la stimulation auditive, visuelle, olfactive, tactile, gustative et kinesthésique[263]. Parmi ces interventions on trouve le snoezelen, le toucher-Massage, l'aromathérapie, la thérapie occupationnelle ainsi que d'autres thérapies citées d'une manière exhaustive dans les paragraphes qui suivent.

3.2.1. Art-thérapie

C'est l'utilisation thérapeutique de l'Art dans le but de traiter les patients atteints de démences[263]. Des rapports de cas, des études d'observation, des petits essais ainsi que des preuves anecdotiques suggèrent que cette thérapie a le potentiel d'améliorer l'interaction sociale, les SPCD et l'estime de soi des patient par le biais de la peinture et du dessin[260, 263]. Ces Activités donnent aux patients la possibilité de s'exprimer et d'exercer un certain choix en terme de couleurs et de thèmes de leur création, contribuant ainsi au sentiment de bien-être individuel chez le patient atteint de la démence[263]. Cependant, peu d'études de haute qualité ont été réalisées jusqu'à présent sur ce sujet, et il y a trop peu de preuves empiriques pour prouver l'efficacité de cette intervention. Par conséquent, des essais contrôlés randomisés avec des méthodes et des résultats appropriés sont nécessaires pour soutenir l'efficacité et définir les conditions optimales pour utiliser l'art-thérapie dans la démence.[260]

3.2.2. Musicothérapie

C'est une intervention qui utilise la musique et le son comme un outil de communication non-verbale pour des fins éducatifs ou thérapeutiques dans plusieurs maladies y compris les démences. Les séances de musique peuvent être menées chez un seul patient ou en groupe et consistent généralement à écouter, jouer sur des instruments de musique, chanter et improviser des chansons de styles différents d'une manière passive ou participative.[257, 260]

Cette stratégie alternative aide à la récupération des souvenirs en évoquant des événements autobiographiques, ainsi qu'un sentiment de dignité personnelle et de conscience de soi. Elle stimule également les capacités de communication qui sont à l'origine de l'isolement des patients à cause de l'aphasie qui caractérise la MA ainsi que d'autres démences.[257]

Plusieurs études ont signalé l'efficacité de la musique dans le traitement des SPCD, dans l'amélioration de la communication, des processus relationnels, de la participation ainsi que dans le maintien des fonctions cognitives. Cependant, aucun effet n'a été observé sur l'anxiété et l'agitation.[260, 263]

3.2.3. Luminothérapie

L'évolution anatomo-pathologique de la MA provoque une altération du noyau suprachiasmatique qui est impliqué dans le contrôle du rythme circadien.[257]

La luminothérapie est utilisée chez les patients atteints de démence dans le but de réguler les perturbations du rythme circadien comme le syndrome du coucher de soleil[257]. Elle consiste à s'exposer à la lumière du jour ou à des longueurs d'onde spécifiques en utilisant une lumière polarisée polychromatique, un laser, des diodes électroluminescentes, des lampes à fluorescence, des lampes dichroïques ou une lumière très vive à spectre complet. Les patients doivent s'approcher de la boîte à lumière, avec les yeux ouverts, mais ils ne doivent pas regarder la lumière directement.[257, 263]

Un ECR a testé les effets de l'exposition à la lumière vive (>2500lux) le matin ou l'après-midi, par rapport à l'exposition à la lumière naturelle (150-200lux), sur les symptômes neuropsychiatriques des patients atteints de MA et institutionnalisés pendant 10 semaines. Une amélioration statistiquement significative des symptômes neuropsychiques (agitation/agression, dépression/dysphorie, comportement moteur aberrant et Troubles de l'appétit) a été observée même si l'ampleur de ces changements était minime et ne représentait pas nécessairement une signification clinique.[257, 264]

3.3. Autres interventions

Il existe d'autres interventions comme la thérapie comportementale, thérapie assistée d'animaux familiers, l'acupuncture, l'exercice physique, l'alimentation ainsi que des technologies d'assistance comme le projet Symbiosis[265], qui sont également administrées dans le but de traiter la MA et les maladies apparentées.[257, 260, 263]

VI. Conclusion

Il n'est pas de plus grande douleur que de voir un parent ou un proche devenir lentement mais inéluctablement une personne qu'on ne reconnaît plus. En ce sens la maladie d'Alzheimer impacte les familles des patients qui sont également des donneurs de soins dans les pays en développement ou des aidants informels comme ils sont nommés dans les pays développés.

Pour de nombreux aidants, la prestation de soins présente des aspects positifs, comme le fait de se sentir plus proche de la personne atteinte de MA et de respecter les engagements pris dans le cadre des relations durables. Cependant, la prise en charge entraîne également de nombreux défis. Les aidants ressentent un chagrin face aux changements survenus chez la personne dont ils s'occupent et dans leur relation. Beaucoup se sentent isolés et seuls, et manquent de confiance dans leur capacité à en faire face. La prise en charge peut être épuisante mentalement et physiquement, surtout lorsque le comportement de la personne est préoccupant ou que les besoins en soins personnels sont élevés. De nombreux aidants ont également d'autres responsabilités, comme s'occuper de leurs enfants, ou rencontrent des problèmes pratiques tels que le manque de ressources financières ou un logement inadapté. Certains aidants, en particulier les plus âgés, ont eux-mêmes des problèmes de santé et de mobilité.

Par conséquent, les aidants des personnes atteintes de la MA subissent beaucoup de stress, ce qui a des répercussions sur leur propre bien-être physique et mental. Il est essentiel que les aidants bénéficient d'un bon soutien pour leur permettre de gérer ce stress ainsi que les exigences de la prise en charge, pour qu'ils soient aptes à remplir leur rôle d'une manière plus correcte.



PARTIE PRATIQUE



I. INTRODUCTION

L'objectif de la prise en charge de la MA est d'améliorer la qualité de vie du patient tout en maintenant un bon niveau d'autonomie qui va retarder son entrée en institution, de diminuer sa souffrance physique et psychique et d'alléger le fardeau de l'aidant. Si cela est possible, ne serait-ce que par des approches médicamenteuses et non médicamenteuses dont l'efficacité, la sécurité et la tolérance ont été établies pour assurer leur introduction dans les guidelines émises par les sociétés savantes.

Quant à l'approche médicamenteuse elle comprend des médicaments qui ont une AMM pour traiter la MA ainsi que d'autres médicaments associés prescrits hors AMM. Pour ce qui est de la thérapie non médicamenteuse elle comprend des activités variables adaptées aux préférences individuelles des patients.

Cependant, dans la pratique courante il n'y a pas de consensus sur une prescription commune, chaque médecin prescrit selon l'état de son patient, vu qu'ils s'agit de patients âgés qui sont sujets à des polymédications et à une polypharmacie.

Dans ce contexte, on a réalisé une étude dans le but de répertorier les médicaments et les thérapies prescrits par les médecins spécialistes dans le cadre du traitement de la Maladie d'Alzheimer.

1. OBJECTIF DU TRAVAIL

Il s'agit d'une enquête déclarative par un questionnaire anonyme, réalisée auprès des médecins spécialistes : Neurologues, Neuropsychiatres et Psychiatres du secteur public et privé afin de répertorier les médicaments qui ont une AMM ou prescrits Hors AMM dans le cadre du traitement de la Maladie d'Alzheimer ainsi que les thérapies non médicamenteuses recommandées pour le même objectif.

II. MATERIELS ET METHODES

À partir des données bibliographiques obtenues lors de la réalisation de la partie théorique de cette présente thèse nous avons définis les médicaments prescrits et les thérapies recommandées dans la prise en charge thérapeutique de la maladie d'Alzheimer, sur lesquels nous nous sommes basés pour élaborer ce questionnaire.

1. Questionnaire

La page de garde du document questionnaire, présente l'objectif de l'étude, un aperçu des rubriques constituant le questionnaire, des remerciements sans oublier une ligne qui précise de garder en anonyme le nom de l'enquêté(e).

Ce questionnaire se divise en quatre sections relatives :

- Aux informations sur le prescripteur, à savoir sa spécialité, la durée et le secteur d'exercice.
- À la prise en charge médicamenteuse AMM et médicaments hors AMM associés, à savoir les médicaments spécifiques au traitement de la MA ainsi que les médicaments associés comme les psychotropes, les suppléments et les extraits naturels.
- À la prise en charge non médicamenteuse, notamment les thérapies non médicamenteuses recommandées.
- À l'amélioration de la qualité de vie du patient et plus précisément l'avis du prescripteur sur la prise en charge qui a un impact positif sur le bien-être du patient.

Au total, le questionnaire comprend 12 questions fermées qui sont dichotomiques et à choix multiples.

2. Population de l'étude

Pour ce qui est du secteur privé, les critères d'inclusion comprenaient les médecins neurologues, psychiatres et neuropsychiatres situés à boulevard Abdelmoumen, quartier des hopitaux et quartier Bir anzarane de l'arrondissement Maarif, et boulevards 11 janvier et Rahal EL Meskini de l'arrondissement Anfa à Casablanca, soit 5 neurologues, 4 psychiatres et 3 neuropsychiatres.

Quant aux médecins du secteur Public, les critères d'inclusion comprenaient les médecins psycho-gériatres assurant la prise en charge de la MA au sein du service de psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire IBN ROCHD à Casablanca, soit un Nombre de 5 médecins. Ainsi que les médecins neurologues du Service de Neurologie du CHU Ibn Rochd chargés des consultations MA spécifiques au centre de mémoire qui dépend du même service, soit un nombre de 5 médecins.

Au Total, 22 médecins spécialistes du secteur public et privé, ont été sollicité de remplir ce questionnaire.

3. Diffusion du questionnaire

Notre travail avait commencé le 5 avril 2021 et s'est achevé le 21 mai 2021.

Nous avons fait tout d'abord le tour des médecins du secteur privé auprès desquels nous avons déposé des copies individualisées du questionnaire. Ensuite nous avons procédé à obtenir l'autorisation pour réaliser cette étude au CHU ibn Rochd, qui nous a été accordée par les chefs de Services : de psychiatrie, Pr M. Agoub et de Neurologie Pr M.A. Rafai.

4. Recueil des données

Les questionnaires ont été récupérés après réception d'un appel téléphonique de la part des cabinets médicaux privés auprès desquels nous avons déposé les questionnaires et suite à un rendez-vous avec les chefs de services de neurologie et de psychiatrie du CHU Ibn Rochd qui avaient pris en charge la diffusion des questionnaires.

5. Analyse des données

La base de données a été constituée à partir des résultats obtenus après dépouillement des questionnaires. Les données ont été analysées par Microsoft Excel 2016 et représentées en pourcentage et en fréquence puisqu'il s'agit de variables discrètes.

III. RESULTATS

Suite au dépôt des questionnaires, seuls 2 médecins neuropsychiatre et psychiatre du secteur privé avaient refusé de les remplir. Nous avons obtenu un total de 20 réponses sur 22 médecins sollicités, soit un taux de réponse de 91%.

1. Informations sur le prescripteur (questions 1 à 3)

La population des médecins répondants au questionnaire comportait 10 (50%) neurologues, 8 (40%) psychiatres et 2 (10%) neuropsychiatres. 50% de ces médecins (soit 5 neurologues et 5 psychiatres) exercent leur métier dans le secteur public et 50% (soit 5 neurologues, 3 psychiatres et 2 neuropsychiatres) exercent dans le secteur privé.

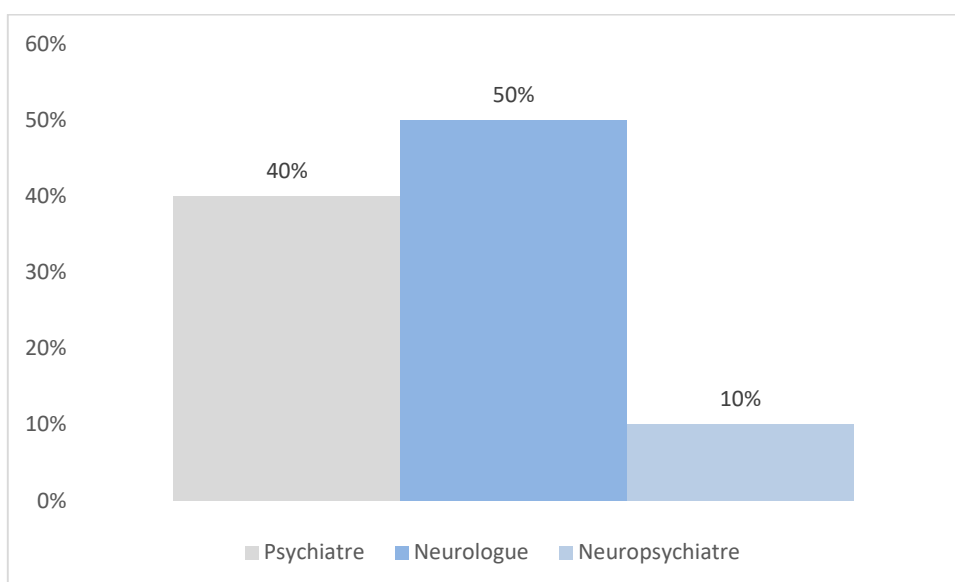


Figure 13 : Spécialités des médecins enquêtés

Parmi ces médecins 8 (40%) ont 0 à 4 ans d'exercice, 7 (35%) ont plus de 10 ans d'exercice et seulement 5 (25%) ont 5 à 10 ans d'exercice.

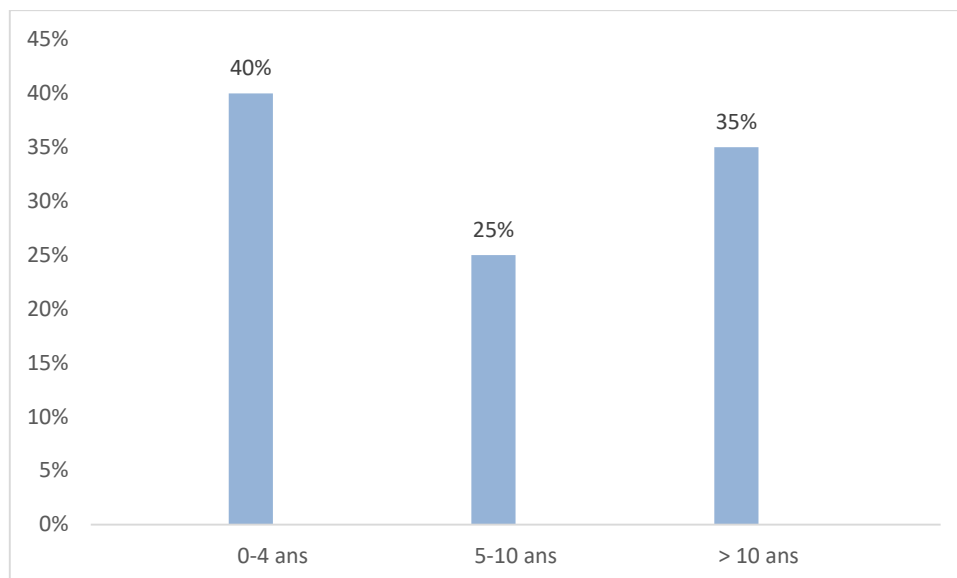


Figure 14 : Durée d'exercice des médecins enquêtés

2. Prise en charge médicamenteuse

2.1. Médicaments prescrits dans le cadre d'une Autorisation de mise sur le marché (question 4 à 6)

Pour ce qui est de la prescription des anticholinestérasiques, 77% des prescriptions concernent le donépézil, 11% concernent la Rivastigmine et 12% concernent d'autres molécules (Galantamine).

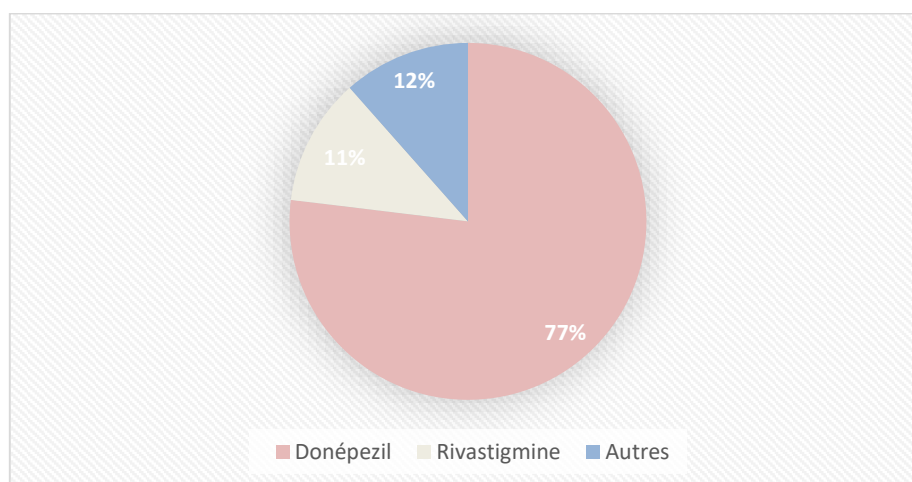


Figure 15 : les anticholinestérasiques prescrits dans le traitement de la MA par les médecins enquêtés

Tous les médecins enquêtés (100%) prescrivent la **Mémantine** à leurs patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

En ce qui concerne le mode de prescription de ces médicaments, (F=13) 59% des prescriptions se font en monothérapie, 36% (F=8) se font en bithérapie et 5% concernent d'autres modes de prescription.

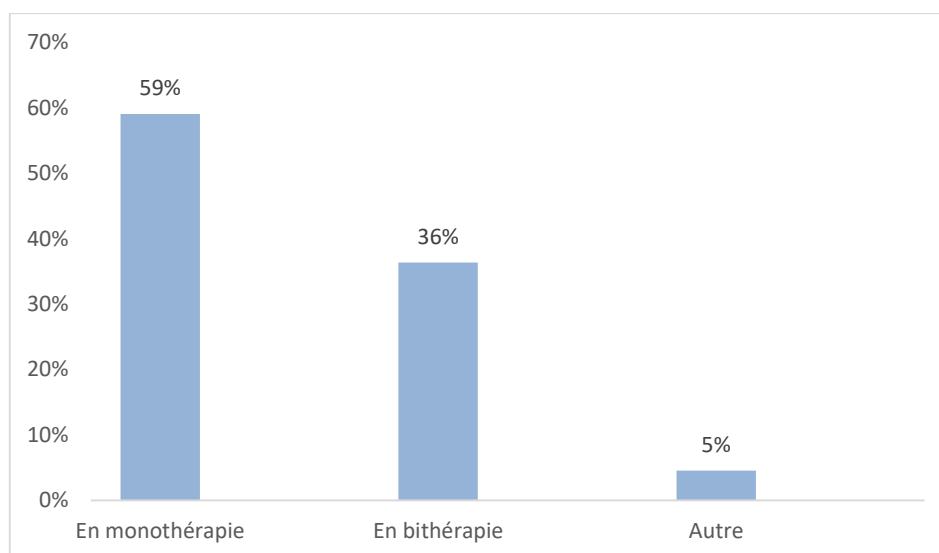


Figure 16 : Mode de prescription des médicaments ayant l'AMM pour traiter la MA par les médecins enquêtés.

2.2. Médicaments associés prescrits Hors Autorisation de Mise sur le Marché

2.2.1. Psychotropes (questions 7 et 8)

En association au traitement spécifique, 26% (F=20) des psychotropes prescrits par les médecins de cette population sont des antipsychotiques, 25% (F=19) sont des antidépresseurs, 23% (F=18) sont des anxiolytiques, 13% (F=10) sont des hypnotiques, 12% (F=9) sont des anticonvulsivants et 1% des prescriptions concernent d'autres médicaments.

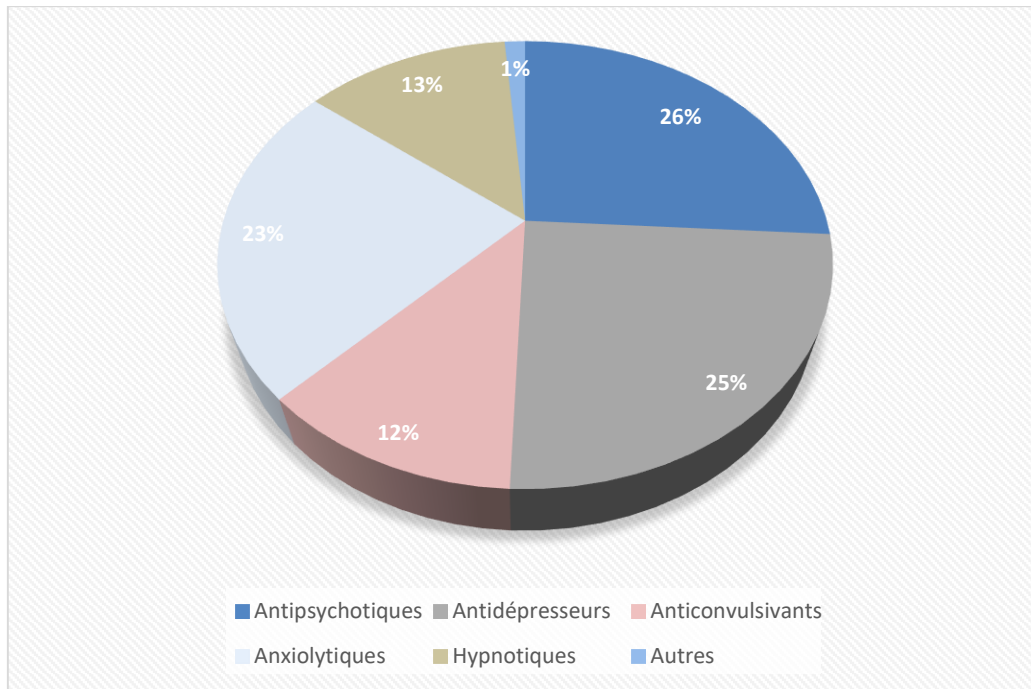


Figure 17 : Les psychotropes prescrits par les médecins enquêtés en association au traitement conventionnel

Parmi les psychotropes listés ci-dessous, la Risperidone (15%) et l'Alprazolam (15%) comptent parmi les médicaments les plus prescrits, suivis de l'Escitalopram (14%), ensuite la Quetiapine (7%) la Sertraline (7%) et le Zolpidem (7%), suivis par l'Olanzapine (6%) et d'autres médicaments anticonvulsivants (6%).

Le Valproate de sodium n'est prescrit que dans 4% des cas, de même pour la Zopiclone. L'Halopéridol est prescrit dans 3% des cas, le citalopram et le lorazépam dans 2% des cas et la mirtazapine dans 1% des cas.

Dans 2% des cas d'autres antipsychotiques et d'autres hypnotiques que ceux cités dans la [figure 18](#) sont prescrits et dans 1% des cas d'autres benzodiazépines et d'autres antidépresseurs sont prescrits.

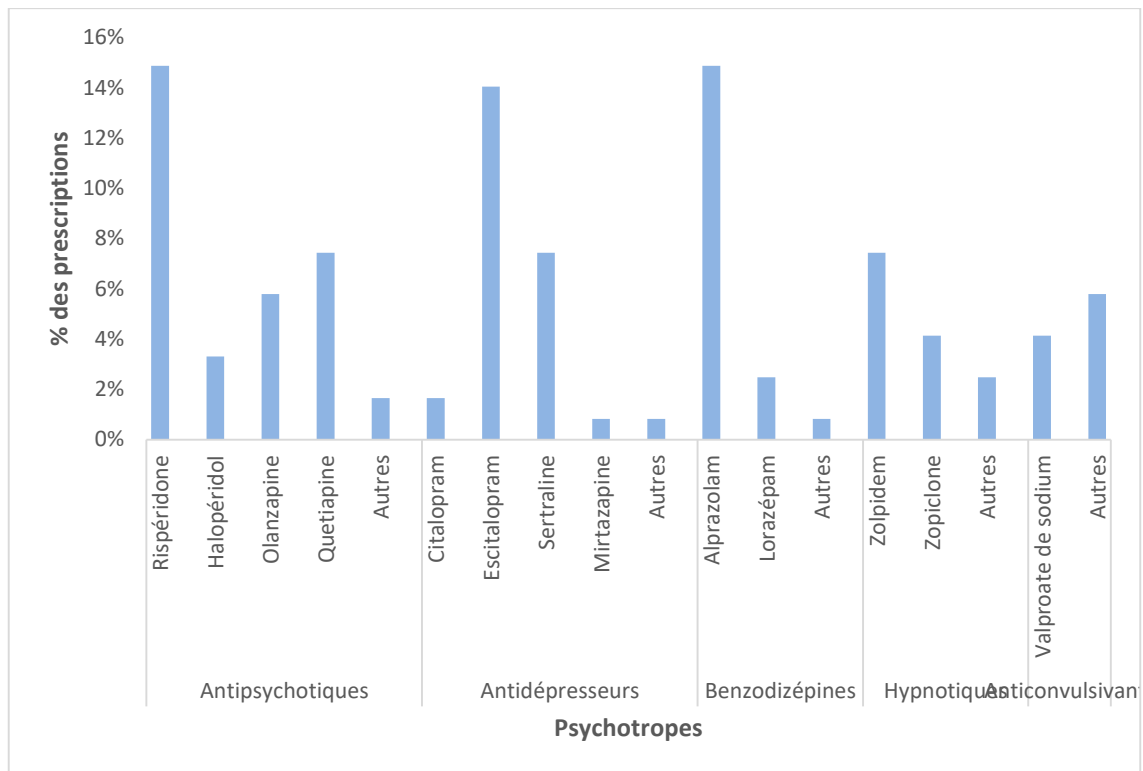


Figure 18 : Liste exhaustive des psychotropes prescrits par les médecins enquêtés en association au traitement conventionnel

2.2.2. Vitamines et extraits naturels (question 9)

Selon l'étude de notre échantillon :

- La vitamine B12 est prescrite dans 25% des cas.
- Dans 22% des cas, ces suppléments et extraits naturels ne sont pas prescrits.
- L'extrait de Ginkgo constitue 19% des prescriptions
- La vitamine B6 est prescrite dans 14% des cas.
- L'acide folique constitue 8% des prescriptions.
- D'autres Vitamines et extraits naturels sont prescrits dans 6% des cas.

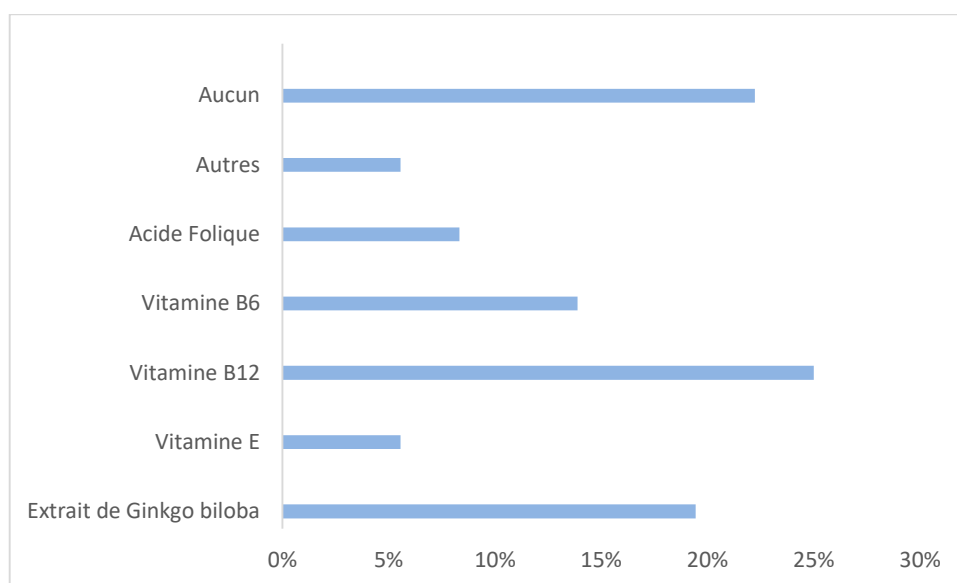


Figure 19 : Vitamines et extraits naturels prescrits par les médecins enquêtés en association au traitement conventionnel.

3. Prise en charge non médicamenteuse (questions 10 à 11)

Selon la population étudiée, les thérapies les plus recommandées sont la stimulation cognitive avec un pourcentage de recommandation de 37% suivie de l'exercice physique qui représente 29% des recommandations puis l'Art-thérapie qui est recommandée dans 12% des cas.

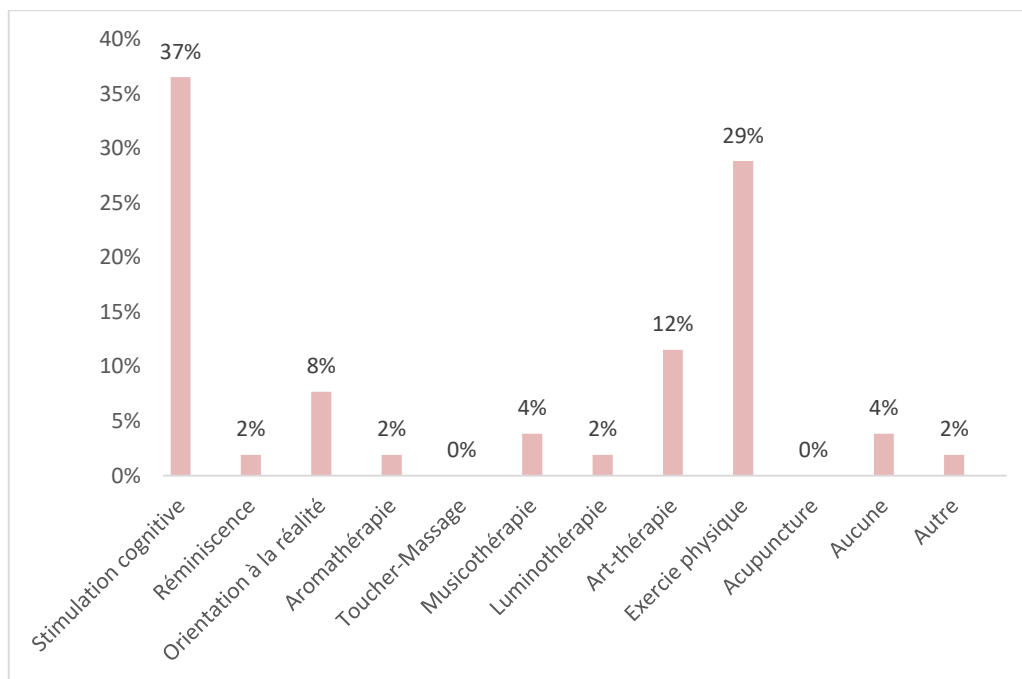


Figure 20 : Thérapies non médicamenteuses recommandées par les médecins enquêtés dans la prise en charge de la MA.

95% des médecins de la population étudiée recommandent ces thérapies en parallèle avec la thérapie médicamenteuse, seulement 5% qui les recommandent en cas d'échec de cette dernière.

4. Amélioration de la qualité de vie (question 12)

100% des médecins voient que la qualité de vie du patient ne s'améliore que lorsque les deux thérapies, à savoir la thérapie médicamenteuse et non médicamenteuse sont associées.

IV. DISCUSSION

1. Médicaments prescrits dans le cadre d'une Autorisation de Mise sur le Marché

Les Agences responsables de la surveillance des médicaments autour du monde, ont autorisé la commercialisation de trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase il s'agit du Donépezil, de la Rivastigmine et de la Galantamine et un seul inhibiteur des récepteurs NMDA du glutamate : La mémantine. Malgré qu'elle ne soit pas commercialisée au Maroc, des médecins participants à cette enquête prescrivent la Galantamine dans la prise en charge de la maladie d'Alzheimer.

1.1. Anticholinestérasiques

Selon les résultats de notre enquête sur le terrain, le donépezil est l'IChE le plus prescrit par la population des médecins enquêtés quel que soit leur spécialité. En effet, cette molécule compte parmi les premiers anticholinestérasiques approuvés par la FDA [266] en 1996 [267] et commercialisés en France en 1998 [268] pour le traitement des formes légère à modérée et modérée à sévère de la démence liée à la MA ainsi que l'IChE le plus largement prescrit autour du monde [267, 269].

Pour expliquer pourquoi ce médicament domine les prescriptions, son efficacité, sécurité et tolérance sont les premiers paramètres qui viennent à l'esprit. Au fait, il n'existe aucune preuve cohérente concernant une différence de l'efficacité entre les IChE actuellement disponibles, sur la base des essais comparatifs ouverts menés à court terme [205, 270]. Bien que des ECR- menés pendant une période de 6 mois à une année- aient comparé les trois médicaments les résultats n'ont pas montré de différences majeures en terme d'efficacité selon une revue systématique Cochrane[204, 205, 270]. En ce qui concerne la sécurité de ce médicament, les résultats d'une étude de cohorte menée par Carney et al. en Colombie-Britannique, montrent que le Donépezil était associé à un risque plus élevé de mortalité et d'événements cardiovasculaires graves par rapport à la galantamine, mais à un risque plus faible par rapport à la Rivastigmine Patch[271]. Selon une étude de Cohorte réalisée par Fisher et al. dans le but d'étudier la tolérance aux IChE, les estimations de persistance, de l'adhésion et du

Switch du traitement montrent que la Galantamine est l'IChE le mieux toléré par les patients, le Donépézil vient en 2^{ème} position et la Rivastigmine en dernière position [232].

Le rapport coût/ efficacité est un autre paramètre qui pourrait être à l'origine de la prescription fréquente du Donépézil. Il existe des preuves de niveau 2 qui soutiennent la rentabilité du Donépézil lorsque les coûts des aidants sont tenus en compte. Dans une étude randomisée en double aveugle qui a duré une année, des patients atteints de la maladie d'Alzheimer légère à modérée ont reçu soit du donépézil soit un placebo [272]. Les coûts annuels moyens des soins de santé liés aux patients étaient de 16 438 \$ par patient dans le groupe donépézil et de 16 147 \$ dans le groupe placebo. Lorsque les coûts des soignants (temps et soins) ont été inclus, les coûts annuels moyens ont augmenté à 24 969 \$ par patient dans le groupe donépézil et à 26 066 \$ dans le groupe placebo. L'économie totale associée au traitement par le donépézil était de 1 097 \$ par patient [272, 273]. Selon une étude comparative menée par Mucha et al. afin d'étudier les tendances en matière d'utilisation des trois anticholinestérasiques ainsi que les coûts des soins de santé associés à la maladie d'Alzheimer [274], Les coûts d'une année de soins pour les patients atteints de la MA ayant commencé un traitement aux anticholinestérasiques n'étaient pas significativement différents : 12 112 \$ pour le donépézil, 12 137 \$ pour la galantamine et 12 853 \$ pour la rivastigmine.

Cette réponse pourrait également être expliquée par l'accessibilité du patient au traitement en fonction du prix public de vente. Au fait, pour les IChE commercialisés sur le territoire Marocain, la fourchette de prix du Donépézil est comprise entre 250-552 MAD à la dose de 5mg et entre 867-766 MAD à la dose de 10mg. Cependant la Rivastigmine administrée par voie orale est moins chère, avec une fourchette variant entre 94,50 et 185 MAD en fonction de la dose.

Le Donépézil est le seul anticholinestérasique qui est indiqué à tous les stades démentiels de la maladie d'Alzheimer contrairement à la Rivastigmine et la galantamine qui ne sont indiqués que dans les stades léger et modéré.

En tenant compte de la non disponibilité de la Galantamine sur le marché marocain des médicaments, le Donépézil remporte le premier rang en matière de sécurité et de tolérance.

Compte tenu tous ces paramètres, l'usage fréquent du Donépézil comme l'anticholinestérasique de première ligne pourrait être justifié.

Selon les résultats de notre études, 11% des réponses correspondaient à la rivastigmine. Puisque la forme galénique n'est pas précisée, ces réponses peuvent correspondre à la Rivastigmine Patch qui est une forme adaptée pour les terrains spécifiques. Elle est prescrite lorsque la forme orale est contre indiquée ou quand l'adhésion au traitement par voie orale ne se fait pas. L'accessibilité du patient au traitement voire à la rivastigmine par voie orale pourrait également expliquer ce taux de réponses vu la fourchette de prix qui varie entre 94,50 et 185 MAD en fonction de la dose.

1.2. Mémantine

D'après les résultats rapportés, la mémantine est prescrite dans 100% des cas. En effet, c'est le seul inhibiteur des récepteurs NMDA indiqué dans le traitement de la MA au stade modéré à sévère de la démence. Même si elle présente un avantage clinique modéré chez les patients atteints de la MA modérée à sévère [222], cette molécule est liée à une bonne tolérance et une bonne adhésion [227, 231]. Selon une étude finlandaise de coût efficacité menée par François et al. la mémantine était associée à environ 4 mois supplémentaires d'autonomie, à 1 mois supplémentaire de résidence dans la communauté (retarde l'institutionnalisation) et à une réduction des coûts par rapport au placebo d'environ 1700 € par patient sur un horizon de 5 années [275].

1.3. Mode de prescription

Notre enquête a également révélé que la monothérapie est le mode de prescription le plus fréquent (59% des cas pour la monothérapie vs 36% pour la bithérapie) de ces médicaments. Effectivement, la HAS avait précisé dans son guide 2011 sur la Réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer que l'association de deux anticholinestérasiques en bithérapie n'a pas été démontrée, de même pour l'association IAChE-mémantine [276]. Selon les Guidelines Européennes, aucune organisation ne recommande cette dernière [277]. En effet, ses avantages déclarés étaient modestes et le NICE n'a pas jugé les preuves suffisantes pour recommander l'utilisation de la bithérapie dans la MA [251].

Cependant l'EFNS montre l'existence de preuves de premier niveau, notamment une différence de 3 points sur l'échelle NPI en faveur de la bithérapie IAChE-mémantine contre la monothérapie par anticholinestérasique. Cette différence permet de réduire le coût de la prise en charge des patients atteints de la MA qui augmente généralement lorsque les SPC coexistent[278]. Compte tenu cette affirmation, la prescription en bithérapie (IAChE-mémantine) selon l'EFNS est justifiée, chez les patients atteints de la MA modérée à sévère avec un tableau de symptômes comportementaux et psychiques.

2. Médicaments associés prescrits Hors Autorisation de Mise sur le Marché

2.1. Psychotropes

Selon les résultats de cette enquête, les **antipsychotiques** comptent parmi les psychotropes les plus prescrits (26% des cas) en association au traitement conventionnel. En effet, des preuves modérées à solides, montrent une amélioration de certains SPC (agitation et agressivité) avec les antipsychotiques atypiques, cependant des taux plus élevés de mortalité, de somnolence et d'effets indésirables extrapyramidaux et cérébrovasculaires ont été rapportés[203]. La société américaine de psychiatrie ainsi que le NICE recommandent d'utiliser cette classe de médicaments pendant la période la plus courte et à la dose efficace la plus faible en raison de leur association aux effets indésirables graves qui avaient fait l'objet d'une mise en garde spéciale par la FDA.[215, 251].

La *Risperidone* est l'antipsychotique le plus prescrit par les médecins qui avaient participé à cette enquête. Ce taux élevé de prescription peut être expliquée par le fait qu'elle soit le seul médicament antipsychotique ayant une AMM au Maroc pour le traitement de courte durée de l'agressivité persistante chez les patients présentant une démence de type Alzheimer au stade modéré à sévère ne répondant pas aux approches non-pharmacologiques et dans des situations où il y a un danger pour le patient ou son aidant.

En comparaison à l'Escitalopram, une diminution du score NPI global, a été plus significative dans le groupe Risperidone. Cependant moins de désistement a été observé avec l'Escitalopram. Ceci dit, la risperidone a une action précoce par rapport à l'Escitalopram, ce

qui est avantageux pour supprimer rapidement les symptômes qui peuvent causer une détresse au patient et à son aidant[279].

Les **antidépresseurs** se situent en 2^{ème} position (prescrits en 25% des cas) avec l'*Escitalopram* étant le médicament le plus fréquemment prescrit. En fait, ces médicaments sont indiqués dans le traitement de la dépression dans la démence. Les ISRS (en particulier le citalopram) sont également utilisés pour traiter l'agitation et la psychose chez les sujets déments[178]. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), en particulier la sertraline, le citalopram et l'escitalopram, ont une légère efficacité mais une bonne tolérance en comparaison aux antipsychotiques et au placebo [245, 279]. Tout effet des antipsychotiques sur les SPCD doit être évalué, tenant en compte la balance bénéfice/risque. Vu la gravité des effets indésirables (mortalité) de cette classe médicamenteuse qui se manifestent lorsqu'ils sont utilisés chez le patient âgé atteint de la MA, une alternative pharmacologique serait d'une importance capitale. Pour cette fin quelques ISRS ont été testés notamment le citalopram et l'escitalopram qui ont prouvé leur efficacité dans le traitement des SPCD selon des études randomisées en double aveugle [280]. Malgré les preuves limitées et contradictoires concernant leur efficacité dans la MA, ils sont encore couramment prescrits. David et al. ont signalé une augmentation significative des taux de prescription, qui sont passés de 26 % en 2010 à 31 % en 2014 [281].

Les **anxiolytiques** occupent la 3^{ème} position avec un taux de prescription de 23%. Selon les résultats, l'Alprazolam compte parmi les benzodiazépines les plus largement prescrites pour traiter les SCP en association au traitement conventionnel de la MA. En plus de leur association aux effets indésirables graves (mortalité, risque de chutes, risque de fracture de la hanche)[241, 245] Les études actuellement disponibles ne sont pas solides pour défendre leur usage courant dans le traitement des SPC[282]. Comme le stipule l'APA [215], elles ne sont recommandées que dans La gestion d'une crise aiguë (traitement de l'agressivité) en cas d'échec des autres médicaments psychotropes ou lorsque l'utilisation des autres psychotropes est contre indiquée, en utilisant des molécules ayant une demi-vie courte. Leur usage doit être limité dans le temps et ils ne doivent pas être prescrits comme hypnotiques[241, 244, 245].

Les **Hypnotiques** viennent en 4^{ème} position (13%), avec le zolpidem étant la molécule la plus couramment prescrite. En effet ces médicaments ne sont pas utilisés en routine pour gérer les troubles de sommeil chez le patient atteint des SCP associés à la MA. Ils ne sont envisagés qu'en cas d'échec de l'approche non médicamenteuse [203]. Le zolpidem et la zopiclone sont les molécules recommandées dans ce cas puisqu'il ont une demi-vie courte [241]. Leur usage doit être limité dans le temps car il s'agit de molécules apparentées aux benzodiazépines, ceci dit ils ont le même profil d'effets indésirables[241].

Selon les résultats de notre enquête, les **anticonvulsivants** sont la classe de médicament la moins prescrite. En plus qu'ils soient des forts inducteurs enzymatiques ces médicaments sont liés à des effets indésirables graves (hématotoxicité, risque de chutes, sédation...)[241, 244]. Le valproate de sodium n'est prescrit que dans 4% des cas. Ceci correspond aux recommandations des sociétés savantes qui déconseillent son utilisation en raison de son inefficacité dans le traitement de l'agitation associée à la démence et de son profil des effets indésirables[203, 237]. D'autres médicaments comme la carbamazépine ont prouvé leur efficacité dans la gestion de l'agitation, cependant leurs effets indésirables limitent leur utilisation aux cas extrêmement graves.

2.2. Vitamines et extraits naturels

Selon les résultats de notre enquête la supplémentation en vitamine B12 est la plus recommandée (25% des prescriptions) en association au traitement de la MA. En fait, la supplémentation en vitamines B est vue comme une option thérapeutique pour prévenir et traiter la MA grâce à son influence sur le métabolisme de l'homocystéine[252]. Cependant les études ont échoué à démontrer son efficacité [253]. Sur ce, les sociétés savantes ne recommandent son utilisation que dans le contexte d'une carence[248].

Dans 22% des cas, les médecins ne font pas la prescription de ces suppléments, ce qui est en accord avec les recommandations. En effet, des études cliniques randomisées, des méta-analyses avait conclu que les preuves sur l'efficacité du Ginkgo biloba, des vitamines B, et de la vitamine E sont incohérentes, peu fiables et n'ont aucune pertinence clinique[250, 253, 254]. En conséquence, les sociétés savantes (NICE, APA, AAFP) ne soutiennent pas leur utilisation chez les sujets atteints de la MA[203, 204, 215].

3. Prise en charge non médicamenteuse

Selon les résultats rapportés, la stimulation cognitive est l'intervention non pharmacologique la plus recommandée (37% des prescriptions) par les médecins qui avaient participé à cette enquête quel que soit leurs spécialités. En effet, la stimulation cognitive compte parmi les interventions non pharmacologiques qui se sont révélées prometteuses dans la gestion de la démence et la MA. C'est l'une des interventions les plus efficaces (amélioration du fonctionnement cognitif général chez des patients atteints de démence légère à modérée)[256, 260]. Pour cette raison elle est recommandée vivement par le NICE[203, 256].

À côté de la stimulation cognitive, l'exercice physique est fréquemment recommandé (29% des prescriptions) par les médecins enquêtés. En fait, une revue systématique Cochrane confirme l'effet positif des programmes de l'exercice physique sur le maintien de l'autonomie dans la réalisation des AVQ[283]. Cette constatation est d'une certaine pertinence car la préservation de l'indépendance fonctionnelle dans la réalisation des AVQ est essentielle pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de démence et de leurs aidants et pour retarder le placement en institution[260].

95% des médecins prescrivent ces thérapies en parallèle au traitement médicamenteux. Certes, l'initiation de ces thérapies doit se faire dès l'instauration du traitement spécifique. Toutefois ils doivent être préconisés en première ligne pour traiter les SCPD avant de penser aux psychotropes selon les recommandations[203, 215, 243].

4. Amélioration de la qualité de vie

Tous les médecins de cette enquête voient l'association des deux thérapies (médicamenteuse et non médicamenteuse) comme l'ultime condition pour améliorer la qualité de vie du patient.

L'approche pharmacologique n'a qu'une utilité limitée lorsqu'il s'agit de la maladie d'Alzheimer en effet, l'efficacité de ces médicaments ainsi que sa signification clinique sont largement discutées. Les traitements non pharmacologiques sont inestimables et peuvent souvent aider le fonctionnement quotidien autant, sinon plus, que les médicaments[284]. Ces thérapies aident à maintenir la fonction et la participation aussi longtemps que possible, au fur

et à mesure de l'évolution de la maladie, réduisant ainsi le handicap et améliorant la qualité de vie du patient et de l'aidant. Elles permettent également de réorienter les patients dans le temps et dans l'espace[256], de réduire leur confusion et les symptômes comportementaux, de maintenir une interaction sociale et enfin d'assurer la restauration de la dignité des patients et l'acceptation de leur réalité[263].

5. Limites et forces de l'étude

Pour autant que nous sachions, c'est la première étude de son genre réalisée au Maroc. Sur l'échelle internationale deux études pourraient être considérées comme vraisemblables à la présente étude, cependant ni leurs designs ni leurs objectifs ne correspondent à la nôtre. En fait, l'étude de Tifratene et al.,[277] avait comme objectif d'examiner la manière dont les traitements médicamenteux spécifiques de la maladie d'Alzheimer sont utilisés et si leur utilisation est conforme aux recommandations de pratique clinique émises par la Haute Autorité de Santé française chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer en utilisant comme matériel une banque de Data contenant les Dossiers Patients. Celle réalisée par Podhorna et al., [269] avait comme objectif d'explorer la pratique des médecins autour du monde vis-à-vis l'initiation en temps utile d'un traitement spécifique à la maladie d'Alzheimer et si cette dernière retarde la détérioration cognitive et préserve l'autonomie des patients et utilisant comme méthode des questionnaires pour praticiens (neurologues, psychiatre, gériatres) et des Dossiers patients. Par conséquent, nous avons trouvé des difficultés quant à l'interprétation et la comparaison des résultats de notre étude.

La population des médecins exerçant au secteur public notamment au CHU Ibn Rochd et assurant la gestion et la PEC de la MA ont été tous sollicités dans le cadre de cette enquête.

Ces avantages en plus du caractère anonyme de l'enquête constituent Les forces de cette étude.

Pour ce qui est de l'échantillon et sa taille, les médecins assurant la prise en charge de la MA et exerçant au secteur privé étaient nombreux mais nous n'avons pas pu atteindre un nombre plus élevé vu la situation sanitaire au royaume à cause de la pandémie. Un nombre de 10 médecins pourrait créer un biais de sélection ce qui va influencer la qualité des résultats et ainsi leur interprétation.

V. CONCLUSION

Pour garantir une meilleure prise en charge de la MA à leur patients, les prescripteurs doivent s'aligner avec les guidelines émises par les sociétés savantes quant à l'usage des psychotropes et à la supplémentation vitaminique. La diminution du fardeau de l'aidant compte parmi les objectifs de la PEC de la MA, ce volet qui est souvent négligé doit être reconsidéré afin de s'assurer que ces personnes bénéficient de l'aide financière, de l'éducation thérapeutique et du soutien psychique nécessaires pour accomplir leurs rôles d'une manière plus correcte. Les praticiens doivent être informés sur les bienfaits des thérapies non médicamenteuses et encouragés à en recommander.

Il est temps d'inaugurer des centres spécialisés pour la prise en charge de cette maladie au niveau de chaque CHU du royaume, car elle va devenir un véritable problème de santé publique au Maroc. Une société savante marocaine doit voir le jour pour encourager la pratique médicale basée sur les preuves, évaluer les études nationales et internationales et sortir avec un Guideline qui correspond au statut de la maladie d'Alzheimer au Maroc.

Finalement il faut mobiliser les ressources humaines et financières pour réaliser une version plus large de cette étude afin de mieux interpréter et projeter les résultats.



ANNEXE : Questionnaire



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE RABAT

Travail Pratique de thèse de Doctorat en Pharmacie

Questionnaire sur les pratiques professionnelles

Dans le cadre d'une Thèse de doctorat qui porte sur la prise en charge thérapeutique de la maladie d'Alzheimer nous réalisons une enquête dans le but de répertorier les médicaments prescrits et les thérapies non médicamenteuses recommandées par les médecins spécialistes dans le but de traiter la maladie d'Alzheimer.

Ce questionnaire se divise en quatre sections relatives aux informations sur le prescripteur, à la prise en charge médicamenteuse AMM et Hors AMM, à la prise en charge non médicamenteuse et à l'amélioration de la qualité de vie.

Ce questionnaire est anonymisé et ne remet en aucun cas en question vos prescriptions.

Réalisé par : Sara Tahcine, *Pharmacienne en instance de thèse*

Supervisé par : *Pr. Soufiane Derraji, Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Rabat*

Nous vous remercions pour votre participation.

I. Informations sur le prescripteur

1- Quelle est votre spécialité actuelle ?

Neurologue ☐ Neuropsychiatre ☐ Psychiatre ☐ Autre ☐

2- Depuis combien de temps exercez-vous ?

0-4 ans ☐ 5-10 ans ☐ >10 ans ☐

3- Dans quel secteur exercez-vous ?

Public ☐ Privé ☐ Autre ☐

II. Prise en charge médicamenteuse

1) Médicaments prescrits dans le cadre d'une AMM

4- Parmi les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase ayant une AMM pour traiter la maladie d'Alzheimer au MAROC, lequel prescrivez-vous plus fréquemment ?

Donépézil ☐ Rivastigmine ☐ Autres ☐

5- Prescrivez-vous la Mémantine dans le traitement de la maladie d'Alzheimer

Oui ☐ Non ☐

6- Dans la pratique quotidienne, comment prescrivez-vous ces médicaments ?

En Monothérapie ☐ En Bithérapie ☐ Autres ☐

2) Médicaments Hors AMM Associés

a. *Médicaments associés : Psychotropes*

7- Quel(s) médicament(s) prescrivez-vous en association aux traitements spécifiques ?

Antipsychotiques ☐ Antidépresseurs ☐ Anticonvulsivants ☐

Anxiolytiques ☐ Hypnotiques ☐ Aucun ☐ Autres ☐

8- Si vous en prescrivez, quels sont ceux que vous recommandez le plus souvent ?

Antipsychotiques:

Risperidone ☐ Halopéridol ☐
Olanzapine ☐ Quetiapine ☐
Autres ☐

Antidépresseurs:

Citalopram ☐ Escitalopram ☐
Sertraline ☐ Mirtazapine ☐
Autres ☐

Benzodiazépines :

Alprazolam ☐ Autres ☐
Lorazépam ☐

Hypnotiques :

Zolpidem ☐ Autres ☐
Zopiclone ☐

Anticonvulsivants :

Valproate de Sodium ☐ Autres ☐

b. Médicaments associés : Vitamines, oligo-éléments et extraits naturels

9- Quel(s) supplément(s) vitaminique(s), oligo-élément(s) et extrait(s) naturel(s) prescrivez-vous en association aux traitements spécifiques ?

Extrait de Ginkgo biloba ☐ Vitamine E ☐ Vitamine B12 ☐
Vitamine B6 ☐ Acide Folique ☐ Autres ☐
Aucun ☐

III. Prise en charge non médicamenteuse

10- Quelle(s) thérapie(s) non médicamenteuse recommandez-vous à vos patients ?

Stimulation cognitive ☐ Musicothérapie ☐
Réminiscence ☐ Luminothérapie ☐

Orientation à la réalité ☐

Art-thérapie ☐

Aromathérapie ☐

Exercice physique ☐

Toucher-Massage ☐

Acupuncture ☐

Autres ☐

Aucune ☐

11- Dans quelles circonstances prescrivez-vous ces thérapies ?

En cas d'échec de la thérapie médicamenteuse ☐

En parallèle avec la thérapie médicamenteuse ☐

IV. Amélioration de la qualité de vie

12- À votre avis quelle est la prise en charge qui améliore la qualité de vie de vos patients ?
--

Thérapie médicamenteuse ☐

Thérapie non médicamenteuse ☐

Les deux thérapies associées ☐

Merci d'avoir complété ce questionnaire



Résumés



RÉSUMÉ

Titre : Prise en charge médicamenteuse du syndrome d'Alzheimer

Auteur : TAHCINE Sara

Directeur de thèse : Pr DERRAJI Soufiane

Mots-clés : Maladie d'Alzheimer, Prise en charge médicamenteuse, AMM, Hors AMM, thérapies parallèles.

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative progressive et mortelle. C'est une maladie multifactorielle de cause véritable inconnue constituant la forme la plus courante des démences séniles. Elle se manifeste sur le plan neurobiologique par des lésions cérébrales (dégénérescences neurofibrillaires, plaques amyloïdes, perte neuronale, perte synaptique) progressives produisant au fil du temps une atrophie cérébrale importante. Sur le plan clinique, la MA se traduit par des troubles importants de la mémoire et une détérioration des fonctions cognitives qui ont un retentissement sur l'autonomie et la vie sociale des patients. Jusqu'aujourd'hui, il n'existe aucun traitement curable de cette affection. Les médicaments qui ont une AMM pour cette indication ne traitent que les symptômes cognitifs de la MA. Cependant aucun médicament n'a d'AMM pour traiter les SPCD qui accompagnent la MA et qui sont un véritable fardeau pour les patients ainsi que leurs aidants. Puisque le rôle principal de la prise en charge thérapeutique est d'améliorer la qualité de vie du patient, les prescripteurs se trouvent dans l'obligation de prescrire Hors AMM pour traiter ces symptômes invalidants. Cette prescription a été encadrée par les sociétés savantes car il s'agit de médicaments à usage critique, et à effets indésirables graves chez la population âgée qui est souvent sujette à une polymorbidité et une polypharmacie. La prise en charge médicamenteuse à elle seule, est insuffisante pour réaliser les objectifs globaux de la PEC. En effet, l'efficacité de ces médicaments ainsi que sa signification clinique est largement discutée. Dans ce sens, les thérapies non médicamenteuses sont inestimables et peuvent souvent aider le fonctionnement quotidien autant, sinon plus, que les médicaments.

SUMMARY

Title: Medication management of Alzheimer's syndrome

Author : TAHCINE Sara

Supervisor: Pr DERRAJI Soufiane

Keywords: Alzheimer's disease, Drug management, Label, Off-label, alternative therapies.

Alzheimer's disease is a progressive and fatal neurodegenerative disease. It is a multifactorial disease of unknown true cause and is the most common form of senile dementia. It is manifested neurobiologically by progressive brain lesions (neurofibrillary degeneration, amyloid plaques, neuronal loss, synaptic loss) producing a significant brain atrophy over time. Clinically, AD results in memory impairment and deterioration of cognitive functions, which have an impact on the autonomy and social life of patients. To date, there is no curable treatment for this condition. The drugs that have a marketing authorization for this indication only treat the cognitive symptoms of AD. However, no drug has a marketing authorization to treat the BPSD that accompanies AD and are a real burden for patients and their caregivers. Since the main role of therapeutic management is to improve the patient's quality of life, prescribers are obliged to prescribe off-label to treat these disabling symptoms. This prescription has been regulated by academic associations because these drugs are used critically and have serious adverse effects on the elderly population, who are often subject to polymorbidity and polypharmacy. Drug management alone is insufficient to achieve the overall objectives of the treatment. Indeed, the efficacy of these drugs and their clinical significance is widely debated. In this sense, non-drug therapies are invaluable and can often help daily functioning as much, if not more, than medications.

ملخص

العنوان: تدبير أدوية متلازمة الزهايمر

المؤلف: تاحسين سارة

مدير الرسالة: الأستاذ دراجي سفيان

الكلمات المفتاحية: مرض الزهايمر، تدبير الأدوية، ترخيص التسويق، استخدام بدون تصريح، العلاجات الموازية

مرض الزهايمر هو مرض تنكسي عصبي تدريجي وقاتل. إنه مرض متعدد العوامل لسبب حقيقي غير معروف وهو الشكل الأكثر شيوعًا لخرف الشيخوخة. يتجلى على المستوى البيولوجي العصبي من خلال الآفات الدماغية التقدمية (التنكس العصبي الليفي، لويحات الأميلويد، فقدان الخلايا العصبية، فقدان التشابك) مما ينتج عنه ضمور دماغي كبير بمرور الوقت. سريريًا، يؤدي مرض الزهايمر إلى ضعف كبير في الذاكرة وتدهور في الوظائف الإدراكية مما يؤثر على الاستقلال الذاتي والحياة الاجتماعية للمرضى. حتى اليوم، لا يوجد علاج لهذه الحالة. الأدوية التي لديها ترخيص تسويق تعالج الأعراض المعرفية لمرض الزهايمر فقط. ومع ذلك، لا يوجد دواء لديه ترخيص تسويق لعلاج الأعراض السلوكية والنفسية المصاحبة لمرض الزهايمر والتي تشكل عبئًا حقيقيًا على المرضى والقائمين على رعايتهم. نظرًا لأن الدور الرئيسي للتدبير العلاجي هو تحسين جودة حياة المريض، فإن الوافدين ملزمون بالاستخدام بدون تصريح لعلاج هذه الأعراض. تم الإشراف على هذا الاستخدام من قبل المجتمعات العلمية لأنها أدوية للاستخدام الحرج، ولها آثار ضارة خطيرة عند المسنين، والذين غالبًا ما يكونون عرضة للأمراض المتعددة وتعدد الأدوية. تدبير الدواء وحده غير كافٍ لتحقيق الأهداف العامة للرعاية. ففي الواقع، فعالية هذه الأدوية بالإضافة إلى أهميتها السريرية موضع نقاش على نطاق واسع. وبهذا، فإن العلاجات غير الدوائية لا تقدر بثمن ويمكن أن تساعد في كثير من الأحيان في العمل اليومي بنفس القدر، إن لم يكن أكثر، من الأدوية



Références Bibliographiques



1. Fratiglioni, L., S. Paillard-Borg, and B. Winblad, *An active and socially integrated lifestyle in late life might protect against dementia*. The Lancet Neurology, 2004. **3**(6): p. 343-353.
2. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 4 - Alzheimer's Disease Dementia and Mild Cognitive Impairment Due to Alzheimer's Disease*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 47-69.
3. Cummings, J.L., *Alzheimer's Disease*. New England Journal of Medicine, 2004. **351**(1): p. 56-67.
4. Soldan, A., Y. Gazes, and Y. Stern, *Alzheimer's Disease ☆*, in *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. 2017, Elsevier.
5. *2016 Alzheimer's disease facts and figures*. Alzheimers Dement, 2016. **12**(4): p. 459-509.
6. Association, A.P., *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. 2013: American Psychiatric Pub.
7. Gale, S.A., D. Acar, and K.R. Daffner, *Dementia*. Am J Med, 2018. **131**(10): p. 1161-1169.
8. Tripathi, M. and D. Vibha, *Reversible dementias*. Indian journal of psychiatry, 2009. **51 Suppl 1**(Suppl1): p. S52-S55.
9. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 6 - Vascular Dementia and Vascular Cognitive Impairment*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 80-91.
10. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 14 - Other Disorders That Cause Memory Loss or Dementia*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 145-155.
11. Qiu, C., M. Kivipelto, and E. von Strauss, *Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention*. Dialogues in clinical neuroscience, 2009. **11**(2): p. 111-128.
12. Borenstein, A.R. and J.A. Mortimer, *Chapter 6 - The Prevalence of Alzheimer's Disease*, in *Alzheimer's Disease*, A.R. Borenstein and J.A. Mortimer, Editors. 2016, Academic Press: San Diego. p. 57-73.
13. Ferri, C.P., et al., *Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study*. Lancet (London, England), 2005. **366**(9503): p. 2112-2117.

14. Mayeux, R. and Y. Stern, *Epidemiology of Alzheimer disease*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2012. **2**(8): p. a006239.
15. Borenstein, A.R. and J.A. Mortimer, *Chapter 7 - The Incidence of Alzheimer's Disease*, in *Alzheimer's Disease*, A.R. Borenstein and J.A. Mortimer, Editors. 2016, Academic Press: San Diego. p. 75-88.
16. Xu, J., et al., *Deaths: final data for 2014*. 2016.
17. Eratne, D. and S.M. Loi, *Alzheimer's disease: clinical update on epidemiology, pathophysiology and diagnosis*. 2018. **26**(4): p. 347-357.
18. Herrup, K., *Reimagining Alzheimer's disease—an age-based hypothesis*. Journal of Neuroscience, 2010. **30**(50): p. 16755-16762.
19. A. Armstrong, R., *Risk factors for Alzheimer's disease*. Folia Neuropathologica, 2019. **57**(2): p. 87-105.
20. Knopman, D.S., et al., *Neuropathology of Cognitively Normal Elderly*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2003. **62**(11): p. 1087-1095.
21. Bergeron, C., P.J. Ranalli, and P.N. Miceli, *Amyloid Angiopathy in Alzheimer's Disease*. Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques, 2015. **14**(4): p. 564-569.
22. Sinforiani, E., et al., *Impact of gender differences on the outcome of Alzheimer's disease*. Dement Geriatr Cogn Disord, 2010. **30**(2): p. 147-54.
23. Podcasy, J.L. and C.N. Epperson, *Considering sex and gender in Alzheimer disease and other dementias*. Dialogues in clinical neuroscience, 2016. **18**(4): p. 437.
24. Kim, S., et al., *Gender differences in risk factors for transition from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease: A CREDOS study*. Compr Psychiatry, 2015. **62**: p. 114-22.
25. Seshadri, S., et al., *Lifetime risk of dementia and Alzheimer's disease. The impact of mortality on risk estimates in the Framingham Study*. Neurology, 1997. **49**(6): p. 1498-504.
26. Mielke, M.M., P. Vemuri, and W.A. Rocca, *Clinical epidemiology of Alzheimer's disease: assessing sex and gender differences*. Clinical epidemiology, 2014. **6**: p. 37-48.
27. Członkowska, A., et al., *Gender differences in neurological disease*. Endocrine, 2006. **29**(2): p. 243-256.
28. Genazzani, A.R., et al., *Estrogen, cognition and female ageing*. Human Reproduction

Update, 2007. **13**(2): p. 175-187.

29. Resnick, S.M., et al., *Postmenopausal hormone therapy and regional brain volumes. The WHIMS-MRI Study*, 2009. **72**(2): p. 135-142.
30. Tanzi, R.E. and L. Bertram, *Twenty Years of the Alzheimer's Disease Amyloid Hypothesis: A Genetic Perspective*. Cell, 2005. **120**(4): p. 545-555.
31. Tanzi, R.E., *The genetics of Alzheimer disease*. Cold Spring Harbor perspectives in medicine, 2012. **2**(10): p. a006296.
32. Karch, C.M. and A.M. Goate, *Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis*. Biological psychiatry, 2015. **77**(1): p. 43-51.
33. Goate, A., et al., *Segregation of a missense mutation in the amyloid precursor protein gene with familial Alzheimer's disease*. Nature, 1991. **349**(6311): p. 704-706.
34. Borenstein, A.R. and J.A. Mortimer, *Chapter 10 - Family History, Genetics, and Down Syndrome*, in *Alzheimer's Disease*, A.R. Borenstein and J.A. Mortimer, Editors. 2016, Academic Press: San Diego. p. 107-120.
35. Sherrington, R., et al., *Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease*. Nature, 1995. **375**(6534): p. 754-760.
36. Levy-Lahad, E., et al., *Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus*. Science, 1995. **269**(5226): p. 973-977.
37. Bertram, L., C.M. Lill, and R.E. Tanzi, *The genetics of Alzheimer disease: back to the future*. Neuron, 2010. **68**(2): p. 270-281.
38. Hardy, J. and D.J. Selkoe, *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics*. science, 2002. **297**(5580): p. 353-356.
39. Michaelson, D.M., *APOE ε4: The most prevalent yet understudied risk factor for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & Dementia, 2014. **10**(6): p. 861-868.
40. Corder, E.H., et al., *Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families*. Science, 1993. **261**(5123): p. 921-923.
41. Roses, M., Allen D, *Apolipoprotein E alleles as risk factors in Alzheimer's disease*. Annual review of medicine, 1996. **47**(1): p. 387-400.
42. Menéndez, M., *Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures*. Brain and Development, 2005. **27**(4): p. 246-252.
43. Zhang, M., et al., *The prevalence of dementia and Alzheimer's disease in Shanghai, China: impact of age, gender, and education*. Annals of Neurology: Official Journal of

- the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1990. **27**(4): p. 428-437.
44. Mortimer, J.A. and A.B. Graves, *Education and other socioeconomic determinants of dementia and Alzheimer's disease*. NEUROLOGY-MINNEAPOLIS-, 1993. **43**: p. 39-39.
 45. Roe, C.M., et al., *Education and Alzheimer disease without dementia*. Support for the cognitive reserve hypothesis, 2007. **68**(3): p. 223-228.
 46. McDowell, I., et al., *Mapping the connections between education and dementia*. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 2007. **29**(2): p. 127-141.
 47. Borenstein, A.R. and J.A. Mortimer, *Chapter 11 - Early-Life Factors*, in *Alzheimer's Disease*, A.R. Borenstein and J.A. Mortimer, Editors. 2016, Academic Press: San Diego. p. 121-151.
 48. Edwards Iii, G.A., et al., *Modifiable Risk Factors for Alzheimer's Disease*. Frontiers in aging neuroscience, 2019. **11**: p. 146-146.
 49. Lim, A.S.P., et al., *Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons*. Sleep, 2013. **36**(7): p. 1027-1032.
 50. Peter-Derex, L., et al., *Sleep and Alzheimer's disease*. Sleep Medicine Reviews, 2015. **19**: p. 29-38.
 51. Lucey, B.P. and R.J. Bateman, *Amyloid- β diurnal pattern: possible role of sleep in Alzheimer's disease pathogenesis*. Neurobiology of Aging, 2014. **35**: p. S29-S34.
 52. Ju, Y.-E.S., et al., *Sleep Quality and Preclinical Alzheimer Disease*. JAMA Neurology, 2013. **70**(5): p. 587-593.
 53. Di Meco, A., Y.B. Joshi, and D. Praticò, *Sleep deprivation impairs memory, tau metabolism, and synaptic integrity of a mouse model of Alzheimer's disease with plaques and tangles*. Neurobiology of aging, 2014. **35**(8): p. 1813-1820.
 54. Shokri-Kojori, E., et al., *β -Amyloid accumulation in the human brain after one night of sleep deprivation*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2018. **115**(17): p. 4483-4488.
 55. Sah, S.K., et al., *Effect of high-fat diet on cognitive impairment in triple-transgenic mice model of Alzheimer's disease*. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017. **493**(1): p. 731-736.
 56. Taylor, M.K., et al., *A high-glycemic diet is associated with cerebral amyloid burden in cognitively normal older adults*. The American journal of clinical nutrition, 2017.

106(6): p. 1463-1470.

57. Richards, M., et al., *Cigarette smoking and cognitive decline in midlife: evidence from a prospective birth cohort study*. American journal of public health, 2003. **93(6)**: p. 994-998.
58. Anstey, K.J., et al., *Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies*. American journal of epidemiology, 2007. **166(4)**: p. 367-378.
59. Luchsinger, J.A. and R. Mayeux, *Cardiovascular risk factors and Alzheimer's disease*. Current atherosclerosis reports, 2004. **6(4)**: p. 261-266.
60. Moreno-Gonzalez, I., et al., *Smoking exacerbates amyloid pathology in a mouse model of Alzheimer's disease*. Nature communications, 2013. **4(1)**: p. 1-10.
61. Heymann, D., et al., *The association between alcohol use and the progression of Alzheimer's disease*. Current Alzheimer Research, 2016. **13(12)**: p. 1356-1362.
62. Harwood, D.G., et al., *The effect of alcohol and tobacco consumption, and apolipoprotein E genotype, on the age of onset in Alzheimer's disease*. International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences, 2010. **25(5)**: p. 511-518.
63. Mendelsohn, A.R. and J.W. Larrick, *Sleep facilitates clearance of metabolites from the brain: glymphatic function in aging and neurodegenerative diseases*. Rejuvenation Research, 2013. **16(6)**: p. 518-523.
64. Lundgaard, I., et al., *Beneficial effects of low alcohol exposure, but adverse effects of high alcohol intake on glymphatic function*. Scientific reports, 2018. **8(1)**: p. 1-16.
65. Sivanandam, T.M. and M.K. Thakur, *Traumatic brain injury: A risk factor for Alzheimer's disease*. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2012. **36(5)**: p. 1376-1381.
66. Mena, J.H., et al., *Effect of the modified Glasgow Coma Scale score criteria for mild traumatic brain injury on mortality prediction: comparing classic and modified Glasgow Coma Scale score model scores of 13*. The Journal of trauma, 2011. **71(5)**: p. 1185-1193.
67. Fann, J.R., et al., *Long-term risk of dementia among people with traumatic brain injury in Denmark: a population-based observational cohort study*. The Lancet Psychiatry, 2018. **5(5)**: p. 424-431.
68. Breunig, J.J., M.-V. Guillot-Sestier, and T. Town, *Brain injury, neuroinflammation and Alzheimer's disease*. Frontiers in aging neuroscience, 2013. **5**: p. 26-26.

69. Johnson, V.E., W. Stewart, and D.H. Smith, *Widespread τ and amyloid- β pathology many years after a single traumatic brain injury in humans*. Brain Pathol, 2012. **22**(2): p. 142-9.
70. de la Torre, J., *The Vascular Hypothesis of Alzheimer's Disease: A Key to Preclinical Prediction of Dementia Using Neuroimaging*. Journal of Alzheimer's Disease, 2018. **63**: p. 35-52.
71. Dickstein, D.L., et al., *Role of vascular risk factors and vascular dysfunction in Alzheimer's disease*. Mt Sinai J Med, 2010. **77**(1): p. 82-102.
72. Launer, L.J., et al., *Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study*. Neurobiol Aging, 2000. **21**(1): p. 49-55.
73. Vijayan, M. and P.H. Reddy, *Stroke, Vascular Dementia, and Alzheimer's Disease: Molecular Links*. Journal of Alzheimer's disease : JAD, 2016. **54**(2): p. 427-443.
74. Seshadri, S., et al., *Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease*. New England journal of medicine, 2002. **346**(7): p. 476-483.
75. Luchsinger, J., et al., *Plasma homocysteine levels and risk of Alzheimer disease*. Neurology, 2004. **62**(11): p. 1972-1976.
76. Roher, A.E., et al., *Circle of willis atherosclerosis is a risk factor for sporadic Alzheimer's disease*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(11): p. 2055-62.
77. Arvanitakis, Z., et al., *Cerebral amyloid angiopathy pathology and cognitive domains in older persons*. Ann Neurol, 2011. **69**(2): p. 320-7.
78. Garcia-Alloza, M., et al., *Cerebrovascular lesions induce transient β -amyloid deposition*. Brain, 2011. **134**(Pt 12): p. 3697-707.
79. Kwok, C.S., et al., *Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis*. Neurology, 2011. **76**(10): p. 914-22.
80. Zetterberg, H., et al., *Hypoxia due to cardiac arrest induces a time-dependent increase in serum amyloid β levels in humans*. PLoS One, 2011. **6**(12): p. e28263.
81. Muqtadar, H., F.D. Testai, and P.B. Gorelick, *The dementia of cardiac disease*. Curr Cardiol Rep, 2012. **14**(6): p. 732-40.
82. Li, X., D. Song, and S.X. Leng, *Link between type 2 diabetes and Alzheimer's disease: from epidemiology to mechanism and treatment*. Clin Interv Aging, 2015. **10**: p. 549-60.
83. Bellou, V., et al., *Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses*.

- Alzheimers Dement, 2017. **13**(4): p. 406-418.
84. Luchsinger, J.A. and D.R. Gustafson, *Adiposity, type 2 diabetes, and Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2009. **16**(4): p. 693-704.
 85. Frölich, L., et al., *Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease*. J Neural Transm (Vienna), 1998. **105**(4-5): p. 423-38.
 86. Querfurth, H.W. and F.M. LaFerla, *Alzheimer's Disease*. New England Journal of Medicine, 2010. **362**(4): p. 329-344.
 87. Rivera, E.J., et al., *Insulin and insulin-like growth factor expression and function deteriorate with progression of Alzheimer's disease: link to brain reductions in acetylcholine*. J Alzheimers Dis, 2005. **8**(3): p. 247-68.
 88. Stephens, G.S., et al., *Molecular Mechanisms of Synaptic Plasticity and Memory and Their Dysfunction in Alzheimer's Disease*. 2017.
 89. Liu, Y., et al., *Decreased glucose transporters correlate to abnormal hyperphosphorylation of tau in Alzheimer disease*. FEBS Lett, 2008. **582**(2): p. 359-64.
 90. Diniz, B.S., et al., *Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies*. Br J Psychiatry, 2013. **202**(5): p. 329-35.
 91. Li, P., et al., *Beta-amyloid deposition in patients with major depressive disorder with differing levels of treatment resistance: a pilot study*. 2017. **7**(1): p. 24.
 92. Ross, J.A., G. Gliabus, and E.J. Van Bockstaele, *Stress induced neural reorganization: A conceptual framework linking depression and Alzheimer's disease*. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2018. **85**: p. 136-151.
 93. Kumamaru, E., et al., *Glucocorticoid prevents brain-derived neurotrophic factor-mediated maturation of synaptic function in developing hippocampal neurons through reduction in the activity of mitogen-activated protein kinase*. Mol Endocrinol, 2008. **22**(3): p. 546-58.
 94. Serrano-Pozo, A., et al., *Neuropathological alterations in Alzheimer disease*. Cold Spring Harb Perspect Med, 2011. **1**(1): p. a006189.
 95. Duyckaerts, C., B. Delatour, and M.-C. Potier, *Classification and basic pathology of Alzheimer disease*. Acta neuropathologica, 2009. **118**(1): p. 5-36.
 96. Roher, A.E., et al., *Morphological and biochemical analyses of amyloid plaque core proteins purified from Alzheimer disease brain tissue*. Journal of neurochemistry, 1993. **61**(5): p. 1916-1926.

97. DeTure, M.A. and D.W. Dickson, *The neuropathological diagnosis of Alzheimer's disease*. Molecular neurodegeneration, 2019. **14**(1): p. 32-32.
98. Glenner, G.G., *Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts)*. The New England journal of medicine, 1980. **302**(23): p. 1283-1292.
99. Alzheimer, A., *Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde*. Zentralbl. Nervenhe. Psych., 1907. **18**: p. 177-179.
100. KIDD, M., *Alzheimer's disease—an electron microscopical study*. Brain, 1964. **87**(2): p. 307-320.
101. Divry, P., *Etude histochemique des plaques seniles*. J Belge Neurol Psychiat, 1927. **27**: p. 643-657.
102. Dickson, D.W., *The Pathogenesis of Senile Plaques*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 1997. **56**(4): p. 321-339.
103. Delaère, P., et al., *Subtypes and differential laminar distributions of β A4 deposits in Alzheimer's disease: relationship with the intellectual status of 26 cases*. Acta Neuropathologica, 1991. **81**(3): p. 328-335.
104. Armstrong, R.A., *The molecular biology of senile plaques and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease*. Folia Neuropathologica, 2009. **47**(4): p. 289-99.
105. Thal, D.R., et al., *The development of amyloid beta protein deposits in the aged brain*. Science of aging knowledge environment, 2006. **2006**(6): p. re1.
106. Urbanc, B., et al., *Neurotoxic effects of thioflavin S-positive amyloid deposits in transgenic mice and Alzheimer's disease*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2002. **99**(22): p. 13990-13995.
107. Fiala, J.C., *Mechanisms of amyloid plaque pathogenesis*. Acta neuropathologica, 2007. **114**(6): p. 551-571.
108. Abraham, C.R., D.J. Selkoe, and H. Potter, *Immunochemical identification of the serine protease inhibitor α 1-antichymotrypsin in the brain amyloid deposits of Alzheimer's disease*. Cell, 1988. **52**(4): p. 487-501.
109. Fiala, M., et al., *Phagocytosis of amyloid- β and inflammation: two faces of innate immunity in Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's disease, 2007. **11**(4): p. 457-463.
110. Braak, H. and E. Braak, *Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections*. Brain pathology, 1991. **1**(3): p. 213-216.
111. Thal, D.R., et al., *Phases of $A\beta$ -deposition in the human brain and its relevance for the*

- development of AD. Neurology*, 2002. **58**(12): p. 1791-1800.
112. Clark, C.M., et al., *Use of Florbetapir-PET for Imaging β -Amyloid Pathology*. *JAMA*, 2011. **305**(3): p. 275-283.
 113. Grothe, M.J., et al., *In vivo staging of regional amyloid deposition*. *Neurology*, 2017. **89**(20): p. 2031-2038.
 114. Kametani, F. and M. Hasegawa, *Reconsideration of amyloid hypothesis and tau hypothesis in Alzheimer's disease*. *Frontiers in neuroscience*, 2018. **12**: p. 25.
 115. Wiśniewski, H.M., H.K. Narang, and R.D. Terry, *Neurofibrillary tangles of paired helical filaments*. *Journal of the Neurological Sciences*, 1976. **27**(2): p. 173-181.
 116. Du, X., X. Wang, and M. Geng, *Alzheimer's disease hypothesis and related therapies*. *Translational Neurodegeneration*, 2018. **7**(1): p. 2.
 117. Iqbal, K. and I. Grundke-Iqbal, *Discoveries of tau, abnormally hyperphosphorylated tau and others of neurofibrillary degeneration: a personal historical perspective*. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2006. **9**(s3): p. 219-242.
 118. Drubin, D.G. and M.W. Kirschner, *Tau protein function in living cells*. *Journal of Cell Biology*, 1986. **103**(6): p. 2739-2746.
 119. Arnold, S.E., et al., *The Topographical and Neuroanatomical Distribution of Neurofibrillary Tangles and Neuritic Plaques in the Cerebral Cortex of Patients with Alzheimer's Disease*. *Cerebral Cortex*, 1991. **1**(1): p. 103-116.
 120. Braak, H. and E. Braak, *Staging of Alzheimer's disease-related neurofibrillary changes*. *Neurobiology of aging*, 1995. **16**(3): p. 271-278.
 121. Gómez-Isla, T., et al., *Neuronal loss correlates with but exceeds neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease*. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 1997. **41**(1): p. 17-24.
 122. Gusel'nikova, V.V. and D.E. Korzhevskiy, *NeuN As a Neuronal Nuclear Antigen and Neuron Differentiation Marker*. *Acta naturae*, 2015. **7**(2): p. 42-47.
 123. Bussire, T., et al., *Stereologic analysis of neurofibrillary tangle formation in prefrontal cortex area 9 in aging and Alzheimer's disease*. *Neuroscience*, 2003. **117**(3): p. 577-592.
 124. Overk, C.R. and E. Masliah, *Pathogenesis of synaptic degeneration in Alzheimer's disease and Lewy body disease*. *Biochemical Pharmacology*, 2014. **88**(4): p. 508-516.
 125. Yacoubian, T.A., *Chapter 1 - Neurodegenerative Disorders: Why Do We Need New Therapies?*, in *Drug Discovery Approaches for the Treatment of Neurodegenerative*

- Disorders*, A. Adejare, Editor. 2017, Academic Press. p. 1-16.
126. Forner, S., et al., *Synaptic Impairment in Alzheimer's Disease: A Dysregulated Symphony*. Trends in Neurosciences, 2017. **40**(6): p. 347-357.
 127. Lacor, P.N., et al., *A β oligomer-induced aberrations in synapse composition, shape, and density provide a molecular basis for loss of connectivity in Alzheimer's disease*. Journal of Neuroscience, 2007. **27**(4): p. 796-807.
 128. Davies, P. and A. Maloney, *Selective loss of central cholinergic neurons in Alzheimer's disease*. The Lancet, 1976. **308**(8000): p. 1403.
 129. Mesulam, M., *The cholinergic lesion of Alzheimer's disease: pivotal factor or side show?* Learning & Memory, 2004. **11**(1): p. 43-49.
 130. Francis, P.T., *The interplay of neurotransmitters in Alzheimer's disease*. CNS spectrums, 2005. **10**(S18): p. 6-9.
 131. Francis, P.T., et al., *The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress*. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 1999. **66**(2): p. 137-147.
 132. Kandimalla, R. and P.H. Reddy, *Therapeutics of neurotransmitters in Alzheimer's disease*. Journal of Alzheimer's Disease, 2017. **57**(4): p. 1049-1069.
 133. Perry, E.K., et al., *Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia*. Br Med J, 1978. **2**(6150): p. 1457-1459.
 134. Whitehouse, P.J., et al., *Alzheimer disease: evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis*. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, 1981. **10**(2): p. 122-126.
 135. Francis, P.T., et al., *Neurochemical studies of early-onset Alzheimer's disease: possible influence on treatment*. New England Journal of Medicine, 1985. **313**(1): p. 7-11.
 136. Nordberg, A., et al., *Decreased uptake and binding of 11 C-nicotine in brain of Alzheimer patients as visualized by positron emission tomography*. Journal of Neural Transmission-Parkinson's Disease and Dementia Section, 1990. **2**(3): p. 215-224.
 137. Keverne, J. and M. Ray, *Neurochemistry of Alzheimer's disease*. Psychiatry, 2008. **7**(1): p. 6-8.
 138. Francis, P.T., *Glutamatergic systems in Alzheimer's disease*. Int J Geriatr Psychiatry, 2003. **18**(Suppl 1): p. S15-21.
 139. Revett, T.J., et al., *Glutamate system, amyloid β peptides and tau protein: functional interrelationships and relevance to Alzheimer disease pathology*. Journal of psychiatry

& neuroscience : JPN, 2013. **38**(1): p. 6-23.

140. Kashani, A., et al., *Loss of VGLUT1 and VGLUT2 in the prefrontal cortex is correlated with cognitive decline in Alzheimer disease*. Neurobiol Aging, 2008. **29**(11): p. 1619-30.
141. Sokolow, S., et al., *Preferential accumulation of amyloid-beta in presynaptic glutamatergic terminals (VGluT1 and VGluT2) in Alzheimer's disease cortex*. Neurobiol Dis, 2012. **45**(1): p. 381-7.
142. Jacob, C.P., et al., *Alterations in expression of glutamatergic transporters and receptors in sporadic Alzheimer's disease*. J Alzheimers Dis, 2007. **11**(1): p. 97-116.
143. Bordet, R., et al., *Chapitre 2 - Pharmacologie du système glutamatergique*, in *Neuropsychopharmacologie*, R. Bordet, et al., Editors. 2019, Elsevier Masson: Paris. p. 31-46.
144. Robinson, S.R., *Changes in the cellular distribution of glutamine synthetase in Alzheimer's disease*. J Neurosci Res, 2001. **66**(5): p. 972-80.
145. Dong, X.-x., Y. Wang, and Z.-h. Qin, *Molecular mechanisms of excitotoxicity and their relevance to pathogenesis of neurodegenerative diseases*. Acta pharmacologica Sinica, 2009. **30**(4): p. 379-387.
146. Yasuda, R.P., et al., *Reduction of AMPA-selective glutamate receptor subunits in the entorhinal cortex of patients with Alzheimer's disease pathology: a biochemical study*. Brain Res, 1995. **678**(1-2): p. 161-7.
147. Dewar, D., et al., *Glutamate metabotropic and AMPA binding sites are reduced in Alzheimer's disease: an autoradiographic study of the hippocampus*. Brain Res, 1991. **553**(1): p. 58-64.
148. Garcia-Alloza, M., et al., *Cholinergic-serotonergic imbalance contributes to cognitive and behavioral symptoms in Alzheimer's disease*. Neuropsychologia, 2005. **43**(3): p. 442-449.
149. Lanctôt, K.L., N. Herrmann, and P. Mazzotta, *Role of serotonin in the behavioral and psychological symptoms of dementia*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2001. **13**(1): p. 5-21.
150. Lanari, A., et al., *Neurotransmitter deficits in behavioural and psychological symptoms of Alzheimer's disease*. Mechanisms of Ageing and Development, 2006. **127**(2): p. 158-165.
151. Chan-Palay, V. and E. Asan, *Alterations in catecholamine neurons of the locus coeruleus in senile dementia of the Alzheimer type and in Parkinson's disease with and*

- without dementia and depression*. Journal of comparative neurology, 1989. **287**(3): p. 373-392.
152. Šimić, G., et al., *Monoaminergic neuropathology in Alzheimer's disease*. Progress in Neurobiology, 2017. **151**: p. 101-138.
 153. Herrmann, N., K.L. Lanctôt, and L.R. Khan, *The role of norepinephrine in the behavioral and psychological symptoms of dementia*. The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, 2004. **16**(3): p. 261-276.
 154. Selkoe, D.J. and J. Hardy, *The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years*. EMBO molecular medicine, 2016. **8**(6): p. 595-608.
 155. Robinson, S.R. and G.M. Bishop, *Abeta as a bioflocculant: implications for the amyloid hypothesis of Alzheimer's disease*. Neurobiol Aging, 2002. **23**(6): p. 1051-72.
 156. Nixon, R.A., *Autophagy, amyloidogenesis and Alzheimer disease*. J Cell Sci, 2007. **120**(Pt 23): p. 4081-91.
 157. De Felice, F.G., et al., *Abeta oligomers induce neuronal oxidative stress through an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent mechanism that is blocked by the Alzheimer drug memantine*. J Biol Chem, 2007. **282**(15): p. 11590-601.
 158. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 2 - Evaluating the Patient with Memory Loss or Dementia*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 5-38.
 159. Thomas-Antérion, C. and F. Mahieux, *Les troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés: pourquoi et comment les explorer?* NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie, 2009. **9**(52): p. 183-190.
 160. Gold, C.A. and A.E. Budson, *Memory loss in Alzheimer's disease: implications for development of therapeutics*. Expert review of neurotherapeutics, 2008. **8**(12): p. 1879-1891.
 161. Budson, A.E. and B.H. Price, *Memory Dysfunction*. New England Journal of Medicine, 2005. **352**(7): p. 692-699.
 162. Hamann, S., E.S. Monarch, and F.C. Goldstein, *Impaired fear conditioning in Alzheimer's disease*. Neuropsychologia, 2002. **40**(8): p. 1187-1195.
 163. Woodruff-Pak, D.S., *Eyeblink classical conditioning differentiates normal aging from Alzheimer's disease*. Integrative Physiological & Behavioral Science, 2001. **36**(2): p. 87-108.
 164. Belleville, S., I. Peretz, and D. Malenfant, *Examination of the working memory*

- components in normal aging and in dementia of the Alzheimer type. *Neuropsychologia*, 1996. **34**(3): p. 195-207.
165. Yetkin, F.Z., et al., *FMRI of working memory in patients with mild cognitive impairment and probable Alzheimer's disease*. *European Radiology*, 2006. **16**(1): p. 193-206.
 166. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 1 - Why Diagnose and Treat Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia?*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 2-4.
 167. Ferris, S.H. and M. Farlow, *Language impairment in Alzheimer's disease and benefits of acetylcholinesterase inhibitors*. *Clinical interventions in aging*, 2013. **8**: p. 1007-1014.
 168. Teichmann, M. and S. Ferrieux, *Aphasia(s) in Alzheimer*. *Revue Neurologique*, 2013. **169**(10): p. 680-686.
 169. Savundranayagam, M.Y., M.L. Hummert, and R.J. Montgomery, *Investigating the effects of communication problems on caregiver burden*. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 2005. **60**(1): p. S48-55.
 170. Benke, T., *Two Forms of Apraxia in Alzheimer's Disease*. *Cortex*, 1993. **29**(4): p. 715-725.
 171. Lesourd, M., et al., *Apraxia and Alzheimer's Disease: Review and Perspectives*. *Neuropsychology Review*, 2013. **23**(3): p. 234-256.
 172. Förstl, H. and A. Kurz, *Clinical features of Alzheimer's disease*. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1999. **249**(6): p. 288-290.
 173. Gallagher, R., *Problèmes de déglutition: Un point de repère dans le pronostic*. *Canadian Family Physician*, 2011. **57**(12): p. e465-e467.
 174. médecine, A.d., *Définition de l'agnosie*. *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*.
 175. Decroix, A., *Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des malades et de leurs aidants familiaux*. 2016, Université de Lille 2, Faculté des Sciences pharmaceutiques et Biologiques de Lilles.
 176. Allain, P., F. Etcharry-Bouyx, and C. Verny, *Executive functions in clinical and preclinical Alzheimer's disease*. *Rev Neurol (Paris)*, 2013. **169**(10): p. 695-708.
 177. Wolinsky, D., K. Drake, and J. Bostwick, *Diagnosis and Management of Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer's Disease*. *Current Psychiatry Reports*, 2018.

20(12): p. 117.

178. Nowrangi, M.A., C.G. Lyketsos, and P.B. Rosenberg, *Principles and management of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's dementia*. Alzheimer's Research & Therapy, 2015. 7(1): p. 12.
179. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 3 - Approach to the Patient with Memory Loss, Mild Cognitive Impairment, or Dementia*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 39-45.
180. Jack, C.R., Jr., et al., *NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 2018. 14(4): p. 535-562.
181. Jack, C.R., Jr., et al., *Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 2011. 7(3): p. 257-262.
182. Weller, J. and A. Budson, *Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment*. F1000Research, 2018. 7: p. F1000 Faculty Rev-1161.
183. McKhann, G.M., et al., *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association, 2011. 7(3): p. 263-269.
184. Albert, M.S., et al., *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. Alzheimers Dement, 2011. 7(3): p. 270-9.
185. Hort, J., et al., *EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease*. European Journal of Neurology, 2010. 17(10): p. 1236-1248.
186. Dubois, B., *Actualités de la maladie d'Alzheimer*. Annales Pharmaceutiques Françaises, 2009. 67(2): p. 116-126.
187. Beach, T.G., et al., *Accuracy of the clinical diagnosis of Alzheimer disease at National Institute on Aging Alzheimer Disease Centers, 2005–2010*. Journal of neuropathology and experimental neurology, 2012. 71(4): p. 266-273.
188. santé, H.a.d., *Maladie d'Alzheimer et maladie apparentées: Diagnostic et Prise en charge*. Recommandations de bonne pratique, 2011.

189. Dubois, B., *Quelques réflexions sur le diagnostic de la maladie d'Alzheimer*. *Gérontologie et société*, 2009. **32**(1): p. 143-162.
190. Jayadev, S., et al., *Conjugal Alzheimer Disease: Risk in Children When Both Parents Have Alzheimer Disease*. *Archives of Neurology*, 2008. **65**(3): p. 373-378.
191. Mitchell, A.J., *A meta-analysis of the accuracy of the mini-mental state examination in the detection of dementia and mild cognitive impairment*. *Journal of Psychiatric Research*, 2009. **43**(4): p. 411-431.
192. Petersen, R.C., et al., *Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2001. **56**(9): p. 1133-1142.
193. Nasreddine, Z.S., et al., *The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment*. *Journal of the American Geriatrics Society*, 2005. **53**(4): p. 695-699.
194. Cerejeira, J., L. Lagarto, and E. Mukaetova-Ladinska, *Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*. *Frontiers in Neurology*, 2012. **3**(73).
195. Johnson, K.A., et al., *Brain imaging in Alzheimer disease*. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2012. **2**(4): p. a006213.
196. Ferreira, L.K. and G.F. Busatto, *Neuroimaging in Alzheimer's disease: current role in clinical practice and potential future applications*. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 2011. **66 Suppl 1**(Suppl 1): p. 19-24.
197. Clark, C.M., et al., *Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid- β plaques: a prospective cohort study*. *The Lancet Neurology*, 2012. **11**(8): p. 669-678.
198. Blennow, K., et al., *Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease*. *Nature Reviews Neurology*, 2010. **6**(3): p. 131-144.
199. Hansson, O., et al., *Association between CSF biomarkers and incipient Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: a follow-up study*. *The Lancet Neurology*, 2006. **5**(3): p. 228-234.
200. Hampel, H., et al., *Core candidate neurochemical and imaging biomarkers of Alzheimer's disease**This paper was presented in part by the 1st author at the 10th International Conference of Alzheimer's Disease and Related Disorders (ICAD), Madrid, Spain, July 2006, as an invited plenary lecture*. *Alzheimer's & Dementia*, 2008. **4**(1): p. 38-48.
201. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 15 - Goals for the Treatment of Memory Loss*,

- Alzheimer's Disease, and Dementia*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 157-159.
202. Finn, L.A., *Chapter 4 - Current Medications for the Treatment of Alzheimer's Disease: Acetylcholinesterase Inhibitors and NMDA Receptor Antagonist*, in *Drug Discovery Approaches for the Treatment of Neurodegenerative Disorders*, A. Adejare, Editor. 2017, Academic Press. p. 49-58.
 203. NICE, *Dementia : Assessment, management and support for people living with dementia and their carers*, in *NICE Guideline 97 Methods, evidence and recommendations*, N.I.f.H.a.c. Excellence, Editor. 2018.
 204. Winslow, B.T., et al., *Treatment of Alzheimer disease*. American family physician, 2011. **83**(12): p. 1403-1412.
 205. scarpini, E., P. Schelterns, and H. Feldman, *Treatment of Alzheimer's disease; current status and new perspectives*. The Lancet Neurology, 2003. **2**(9): p. 539-547.
 206. Jones, R.W., *Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease?* International journal of geriatric psychiatry, 2003. **18**(S1): p. S7-S13.
 207. Yiannopoulou, K.G. and S.G. Papageorgiou, *Current and future treatments for Alzheimer's disease*. Therapeutic advances in neurological disorders, 2013. **6**(1): p. 19-33.
 208. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 16 - Cholinesterase Inhibitors*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 160-173.
 209. Seltzer, B., *Donepezil: a review*. Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, 2005. **1**(3): p. 527-536.
 210. Onor, M.L., M. Trevisiol, and E. Aguglia, *Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update*. Clinical interventions in aging, 2007. **2**(1): p. 17-32.
 211. Razay, G. and G.K. Wilcock, *Galantamine in Alzheimer's disease*. Expert Review of Neurotherapeutics, 2008. **8**(1): p. 9-17.
 212. santé, A.n.d.s.d.m.e.d.p.d., *Thésaurus des interactions médicamenteuses*. 2020: France.
 213. Kumar, A. and S. Sharma, *Donepezil*. StatPearls [Internet], 2020.
 214. DE la pharMaCOthérapiE initialE, C., *OptiOns DE traitEMEnt pharMaCOLOGiquE1*. 2015.
 215. Rabins, P.V., et al., *Guideline Watch (October 2014): Practice Guideline for the*

- Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and Other Dementias*. FOCUS, 2017. **15**(1): p. 110-128.
216. Farlow, M.R., et al., *Effectiveness and tolerability of high-dose (23 mg/d) versus standard-dose (10 mg/d) donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease: A 24-week, randomized, double-blind study*. *Clinical Therapeutics*, 2010. **32**(7): p. 1234-1251.
 217. Farlow, M.R., et al., *A 24-Week, Randomized, Controlled Trial of Rivastigmine Patch 13.3 mg/24 h Versus 4.6 mg/24 h in Severe Alzheimer's Dementia*. *CNS Neuroscience & Therapeutics*, 2013. **19**(10): p. 745-752.
 218. Burns, A., et al., *Safety and efficacy of galantamine (Reminyl) in severe Alzheimer's disease (the SERAD study): a randomised, placebo-controlled, double-blind trial*. *The Lancet Neurology*, 2009. **8**(1): p. 39-47.
 219. Blanco-Silvente, L., et al., *Discontinuation, Efficacy, and Safety of Cholinesterase Inhibitors for Alzheimer's Disease: a Meta-Analysis and Meta-Regression of 43 Randomized Clinical Trials Enrolling 16 106 Patients*. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 2017. **20**(7): p. 519-528.
 220. Livingston, G. and C. Katona, *How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease? A number needed to treat analysis*. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2000. **15**(3): p. 203-207.
 221. Robinson, D.M. and G.M. Keating, *Memantine*. *Drugs*, 2006. **66**(11): p. 1515-1534.
 222. McShane, R., et al., *Memantine for dementia*. *Cochrane database of systematic reviews*, 2019(3).
 223. McKeage, K., *Memantine*. *CNS drugs*, 2009. **23**(10): p. 881-897.
 224. Collectif, *Ebixa, mémantine*, in *Vidal 2018, le dictionnaire*, Vidal, Editor. 2018, Vidal France: France.
 225. Pasqualetti, G., et al., *Potential drug-drug interactions in Alzheimer patients with behavioral symptoms*. *Clinical interventions in aging*, 2015. **10**: p. 1457-1466.
 226. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 17 - Memantine (Generic and Namenda XR)*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 174-180.
 227. Jones, R., *A review comparing the safety and tolerability of memantine with the acetylcholinesterase inhibitors*. *International Journal of Geriatric Psychiatry: A journal of the psychiatry of late life and allied sciences*, 2010. **25**(6): p. 547-553.

228. Gardette, V., et al., *Predictive factors of discontinuation and switch of cholinesterase inhibitors in community-dwelling patients with Alzheimer's disease*. CNS Drugs, 2010. **24**(5): p. 431-442.
229. Novella, J.-L., S. Sanchez, and M. Prudent, *Observance and persistence of the treatment: Characteristics in Alzheimer's disease*. Annales de G rontologie, 2011. **4**(1): p. 21-27.
230. Singh, R. and N.M. Sadiq, *Cholinesterase Inhibitors*. 2019.
231. Breton, M.-C., M. Turgeon, and C. Gosselin, *Traitements pharmacologiques de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées*. Revue systématique, 2015.
232. Fisher, A., et al., *Tolerability of Cholinesterase Inhibitors: A Population-Based Study of Persistence, Adherence, and Switching*. Drugs & Aging, 2017. **34**(3): p. 221-231.
233. Aronson, J.K. and R.E. Ferner, *Unlicensed and off-label uses of medicines: definitions and clarification of terminology*. British Journal of Clinical Pharmacology, 2017. **83**(12): p. 2615-2625.
234. Dal Pan, G.J., *Monitoring the safety of medicines used off-label*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 2012. **91**(5): p. 787-795.
235. Radley, D.C., S.N. Finkelstein, and R.S. Stafford, *Off-label Prescribing Among Office-Based Physicians*. Archives of Internal Medicine, 2006. **166**(9): p. 1021-1026.
236. Gauthier, S., et al., *Management of behavioral problems in Alzheimer's disease*. International psychogeriatrics, 2010. **22**(3): p. 346.
237. Kales, H.C., et al., *Management of neuropsychiatric symptoms of dementia in clinical settings: recommendations from a multidisciplinary expert panel*. Journal of the American Geriatrics Society, 2014. **62**(4): p. 762-769.
238. Zec, R.F. and N.R. Burkett, *Non-pharmacological and pharmacological treatment of the cognitive and behavioral symptoms of Alzheimer disease*. NeuroRehabilitation, 2008. **23**: p. 425-438.
239. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 23 - Non-pharmacological Treatment of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 218-225.
240. Reus, V.I., et al., *The American Psychiatric Association Practice Guideline on the Use of Antipsychotics to Treat Agitation or Psychosis in Patients With Dementia*. American Journal of Psychiatry, 2016. **173**(5): p. 543-546.

241. Tible, O.P., et al., *Best practice in the management of behavioural and psychological symptoms of dementia*. Ther Adv Neurol Disord, 2017. **10**(8): p. 297-309.
242. Calsolaro, V., et al., *Behavioral and Psychological Symptoms in Dementia (BPSD) and the Use of Antipsychotics*. Pharmaceuticals (Basel, Switzerland), 2021. **14**(3): p. 246.
243. Kales, H.C., L.N. Gitlin, and C.G. Lyketsos, *Assessment and management of behavioral and psychological symptoms of dementia*. Bmj, 2015. **350**: p. h369.
244. Masopust, J., et al., *Treatment of behavioral and psychological symptoms of dementias with psychopharmaceuticals: a review*. Neuropsychiatric disease and treatment, 2018. **14**: p. 1211-1220.
245. Şahin Cankurtaran, E., *Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia*. Noro psikiyatri arsivi, 2014. **51**(4): p. 303-312.
246. Campbell, N., et al., *Impact of cholinesterase inhibitors on behavioral and psychological symptoms of Alzheimer's disease: a meta-analysis*. Clin Interv Aging, 2008. **3**(4): p. 719-28.
247. Savaskan, E., et al., *Treatment effects of Ginkgo biloba extract EGb 761® on the spectrum of behavioral and psychological symptoms of dementia: meta-analysis of randomized controlled trials*. Int Psychogeriatr, 2018. **30**(3): p. 285-293.
248. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 18 - Vitamins, Herbs, Supplements, and Anti-inflammatories for Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 181-186.
249. Grundman, M., *Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials*. The American Journal of Clinical Nutrition, 2000. **71**(2): p. 630S-636S.
250. Farina, N., et al., *Vitamin E for Alzheimer's dementia and mild cognitive impairment*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017(1).
251. Pink, J., et al., *Dementia: assessment, management and support: summary of updated NICE guidance*. bmj, 2018. **361**.
252. Aisen, P.S., et al., *High-Dose B Vitamin Supplementation and Cognitive Decline in Alzheimer Disease: A Randomized Controlled Trial*. JAMA, 2008. **300**(15): p. 1774-1783.
253. Clarke, R., et al., *Effects of homocysteine lowering with B vitamins on cognitive aging: meta-analysis of 11 trials with cognitive data on 22,000 individuals*. The American journal of clinical nutrition, 2014. **100**(2): p. 657-666.

254. Birks, J. and J.G. Evans, *Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia*. Cochrane Database of systematic reviews, 2009(1).
255. Bone, K.M., *Potential interaction of Ginkgo biloba leaf with antiplatelet or anticoagulant drugs: what is the evidence?* Mol Nutr Food Res, 2008. **52**(7): p. 764-71.
256. Berg-Weger, M. and D.B. Stewart, *Non-Pharmacologic Interventions for Persons with Dementia*. Missouri medicine, 2017. **114**(2): p. 116-119.
257. Cammisuli, D.M., et al., *Non-pharmacological interventions for people with Alzheimer's Disease: A critical review of the scientific literature from the last ten years*. European Geriatric Medicine, 2016. **7**(1): p. 57-64.
258. Buschert, V., A.L.W. Bokde, and H. Hampel, *Cognitive intervention in Alzheimer disease*. Nature Reviews Neurology, 2010. **6**(9): p. 508-517.
259. Gavelin, H.M., et al., *Cognition-oriented treatments for older adults: a systematic overview of systematic reviews*. Neuropsychology review, 2020. **30**(2): p. 167-193.
260. Zucchella, C., et al., *The multidisciplinary approach to Alzheimer's disease and dementia. A narrative review of non-pharmacological treatment*. Frontiers in neurology, 2018. **9**: p. 1058.
261. Rao, G.P., et al., *Cognitive Therapy and Family Intervention for Patients with Dementia and Psychosis*. Indian journal of psychiatry, 2020. **62**(Suppl 2): p. S183-S191.
262. (IQWiG), I.f.Q.a.E.i.H.C., *Non-drug interventions for Alzheimer's disease.*, InformedHealth.org, Editor. 2013 Jul 3 [Updated 2017 Jun 29]: Cologne, Germany.
263. D'Onofrio, G., et al., *Non-pharmacological approaches in the treatment of dementia*. Update on dementia, 2016: p. 477-491.
264. Dowling, G.A., et al., *Light Treatment for Neuropsychiatric Behaviors in Alzheimer's Disease*. Western Journal of Nursing Research, 2007. **29**(8): p. 961-975.
265. Mandiliotis, D., et al. *Symbiosis: An innovative human-computer interaction environment for Alzheimer's support*. in *International Conference on Universal Access in Human-Computer Interaction*. 2013. Springer.
266. Kaushik, V., et al., *Acetylcholinesterase inhibitors: beneficial effects on comorbidities in patients with Alzheimer's disease*. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®, 2018. **33**(2): p. 73-85.
267. Cheewakriengkrai, L. and S. Gauthier, *A 10-year perspective on donepezil*. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2013. **14**(3): p. 331-338.
268. Pariente, A., et al., *Prevalence of cholinesterase inhibitors in subjects with dementia in*

- Europe. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2008. **17**(7): p. 655-660.
269. Podhorna, J., et al., *Alzheimer's Treatment: Real-World Physician Behavior Across Countries*. *Advances in Therapy*, 2020. **37**(2): p. 894-905.
 270. Benjamin, B. and A. Burns, *Donepezil for Alzheimer's disease*. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 2007. **7**(10): p. 1243-1249.
 271. Carney, G., et al., *Comparison of cholinesterase inhibitor safety in real-world practice*. *Alzheimer's & Dementia: Translational Research & Clinical Interventions*, 2019. **5**(1): p. 732-739.
 272. Wimo, A., et al., *An economic evaluation of donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease: results of a 1-year, double-blind, randomized trial*. *Dementia and geriatric cognitive disorders*, 2003. **15**(1): p. 44-54.
 273. Knowles, J., *Donepezil in Alzheimer's disease: an evidence-based review of its impact on clinical and economic outcomes*. *Core evidence*, 2006. **1**(3): p. 195-219.
 274. Mucha, L., et al., *Comparison of cholinesterase inhibitor utilization patterns and associated health care costs in Alzheimer's disease*. *J Manag Care Pharm*, 2008. **14**(5): p. 451-61.
 275. François, C., et al., *Cost Effectiveness of Memantine in Moderately Severe to Severe Alzheimer's Disease*. *Clinical Drug Investigation*, 2004. **24**(7): p. 373-384.
 276. de Santé, H.A., *Réévaluation des médicaments indiqués dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer. Rapport d'évaluation 2011*.
 277. Tifratene, K., et al., *Use of drug treatments for Alzheimer's disease in France: a study on a national level based on the National Alzheimer's Data Bank (Banque Nationale Alzheimer)*. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 2012. **21**(9): p. 1005-1012.
 278. Schmidt, R., et al., *EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease*. *European Journal of Neurology*, 2015. **22**(6): p. 889-898.
 279. Barak, Y., et al., *Escitalopram versus risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with Alzheimer's disease: a randomized double-blind pilot study*. *International psychogeriatrics*, 2011. **23**(9): p. 1515.
 280. Pollock, B.G., et al., *A double-blind comparison of citalopram and risperidone for the treatment of behavioral and psychotic symptoms associated with dementia*. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 2007. **15**(11): p. 942-952.
 281. Orgeta, V., et al., *Efficacy of Antidepressants for Depression in Alzheimer's Disease:*

Systematic Review and Meta-Analysis. Journal of Alzheimer's Disease, 2017. **58**: p. 725-733.

282. Tampi, R.R. and D.J. Tampi, *Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized controlled trials*. American Journal of Alzheimer's Disease & Other Dementias®, 2014. **29**(7): p. 565-574.
283. Forbes, D., et al., *Exercise programs for people with dementia*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2015(4).
284. Budson, A.E. and P.R. Solomon, *Chapter 20 - Non-pharmacological Treatment of Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia*, in *Memory Loss, Alzheimer's Disease, and Dementia (Second Edition)*, A.E. Budson and P.R. Solomon, Editors. 2016, Elsevier: London. p. 200-204.

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي.

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أراول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

وَاللَّهُ عَلَى مَا أَقُولُ شَهِيدٌ



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



رقم الأطروحة: 086

سنة : 2021

تدبير أدوية متلازمة الزهايمر

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف:

السيدة سارة تحسين

المزودة في 10 مارس 1996 بالدار البيضاء

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: مرض الزهايمر، تدبير الأدوية، ترخيص التسويق، استخدام بدون تصريح، العلاجات الموازية

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ياسر بوسليمان

أستاذ في علم السموم

مشرف

السيد سفيان دراجي

أستاذ في الصيدلة

عضو

السيد أحمد بورزة

أستاذ في علم الاعصاب

عضو

السيد حسن قسرا

أستاذ في طب النفسي