

UNIVERSITÉ DE NANTES
FACULTÉ DE PHARMACIE

Année 2012

N° 024

THÈSE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE
par
M. Maxime RONDEAU

Présentée et soutenue publiquement le 02 Avril 2012

Rôle du pharmacien d'officine dans le traitement et le maintien à domicile du patient Alzheimer
--

Président du jury : **M. Alain PINEAU**, Doyen de la faculté de pharmacie et Professeur de toxicologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Directeur de thèse : **M. Marcel JUGE**, Maître de conférences de Pharmacologie-pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie de Nantes

Membre du jury : **Mme. Marie-Cécile CELLERIER**, Docteur en pharmacie, Nantes
M. François GAMBART, Docteur en pharmacie, Nantes

Introduction :	1
I) La maladie d'Alzheimer :	3
A) Historique :	3
B) Epidémiologie :	5
C) Approche psychodynamique de la maladie d'Alzheimer :	7
D) Physiopathologie :	9
E) Clinique :	14
E-1) La mémoire :	14
E-2) La phase clinique initiale :	15
a) Les troubles cognitifs :	15
b) Les troubles non-cognitifs :	16
E-3) La phase clinique d'état :	18
a) Les troubles cognitifs :	18
b) Les troubles non-cognitifs :	19
E-4) La phase clinique terminale :	21
F) Diagnostic :	22
F-1) Evaluation initiale :	22
a) L'entretien :	22
b) Evaluation cognitive globale :	23
c) Evaluation fonctionnelle :	24
d) Evaluation thymique et comportementale :	24
e) Examen clinique :	25
f) Conclusion sur l'évaluation initiale :	25
F-2) Les examens paracliniques :	26
a) Les examens biologiques :	26
b) Imagerie cérébrale :	27
c) L'analyse du Liquide Céphalorachidien :	28
d) L'étude génétique :	28
II) Rôle du pharmacien d'officine dans le traitement du patient Alzheimer :	31
A) Pharmacocinétique et pharmacodynamie chez la personne âgée :	31
A-1) Pharmacocinétique chez la personne âgée :	31
a) Absorption :	31
b) Distribution :	32
c) Métabolisation hépatique :	33
d) Elimination rénale :	35
A-2) Pharmacodynamie :	36
B) Rôle du pharmacien d'officine dans les traitements actuels :	38
B-1) Les traitements médicamenteux actuels :	38
a) Les traitements des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et conseils associés :	40
b) Traitement de l'agitation chez les patients Alzheimer :	46
c) L'importance du pharmacien d'officine dans l'observance et la persistance du traitement :	48
B-2) Les perspectives de traitement :	52
C- Les aidants et le pharmacien d'officine :	58
C-1) Des conseils au quotidien :	59
C-2) Qui contacter ?	60
C-3) Les aides financières et administratives :	61
III) Maintien à domicile du patient Alzheimer :	63
A) La place de pharmacien d'officine dans la nutrition du patient Alzheimer :	64
A-1) Nutrition de la personne âgée saine :	64
A-2) Les spécificités du patient Alzheimer favorisant la dénutrition :	67
A-3) Conseil nutritionnel officinal :	70
B) Conseil officinal pour optimiser le quotidien au domicile du patient et sécuriser le domicile :	83
B-1) La salle de bain et WC :	84

B-2) La cuisine :	85
B-3) La chambre :	85

Conclusion :	90
---------------------	-----------

Annexes :	92
------------------	-----------

Bibliographie :	104
------------------------	------------

Sitographie	108
--------------------	------------

Table des figures :

Figure 1 : Taux départementaux de prévalence en 2007 pour maladie d'Alzheimer et autres démences dans la population de 60 ans et plus du régime général (standardisation selon l'âge et le sexe de la population du régime général)	6
Figure 2 : Lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer.....	10
Figure 3 Théorie « amyloid cascade hypothesis »	12
Figure 4 : Théorie « La pathologie APP alimente l'extension corticale de la pathologie tau »	12
Figure 5 : Atrophie hippocampique dans la maladie d'Alzheimer	27
Figure 6 : Distribution des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge	32
Figure 7 Lorazepam (radical -3 hydroxyl) versus Diazépam (pas de radical hydroxyl) expliquant leurs métabolisations hépatiques	34
Figure 8 : Estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Gault et Cockcroft	35
Figure 9 : Formule Abrégée MDRD	35
Figure 10 : Clairance de la créatinine en fonction de l'âge	36
Figure 11 : Arbre décisionnel : Prise en charge de la maladie Alzheimer	39
Figure 12 : Pilulier simple journalier versus pilulier automatique hebdomadaire	50
Figure 13 : L'avenir thérapeutique de la maladie d'Alzheimer	53
Figure 14 : Plaquette de prise en charge du patient atteint de la maladie Alzheimer et de l'aidant, disponible sur www.has.fr	62
Figure 15 : Altération de la fonction de déglutition chez le patient Alzheimer	67
Figure 16 : MNA simplifié.....	68
Figure 17 : Spirale de la dénutrition.....	69
Figure 18 : Position de la tête en arrière (risque de fausse route), légèrement en avant (position limitant les fausses routes)	71
Figure 19 : Assiette à rebord	72
Figure 20 : Tasse à double anse avec bec verseur.....	72
Figure 21 : Couverts courbés	73
Figure 22 : Douche adaptée et rehausse WC.....	84
Figure 23 : Lit Alzheimer Cinetis complet.....	85
Figure 24 : Siège coquille.....	87

Table des tableaux :

Tableau 1 : Effectifs et taux de prévalence, en 2007, selon la tranche d'âge et le sexe, des personnes suivies pour maladie d'Alzheimer ou autres démences dans la population de 60 ans et plus du régime général	5
Tableau 2 : Plainte mnésique bénigne ou suspecte ?	16
Tableau 3 : Diagnostic différentiel entre démence et dépression.....	18
Tableau 4 : Tableaux équivalence entre forme orale et transdermique de la rivastigmine	42
Tableau 5 : Perspectives de traitement, molécules en développement	52
Tableau 6 : ANC conseillé chez le sujet âgé versus le sujet non âgé.....	66
Tableau 7 : Dosage des marqueurs biologiques dans le dépistage de la dénutrition	69
Tableau 8 : Astuces pour enrichir les plats du quotidien	75
Tableau 9 : Echelle d'évaluation du risque d'escarre chez la personne âgée, échelle de Norton	86

Table des annexes :

<u>Annexe 1 : Les 10 stades de la dégénérescence fibrillaire</u>	<u>92</u>
<u>Annexe 2 : DSM-IV-TR critères de diagnostic de la démence de type Alzheimer</u>	<u>94</u>
<u>Annexe 3 : MMSE (version consensuelle du GRECO)</u>	<u>95</u>
<u>Annexe 4 : Test de l'horloge :</u>	<u>96</u>
<u>Annexe 5 : IADL Instrumental Activities Of Daily Living</u>	<u>97</u>
<u>Annexe 6 : Classification insuffisance rénale chronique</u>	<u>98</u>
<u>Annexe 7 : Communiqué de presse HAS 20 mai 2011</u>	<u>99</u>
<u>Annexe 8 : Mini Nutritional Assessment</u>	<u>100</u>
<u>Annexe 9 : Nutrition Clinique Orale</u>	<u>101</u>
<u>Annexe 10 : Lit Alzheimer, Cinetis complet.....</u>	<u>103</u>

Liste des abréviations :

ADH : Anti Diurétique Hormone

AFSSAPS : Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AINS : Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

ALD : Affections de longue durée

APA : Allocation Personnalisée à l'Autonomie

ASC : Aire sous courbe

BHE : Barrière Hémato Encéphalique

Clh : Clairance hépatique

CSP : Code de la Santé Publique

CYP 450 : Cytochrome P 450

DU : Diplôme universitaire

DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

E : Extraction hépatique

ECG : Electrocardiogramme

g : Gramme

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital, patient, santé, territoire

HP-HC : Hyperprotéiné Hypercalorique

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

Kg : Kilogramme

kcal/J : kilocalorie/jour

Qh : Débit sanguin hépatique

L : Litre

LPPR : Liste des prestations et produits remboursables

MA : Maladie d'Alzheimer

MDRD : Modification of the Diet in Renal Disease

NCO : Nutrition Clinique Orale

SNC : Système Nerveux Central

Vd : Volume de Distribution

Tmax : Temps pour lequel la concentration plasmatique est maximale.

SCPD : Symptômes comportementaux et psychologiques

Introduction :

La maladie d'Alzheimer est depuis 2008 une priorité de santé publique, un plan Alzheimer a été mis en place en 2008 afin de développer la prise en charge de ces patients et aider la recherche. Cette maladie est caractérisée par une détérioration progressive et irréversible des fonctions cognitives, ce qui représente 4,4% de la population européenne, soit 850 000 personnes touchées en France.

J'ai eu la chance pendant mes études de pouvoir assister aux visites hebdomadaires du Docteur Ould-Aoudia du service de gériatrie –soins de suite (CHU Nantes, Pirmil), j'y ai découvert le quotidien des malades Alzheimer, leurs évolutions et les problématiques des aidants, ainsi que des professionnels de santé. Une rencontre avec un couple (un patient et un aidant) à l'officine m'a fait prendre conscience de l'impuissance, du manque d'information dont nous pouvons faire preuve au comptoir. Il m'est alors paru indispensable de réunir des renseignements, des références à transmettre aux aidants. C'est pour cela que j'ai souhaité traiter dans ma thèse d'exercice officinal la problématique du « Rôle du pharmacien d'officine dans le conseil et maintien à domicile du patient Alzheimer ».

Dans un premier temps, je reviendrai sur la découverte de cette maladie par Aloïs Alzheimer et sur des éléments épidémiologiques. Je développerai ensuite l'état des connaissances actuelles physiopathologiques, étiologiques et les moyens de diagnostique.

La seconde partie de cette thèse traitera du rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le pharmacien d'officine est un interlocuteur privilégié pour les aidants grâce à sa disponibilité, il est en effet le seul professionnel de santé disponible 6 jours sur 7 jours sans rendez-vous, et il est un pivot dans la prise en charge interdisciplinaire du patient. Nous aborderons alors l'ensemble des conseils associés aux traitements que le pharmacien d'officine peut dispenser, sa vigilance concernant les effets secondaires, interactions médicamenteuses et signes d'alarmes. Nous ferons bien évidemment un tour d'horizon de l'ensemble des thérapeutiques aujourd'hui disponibles, et de la recherche à venir.

Dans la troisième et dernière partie, nous mettrons en évidence la place centrale du pharmacien d'officine dans un domaine de prise en charge parfois oublié

par certains officinaux. Le maintien à domicile fait intégralement parti de notre exercice professionnel, le patient Alzheimer présente un certain nombre de spécificités auxquelles nous pouvons répondre. Le pharmacien d'officine se doit d'être compétent dans ce domaine afin de pouvoir palier aux souhaits croissants des malades qui voudraient rester à domicile tout en gardant une certaine autonomie. Au cours de cette ultime partie, seront abordées les questions de la nutrition clinique orale précisément adaptée à ces patients et du matériel médical pouvant améliorer le quotidien (prévenir des risques et maintenir l'autonomie).

I) La maladie d'Alzheimer :

A) Historique :

Aloïs Alzheimer (1864-1915) est un médecin psychiatre et un neuropathologiste allemand du début du XXe siècle qui étudia le cerveau des personnes atteintes de démence, grâce à une nouvelle technique de coloration à l'aniline et des imprégnations argentiques. En 1906, Aloïs Alzheimer décrit pour la première fois les altérations anatomiques observées sur le cerveau d'une patiente de 51 ans, Auguste D. En effet, Alois Alzheimer rapporta que cette patiente présentait un délire de jalousie, suivi d'une désintégration des fonctions intellectuelles. Il décrit une affection du cerveau progressive dont la cause et la cure demeurent inconnues. L'autopsie sur le cerveau du patient, montre en 1907 des « plaques » et des « écheveaux ».

Cette patiente était atteinte de démence, elle présentait également des hallucinations et des troubles de l'orientation. En 1911, Aloïs Alzheimer découvrait un cas identique à celui d'Auguste D.

C'est le psychiatre Emil Kraepelin en 1910, lors de la dixième édition de son traité des maladies mentales, qui proposa que la maladie porte le nom d'Alzheimer, du nom de son découvreur.

Au 20eme siècle, on commence à se rendre compte que le cerveau a une importance dans les pathologies psychiatriques.

Jusqu'en 1960 les symptômes de la maladie d'Alzheimer sont perçus comme faisant partie du déclin physiologique. A partir de 1960, la maladie d'Alzheimer est décrite en tant que telle. Il est mis en évidence la relation entre l'apparition des « plaques », « écheveaux » identifiées lors des autopsies des patients et la détérioration des fonctions cognitives.

Depuis 1970, les chercheurs possédants de nouveaux outils d'exploration, vont s'intéresser à cette maladie. Les chercheurs isolent les neurotransmetteurs en cause dans le dysfonctionnement. Dans la maladie d'Alzheimer, on fait alors l'hypothèse d'un déficit en acétylcholine. Autour des années 80, l'intérêt général pour la maladie d'Alzheimer grandit. En effet, elle est de plus en plus fréquente, les sujets à risque sont de plus en plus nombreux en raison de l'augmentation de l'espérance

de vie. Avec l'avancée de la recherche, on connaît les protéines qui composent les plaques séniles, principales altérations du système nerveux central en lien avec la maladie d'Alzheimer.

C'est en 1980, que les chercheurs identifient des protéines « toxiques » responsables de la destruction des cellules nerveuses, soit les protéines « amyloïdes » dans les plaques et « tau » dans les « écheveaux ». L'exploration de cette maladie sera marquée par la découverte en 1993 par des scientifiques canadiens de l'implication du gène ApoE (Apolipoprotéine E).

C'est en 1997 que le premier médicament est disponible, il s'agit de l'Aricept® donépézil, inhibiteur de l'acétylcholinestérase. Il sera suivi par deux autres traitements, eux aussi agissant par ce mécanisme, l'Exelon® rivastigmine et le Reminyl® galantamine.

En 2004, un traitement visant à traiter les symptômes dans les stades modérés à avancés, est disponible. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-Aspartate, NMDA, la mémantine Ebixa®.

B) Epidémiologie :

Les données épidémiologiques sont basées sur une étude effectuée en 2007, à la demande du président de la république, ayant pour objectif d'estimer le nombre de personnes du régime général avec une maladie d'Alzheimer ou autre démence (MAAD). Fin 2007, 298 451 personnes âgées de plus de 60 ans étaient suivies pour MAAD, soit une prévalence de 2,7 %. L'âge moyen était de 81,9 ans et 71,7 % étaient des femmes. Les taux de prévalence départementaux, ajustés sur l'âge et le sexe, étaient plus élevés dans le sud du territoire où l'offre de soins de généralistes et d'auxiliaires médicaux est plus dense.

Pour estimer l'ampleur de la maladie, les rapports ont extrapolé les résultats de l'étude Paquid qui demeure la principale étude épidémiologique française en population générale conduite en Gironde et en Dordogne et ceux rapportés par le groupe Eurodem sur des données européennes. Les résultats conduisaient à estimer à 850 000 le nombre de personnes de plus de 65 ans atteintes de démence en 2004 en France métropolitaine et à 225 000 le nombre de nouveaux cas annuels en 2004 . La maladie d'Alzheimer regroupe 70 % à 80 % des causes de démence, soit entre 600 000 et 680 000 malades. Le nombre de malades doit continuer à s'accroître compte tenu du vieillissement de la population.

	Effectifs			Taux de prévalence (%)		
	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes	Total
60-64 ans	2 211	2 418	4 629	0,16	0,16	0,16
65-69 ans	3 988	4 940	8 928	0,40	0,43	0,42
70-74 ans	9 471	13 790	23 261	1,08	1,23	1,16
75-79 ans	18 923	35 063	53 986	2,74	3,37	3,12
80-84 ans	23 531	59 207	82 738	5,35	7,25	6,58
85-89 ans	17 709	59 722	77 431	8,32	12,14	11,00
90 ans et plus	7 032	40 446	47 478	9,94	15,88	14,60
Total 60 ans et plus	82 865	215 586	298 451	1,78	3,37	2,70

Tableau 1 : Effectifs et taux de prévalence, en 2007, selon la tranche d'âge et le sexe, des personnes suivies pour maladie d'Alzheimer ou autres démences dans la population de 60 ans et plus du régime général

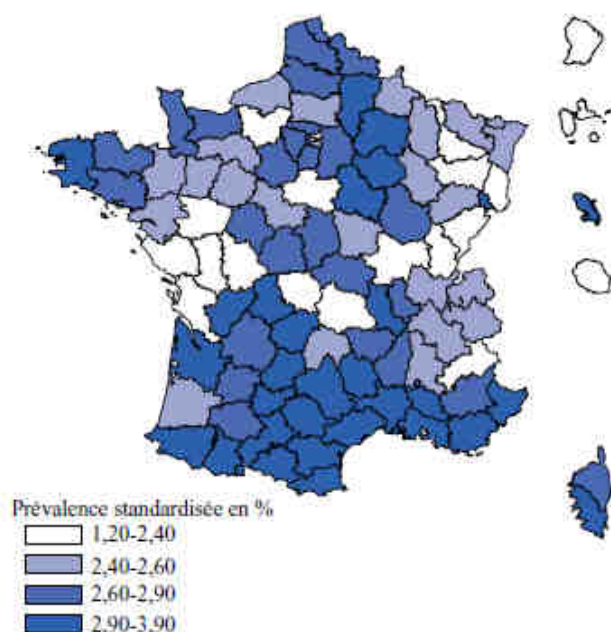


Figure 1 : Taux départementaux de prévalence en 2007 pour maladie d'Alzheimer et autres démences dans la population de 60 ans et plus du régime général (standardisation selon l'âge et le sexe de la population du régime général)

La maladie d'Alzheimer concerne également près de 3 millions de personnes qui ont dans leur entourage proche un malade. La Maladie d'Alzheimer est la 4ème cause de mortalité en France. Elle touche 5% de la population âgée de plus de 65 ans et 15% de la population des personnes de plus de 85 ans. Selon l'INSEE, 1,3 millions de français de plus de 65 ans (soit 1 personne sur 4) pourraient être atteints en 2020 si aucun traitement n'est découvert d'ici là. En matière de diagnostic, la France a encore beaucoup de progrès à faire. Seulement un malade sur deux est correctement diagnostiqué. De plus, une étude européenne montre que le délai moyen entre les premiers symptômes et le diagnostic est de 24 mois en France, soit le délai le plus long après la Grande Bretagne. Nos voisins Allemands, Italiens, Espagnols et Polonais connaissent des délais beaucoup plus réduits.

La France n'est pas le seul pays à être touché par la maladie. Chaque pays qui a vu sa durée de vie augmenter a vu également augmenter le nombre de patients atteints par la maladie d'Alzheimer. La maladie d'Alzheimer est devenue tragiquement courante. On compte 25 millions de malades dans le monde. D'ici à 2020, on estime à 30 millions le nombre de personnes qui seront affectées par cette maladie à travers le monde et d'ici à 2050, ce chiffre pourrait dépasser 50 millions.

C) Approche psychodynamique de la maladie d'Alzheimer :

La maladie d'Alzheimer plonge l'être humain dans une expérience de finitude, la scène mentale se retrouve submergée par l'arrivée inéluctable de la mort. Le patient prend conscience que la mort n'est plus un « accident » mais une réalité.

Le patient éprouve un sentiment d'inutilité qui avec l'appauvrissement des représentations qu'il peut avoir, va entraîner dans son discours le ressassement de préoccupations et du passé, le retour d'hallucinations mnésiques. Par exemple le malade pourra se voir en train de sauter sur les genoux de son père, se penser au près de sa mère. Ceci entraîne donc un désinvestissement du monde extérieur et un sentiment de vide venant de facteurs extérieurs (pertes des possibilités intellectuelles, des rôles sociaux) mais aussi internes (amoindrissement des pulsions de la vie quotidienne).

D'autre part on observe un affaiblissement du Moi, c'est-à-dire de la conscience logique et du raisonnement. Il résulte que le passé est surinvesti aux dépens de la réalité extérieure. Les repères temporels sont diminués. Le surinvestissement de la mémoire et de l'imaginaire provoque un brouillage des repères réels, impliquant une démence précipitée. Le processus démentiel est alors accéléré, aggravé par la confusion entre le rêve et la réalité. Ceci est d'ailleurs traité par Freud. Freud démontre que l'énergie d'investissement s'appauvrit avec le vieillissement. Une partie de l'énergie d'investissement se détourne alors du monde externe et entraîne un défaut de mémorisation des faits récents. Dans la démence on observerait alors une confusion entre la perception et l'inscription, expliquant les hallucinations mnésiques (les souvenirs sont pris pour le présent, la mémoire du passé devient une réalité hyper-investie).

Dans la maladie d'Alzheimer, l'altération des fonctions cognitives incite le patient à mettre en place des stratégies de suppléance. Le sujet attache un intérêt exclusif au passé, en compensant le vide psychique par la répétition de souvenirs très investis. La symbiose démentielle décrit donc cette confusion entre le souvenir et la réalité.

Le patient Alzheimer aura le besoin d'être rassuré et entouré. Car dans la vie affective de ce patient c'est l'affectivité qui prime sur l'effectivité (élément qui existe

réellement). Même si la pensée et le jugement sont altérés, les affects qui constituent une forme élémentaire de la vie psychique persistent, l'expression émotionnelle est alors moins bien tolérée.

La dimension affective, toujours présente, nécessite de démêler sans cesse ce qui reste de la personnalité antérieure et ce qui, provenant de la maladie elle-même, a plus ou moins envahi la personnalité du sujet. Il est donc important d'accepter d'accompagner le patient sans le comprendre afin d'assouvir son besoin d'affectivité et d'être rassuré. Dans les formes évoluées de la maladie d'Alzheimer les pleurs, les mimiques, les rires, les cris, peuvent référer à des affects plaisants ou douloureux du patient.

D) Physiopathologie :

La maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative, progressive et irréversible. Dans laquelle il sera observé une perte dans un premier temps de la mémoire à court terme, suivie d'une diminution globale des fonctions cognitives (aphasie, apraxie, agnosie). La plupart des cas sont sporadiques mais certains sont familiaux.

Les observations et les examens anatomiques portent sur la masse cérébrale des patients atteints de la maladie d'Alzheimer montrent une atrophie corticale marquée, plus particulièrement dans les régions frontale, temporale et pariétale. Si l'on reprend chaque région nous allons pouvoir expliquer les troubles.

- ✓ Le lobe frontal : le cortex moteur (centre du langage) son atteinte expliquera les troubles du langage écrit puis oral, une atteinte du cortex granulaire (régions prémotrice, polaire et orbitaire) s'exprime par des troubles de la personnalité (déficit de l'initiative, de l'ambition, la concentration et le jugement).
- ✓ Le lobe temporal qui est le cortex interprétatif jouant un rôle particulier dans la disponibilité consciente ou inconsciente du passé et des événements vécus. Une dégradation du lobe temporal touchera l'ensemble des structures associées au système limbique (cerveau affectif), débouchant sur une amnésie antérograde majeure.
- ✓ Le lobe pariétal est le lieu de terminaison des voies sensitives. Son atteinte développe des troubles gnosiques. On pense que le cortex pariétal situé entre le cortex visuel et le cortex tactile joue un rôle important dans la genèse de la perception tridimensionnelle.

On observe donc une atrophie cérébrale de l'hippocampe et du cortex entorhinal qui peut être démontré par IRM marqué par une dégénérescence neuro-fibrillaire et l'apparition de plaques séniles.

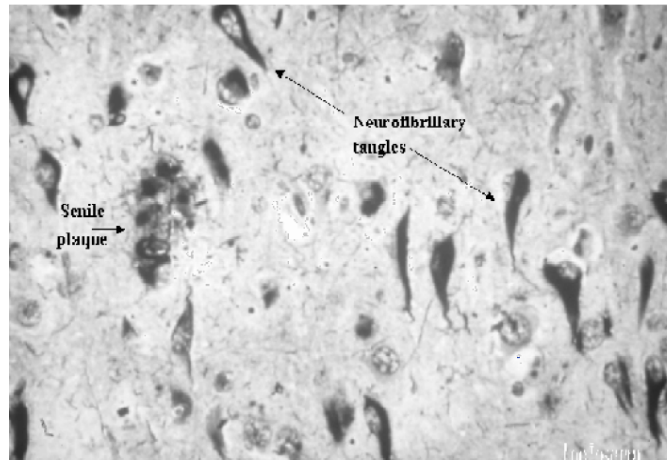


Figure 2 : Lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer Physiopathologie de la Maladie d 'Alzheimer

Les plaques séniles sont des plaques neuritiques ou encore appelées plaques amyloïdes entourées d'une couronne de neurites en dégénérescences, composé majoritairement du peptide A β . Il s'agit d'un peptide composé de 39 à 43 Acides Aminés, produit catabolique de l'APP Amyloid Precursor Protein, composant donc le cœur des plaques amyloïdes. Le peptide A β est neurotoxique par altération de la membrane cytoplasmique et induisant la production de radicaux libres.

La dégénérescence neurofibrillaire, est un mécanisme d'installation progressive, séquentielle et hiérarchisée dans les aires cérébrales. Il s'agit d'une accumulation interneuronale de fibrille (paire hélicoïdale de filament), composé de protéine Tau anormale ne pouvant plus assurer la stabilisation des microtubules.

Il est important de faire un focus sur le cortex entorhinal et l'hippocampe avant d'étudier l'évolution de la dégénérescence : le cortex entorhinal (CE) est une région d'extraordinaire convergence, réunissant des informations en provenance de tout le cortex associatif, une sorte d'entonnoir dans lequel passent des données déjà traitées ailleurs dans le cerveau, avant d'aller rejoindre l'hippocampe. Ce dernier, quant à lui, joue un rôle primordial dans les processus de mémorisation. Les deux structures cérébrales sont contiguës. Et si l'ensemble occupe dans l'espace une forme compliquée, le trajet de l'information est linéaire, en première approximation : du cortex entorhinal, l'information pénètre dans l'hippocampe *via* la voie perforante, jusqu'à une zone appelée gyrus denté. De là, elle repart vers une autre zone de l'hippocampe, CA3 (CA pour corne d'Ammon) puis vers une troisième, appelée CA1.

La dégénérescence neurofibrillaire s'effectue en 10 stades de façon successive : le cortex transentorhinal, le cortex entorhinal, l'hippocampe, la région temporal antérieur, puis inférieur, puis moyen, les régions associatives polymodales, l'aire de Broca (régions associatives unimodales), les régions visuelles ou motrices, et enfin toutes les régions corticales.

Il faut savoir que la dégénérescence neurofibrillaire touche toutes les personnes âgées de plus de 75 ans, il s'agit d'un processus de vieillissement physiologique, l'hippocampe est une région vulnérable toujours touchée au cours du vieillissement. La dégénérescence atteignant le stade 6 (temporal moyen) est indépendante de la maladie Alzheimer. En revanche, les démences de types Alzheimer vont apparaître lors de l'atteinte du stade 7 (régions associatives polymodales). Ceci permet de mettre en évidence une relation clinique entre la dégénérescence neurofibrillaire et l'apparition des démences.

Sur le plan génétique, il est donc observé un dysfonctionnement de la protéine APP Amyloid Precursor Protein, ainsi que de la Préséniline 1 (PS1) et de la Préséniline 2 (PS2). Les Présénilines sont des enzymes δ sécrétases et jouant un rôle dans l'apoptose. La mutation des gènes codant pour ces protéines explique, les formes familiales autosomiques dominantes. Ces mutations auront alors pour conséquence une augmentation des protéines $A\beta$ composant majoritairement la couronne de neurites retrouvée dans les plaques amyloïdes.

Au jour d'aujourd'hui deux théories existent concernant la relation entre la dégénérescence neurofibrillaire et la formation de plaques amyloïdes.

Le Docteur J-P DAVID Service de gériatrie clinique, Hôpital E. Roux, nous fait part de ces deux théories de façon synthétique et schématique.

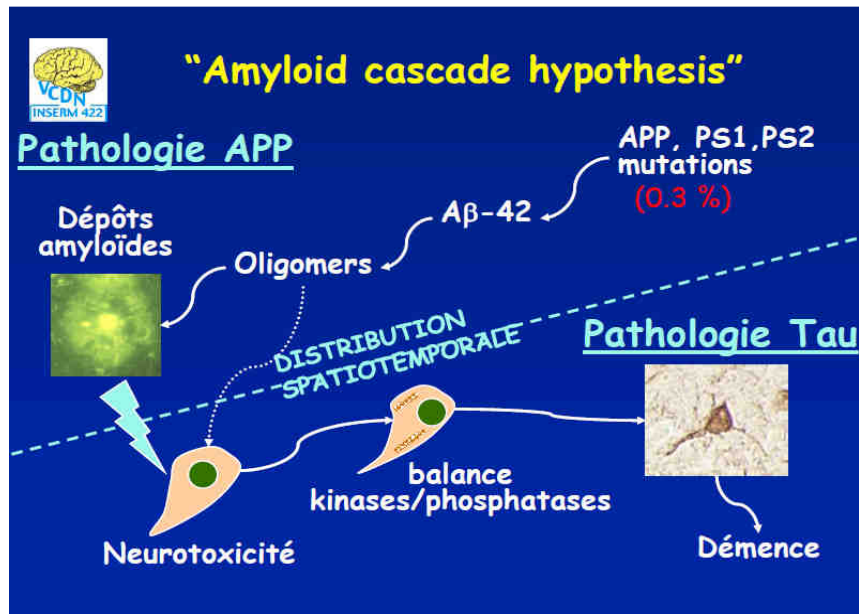


Figure 3 Théorie « amyloid cascade hypothesis »

Cette théorie met comme élément déclencheur les mutations des protéines APP, PS1 et PS2, induisant donc une neurotoxicité par accumulation des dépôts amyloïdes, provoquant alors la pathologie tau responsable de la démence.

La seconde théorie va exprimer une cascade plurifactorielle conduisant à l'inactivité de la protéine Tau ne pouvant plus assurer sa fonction de maintien des microtubules.

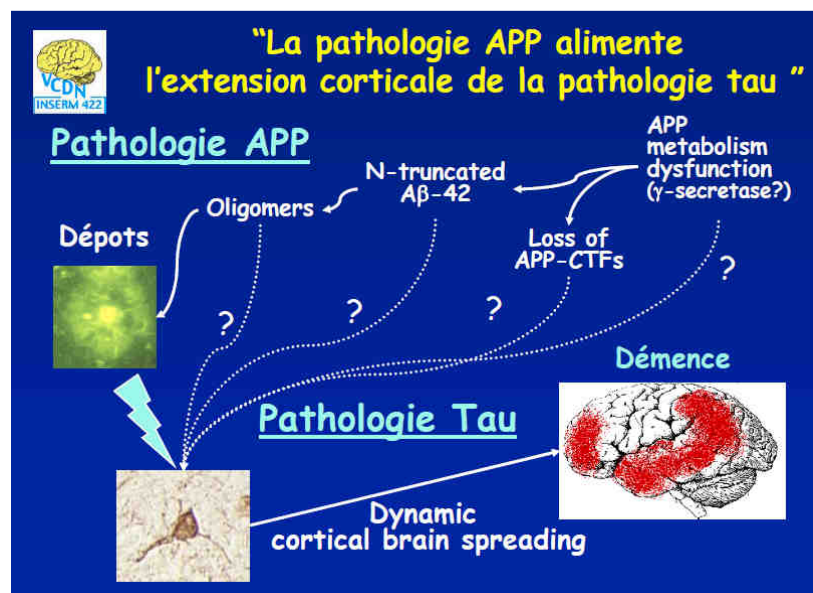


Figure 4 : Théorie « La pathologie APP alimente l'extension corticale de la pathologie tau »

D'autre part, des chercheurs ont montré, la présence de protéine du complément dans la maladie d'Alzheimer, avec une augmentation d'activité de la cyclooxygénase 2. Certaines études ont été menées et préconisent l'utilisation d'anti-

inflammatoire non-stéroïdien dans la prévention de la maladie d'Alzheimer, tel que l'ibuprofène. Ceci est basé, sur des données récentes qui suggèrent que l'inflammation peut être une troisième composante importante qui, une fois lancée en réponse à la neurodégénérescence ou d'un dysfonctionnement, peut contribuer activement à la progression de la maladie et de la chronicité.

Pour finir il est important de montrer l'implication des neuromédiateurs, ce qui sera la base de la thérapeutique médicamenteuse ensuite (ceci sera développé plus précisément dans la partie concernant les thérapeutiques). Deux axes ont été démontrés, le premier concerne l'acétylcholine et le second le glutamate. En effet on observe un déficit en acétylcholine qui serait en relation avec l'action de l'APP. D'autre part on observe une hyperstimulation des récepteurs NMDA au glutamate.

E) Clinique :

Faut-il délaissier le mot de « démence », au profit de celui de « maladie » ?

Chaque mot à son importance notamment dans le domaine socio-médical. Le terme « démence » a des signifiés divers, tels que « folie », « incurabilité », « déchéance ». Il est important de noter que le monde médical a tendance à être considéré comme une évolution déficitaire suivant l'ordre normal des choses. La démence comme fatalité, l'âge comme seule explication, l'incurabilité comme constat, sont des représentations encore actives. Ainsi il convient d'affirmer que la dénomination « maladie d'Alzheimer » semble plus adapté à la réalité clinique.

Cette maladie neurodégénérative évolue lentement et progressivement. La démence n'est que la forme ultime du phénomène pathogène.

Rappelons que la maladie d'Alzheimer est hétérogène dans ces modalités d'expression clinique. Un début à un âge précoce et des troubles neurologiques complexes semblent plus présent dans les formes familiales.

Toutefois un tableau clinique fréquent peut être décrit avec sa phase préclinique, initiale, d'état et sa phase terminale. La phase préclinique ou asymptomatique met en évidence le caractère neurodégénératif de cette maladie.

E-1) La mémoire :

La mémoire s'articule en deux sous catégories, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme.

La mémoire à court terme ou mémoire de travail, elle permet une mémorisation pendant un temps court (2 minutes) d'éléments précis permettant la réalisation d'une opération cognitive (par exemple se souvenir d'un numéro de téléphone).

La mémoire à long terme se définit par la sauvegarde d'information pendant une durée allant de quelques minutes à plusieurs années (souvenirs). Celle-ci est soit explicite lorsqu'elle s'effectue de façon volontaire et consciente, ou de façon implicite c'est-à-dire sans effort de mémorisation. D'autre part la mémoire à long terme se divise en deux classes suivant les éléments mémorisés : la mémoire sémantique et la mémoire épisodique.

La mémoire épisodique est en relation à des événements liés au sujet dans un contexte temporo-spatial particulier. En revanche la mémoire sémantique correspond aux acquisitions culturelles indépendantes du vécu personnel.

Dans les différentes phases de la maladie d'Alzheimer ces phénomènes de mémorisation vont être touchés. Nous allons maintenant décrire les tableaux cliniques évoluant tout au long de la maladie.

E-2) La phase clinique initiale :

La phase clinique initiale se caractérise essentiellement par des troubles de la mémoire, notamment de la mémoire épisodique de faits récents. Des troubles non cognitifs et neuropsychologiques seront aussi observés.

a) Les troubles cognitifs :

Dans 75 % des cas les troubles de la mémoire sont révélateurs de cette phase clinique. Ils vont avoir pour conséquence un retentissement sur les gestes de la vie quotidienne se marquant par des difficultés à apprendre de nouveaux faits, à retenir des actions à effectuer. Il s'agit donc d'une altération de la mémoire à court terme. Rappelons qu'il est fréquent d'observer une différence notable entre la plainte du patient « je commence à perdre la mémoire » et l'observation de l'entourage, du médecin. Il est important de prendre en considérations les plaintes, ressentis du patient et de ne pas justifier ces troubles par la vieillesse normale.

Les défauts de mémorisation à long terme épisodique sont explorés à l'examen clinique dans le MMS par la demande d'apprentissage (retenir une association de trois mots).

Dans 50 % des cas, il sera observé des troubles du langage. Le langage écrit sera en premier lieu touché, puis le langage oral. Les troubles du langage écrit

pourront se remarquer par une dysgraphie (troubles de l'agencement des lettres) et une dysorthographe (en premier lieu les mots complexes).

L'atteinte du langage oral sera donc présente en second lieu. On observera, des temps d'hésitation, l'utilisation de périphrase ou l'avortement de certaines phrases. Cliniquement le patient présente un appauvrissement de son vocabulaire, notamment dans certaines familles (les fruits...). Les exercices tel le scrabble ou les mots croisés seront de plus en plus difficiles.

D'autre part, il pourra être observé une atteinte des repères spatio-temporels, ainsi que des troubles attentionnels (dyscalculie exploré lui aussi dans le MMS).

On peut alors distinguer des troubles mnésiques bénignes ou suspects :

Plainte mnésique bénigne	Plainte mnésique suspecte
- Troubles du rappel - Perturbations concernant des informations complexes (noms composés), des faits récents ou passés - Le patient est conscient de ces troubles - Pas de retentissement sur la vie quotidienne - Le patient se rend seul aux consultations, à la pharmacie	- Troubles de la mémorisation - Perturbations concernant des informations récentes (mémoire court terme, long terme épisodique), difficultés d'orientation spatio-temporelle (exploré dans le MMS) - Le patient n'est pas conscient de l'importance de ces troubles - Retentissement sur la vie quotidienne - Le patient est accompagné pour se rendre aux consultations, à la pharmacie

Tableau 2 : Plainte mnésique bénigne ou suspecte ?

b) Les troubles non-cognitifs :

En règle générale des troubles du comportement et de l'affectivité seront la aussi présents. Le patient aura tendance à s'isoler, à l'apathie, au désintéressement, abandon des loisirs ; s'accompagnant par une irritabilité, agressivité accrue et de

troubles anxieux injustifiés. Notons qu'un syndrome dépressif peut accompagner ceci, suite à la prise de conscience de la maladie.

Comment effectuer le diagnostic différentiel entre dépression et démence ?

Pour la personne âgée le diagnostic de démence ou de dépression est un problème majeur. Il est décrit trois cas de figure :

- ✓ La dépression se manifeste cliniquement comme une démence, on pourra parler de pseudo-démence dépressive. Chez les sujets âgés de plus de 65 ans, la dépression s'accompagnerait, dans 25% des cas environ, de troubles cognitifs tels que 5 à 15% des sujets dépressifs seraient à tort diagnostiqués déments. En effet nous savons que des troubles cognitifs se rapprochant d'un syndrome démentiel peuvent survenir lors de certaines dépressions. L'examen clinique avec un entretien approfondi permettra le diagnostic différentiel.
- ✓ La démence est secondaire à la dépression. Une hypothèse d'étiologie peu connue (âge avancé, facteur prédisposant...) montrera un déficit cognitif résiduel suite au traitement antidépresseur. Dans ce cas il peut être considéré que la dépression est un élément révélateur de la démence.
- ✓ La dépression est secondaire à la démence. On parle alors de syndrome dépressif de la démence. Il est fréquent de noter lorsque la maladie d'Alzheimer est installée (quatre ans après les premiers signes) les signes d'une dépression (inertie, aboulie, et anxiété). La dépression est alors la conséquence directe du retentissement des lésions cérébrales. La blessure narcissique, la souffrance que représentent les troubles mnésiques, la mise en échec répété qu'entraînent les symptômes peuvent être considérées comme la source d'une symptomatologie dépressive.

Il est alors indispensable d'effectuer un diagnostic différentiel, celui-ci se basera sur un entretien cherchant à évaluer l'importance de la plainte mnésique. La plainte mnésique du patient déprimé est forte, mais s'accompagne de fatigue, anxiété, céphalée et plaintes somatiques. Le patient Alzheimer, à l'inverse minimise volontiers leurs troubles et leurs conséquences. Il est important de remarquer que le sujet déprimé va conserver l'orientation spatio-temporelle, alors que celle-ci est précocement touchée chez le malade Alzheimer.

Clinique	Dépression	Démence
Installation	Rapide	Progressive
Aggravation	Rapide	Progressive
Troubles mnésiques	Plaintes fréquentes	Déni
Troubles intellectuels	discordants	Constants
Variation diurne	Maximale le matin	Maximale la nuit
Réponse au traitement	Positive	Absente

Tableau 3 : Diagnostic différentiel entre démence et dépression

E-3) La phase clinique d'état :

Cette phase marque une complexification des troubles cognitifs et non cognitifs, en présentant un tableau évocateur avec des troubles de la mémoire plus net. Cette phase sera marquée par le syndrome aphaso-apraxo-agnosique.

a) Les troubles cognitifs :

Le malade va perdre peu à peu son autonomie, nécessitant une aide à domicile constante. Le syndrome d'aphaso-apraxo-agnosique sera complété par des troubles du raisonnement et des fonctions exécutives (planification dans le temps..)

Les troubles de la mémoire sont importants et touchent notamment la mémoire à long terme et une forte atteinte de l'apprentissage est notée.

Il est possible aussi d'observer une amplification des troubles d'orientation spatio-temporels avec des difficultés de localisation des lieux mais aussi des objets de la vie quotidienne.

Le langage qu'il soit écrit ou oral est en net déclin. En effet le vocabulaire est pauvre, le recours aux périphrases devient quasiment systématique. Le patient présentera alors un tableau d'aphasie. D'autre part, le langage oral sera marqué par la répétition de phonèmes qu'il soit écholalie (répétition de phonème ou groupes de phonèmes prononcé par autrui) ou palilalie (répétition spontanée de phonème ou groupes de phonèmes). Enfin l'écriture devient illisible, la signature sera l'action disparaissant le plus tardivement.

Les troubles praxiques expliqueront en grande partie la perte d'autonomie du sujet. La praxie se décompose en 4 notions : la praxie visuo-constructive, idéomotrice, idéatoire et de l'habillage.

La praxie visuo-constructive représente des difficultés à dessiner des figures géométriques avec ou sans modèle (élément exploré dans la MMS par le test des figures géométrique).

La praxie idéomotrice est la réalisation de gestes sans signification que le patient doit réaliser sur imitation (main en ailes de papillon, opposition pouce-index...), mais aussi des gestes symboliques normalement connus (envoyer un baiser, se peigner, planter un clou..).

La praxie idéatoire est la réalisation d'action motrice en proposant un objet au patient (paire de ciseaux, stylo...).

La praxie de l'habillage traduit la difficulté à s'habiller seul convenablement.

Des troubles gnosiques sont visibles. L'agnosie visuelle est fréquente, elle s'observe par la difficulté à reconnaître des objets. Mais la prosopagnosie est tout aussi fréquente lors de l'évolution de la maladie, le patient aura des difficultés pour reconnaître le visage de ses proches (le soutien des aidants à ce stade sera donc indispensable), mais aussi de sa propre image (il ne se reconnaît pas dans le miroir) ce qui peut conduire à des accès d'agressivités.

b) Les troubles non-cognitifs :

Ils sont souvent mal tolérés par l'entourage et motive le placement en institution. Ces troubles sont patient-dépendants, leur signification est complexe : réaction du patient à ses pertes cognitives, à un environnement qui lui paraît hostile. Les troubles non-cognitifs vont se décomposer en troubles de l'humeur, modification de la personnalité, troubles du comportement moteur, troubles des conduites élémentaires, troubles du rythme veille-sommeil et des troubles psychotiques.

En moyenne 30% des malades seront touchés par des troubles de l'humeur, en particulier par un syndrome dépressif et des troubles anxieux. Les troubles anxieux peuvent s'exprimer par une phobie, des troubles paniques, des troubles obsessionnels compulsifs, mais surtout la sensation d'abandon. En effet, les malades ont peur de rester seul.

Le processus démentiel se traduira directement par des modifications de la personnalité : aspontanéité, indifférence affective, désintérêt, démotivation, préoccupation hypochondriaque... L'ensemble de ces troubles s'ajoutant aux troubles gnosiologiques, viendra accentuer la souffrance de l'entourage qui ne reconnaîtra plus leur proche.

Les troubles du comportement moteur sont plus ou moins spectaculaires. Il peut s'agir de comportements stéréotypés (rangement, pliage et dépliage, habillage et déshabillage, lavage des mains), d'agitation, de fugues et de comportements agressifs verbaux (cris, injures..) ou physiques (jets d'objet...).

Les troubles des conduites élémentaires ont une fréquence mal définie, variant entre 10 à 45% selon les études pour les troubles des conduites alimentaires. Il est souvent observé une anorexie, avec refus de s'alimenter conduisant à un état de dénutrition. Mais les conduites alimentaires incorporent aussi la maîtrise sphinctérienne qui fera défaut dans cette pathologie avec une incontinence tout d'abord nocturne et urinaire, évoluant pour devenir totale et continue.

Sont aussi constamment présents les troubles du rythme veille-sommeil. Le patient présente un sommeil de mauvaise qualité, son sommeil est fragmenté par une hypersomnolence diurne et par un sommeil saccadé par de nombreux réveils. Le rythme veille-sommeil a tendance à devenir polyphasique chez le patient et non diphasique comme normalement chez l'adulte voire triphasique en cas de sieste. Ces troubles peuvent évoluer vers une inversion complète du rythme nycthéméral complète dont le traitement médicamenteux n'aura tendance qu'à aggraver (augmentation de l'hypersomnolence diurne) sur le long terme.

Enfin, les idées délirantes présentes dans 40% des cas montrent des troubles cognitifs en déclin rapide. Le syndrome de Capgras est caractéristique de la maladie d'Alzheimer dans 1/3 des cas. Ce syndrome est la conviction délirante du patient que par exemple le conjoint est un imposteur, ou encore que des proches décédés sont présents à ces côtés.

Il est important de noter que tardivement des symptômes neurologiques peuvent apparaître (sauf dans les cas familiaux ou une hypertonie oppositionnelle frontale et des myoclonies s'observent). En règle générale il est observé des crises généralisées tonico-cloniques ou des myoclonies non épileptiques. Des troubles du

tonus peuvent s'observer, voir même une akinésie peut s'associer entraînant des troubles de la marche et de nombreuses chutes. Il est souvent noté des réflexes archaïques : palmo-mentonnier, pollico-mentonnier, naso-palpébral, grasp.

En conclusion cette phase dure 3 à 6 ans pour évoluer vers la phase terminale. Nous pouvons illustrer cette évolution par le récit du cas d'un patient :

« M.M, âgé de 87 ans, a des souvenirs étendus de son passé et c'est ainsi qu'il peut faire le récit de son adolescence. Mais depuis plus d'un an, il oublie systématiquement tout ce qu'il vient de percevoir ou de faire. Il peut soutenir une conversation, mais dès qu'on le quitte, il affirme n'avoir vu personne. Si son interlocuteur revient, il ne le reconnaît pas. Après deux ans de séjour en maison de retraite, il s'égare dans le pavillon dont il n'a pu retenir la topographie, pas plus qu'il n'a retenu le numéro de sa chambre. Il lit le journal mais oublie aussitôt ce qu'il vient de lire. Il ne reconnaît pas sa place à table. Et ne peut se rappeler s'il a déjeuné, bien qu'on vienne de le desservir... ».

E-4) La phase clinique terminale :

En phase terminale, la perte d'autonomie est complète et les troubles psychomoteurs majeurs (agitations, hallucinations, fugues, troubles du rythme veille sommeil). Le syndrome démentiel devient alors majeur, la communication est difficile, le contact avec le patient ne s'effectue que par l'intermédiaire du toucher et du regard. L'atteinte neurologique est avérée et entraîne une impossibilité de la marche engendrant l'alitement du patient. Nous nous dirigeons vers une prise en charge du patient de plus en plus palliative avec une limitation de soin finale (limitation des soins disproportionnés comme l'indique la loi Leonetti).

F) Diagnostic :

Il est recommandé que le diagnostic de la maladie d'Alzheimer soit effectué précocement, dès les premiers symptômes. Le DSM-IV-TR doit servir de critère de diagnostic pour la démence de type Alzheimer (annexe 2). Le DSM-IV-TR définit la démence comme « trouble de la mémoire et de l'idéation, suffisamment important pour retentir sur la vie quotidienne, associé à un trouble des fonctions cognitives (langage, praxie, gnosie, etc..) et qui dure depuis au moins 6 mois ».

F-1) Evaluation initiale :

a) L'entretien :

L'entretien porte sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements antérieurs et actuels, le niveau d'éducation, l'activité professionnelle, l'histoire de la maladie, le changement de comportement et le retentissement des troubles sur les activités quotidiennes. C'est pour cela que la présence d'un accompagnant capable de donner des informations fiables peut être nécessaire.

En effet, nous savons que sur le plan génétique, les formes familiales autosomiques dominantes s'expliquent par un dysfonctionnement conséquent à la mutation des gènes codants pour la protéine APP Amyloid Precursor Protein, ainsi que de la Préséniline 1 (PS1) et de la Préséniline 2 (PS2). Cette donnée génétique explique la recherche des antécédents familiaux de maladie Alzheimer.

D'autre part, il est recherché une prise médicamenteuse, d'alcool ou de toxique pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs. Nous pouvons bien évidemment penser :

- aux médicaments ayant une action anticholinergique : neuroleptiques phénothiazines ou atypiques, antihistaminique AntiH1 tel que l'hydroxyzine, les antidépresseurs imipraminiques tel que le Laroxyl® amitriptyline.
- aux médicaments non anticholinergiques : benzodiazépine (alprazolam, bromazepam, oxézépam...), apparentés très utilisés pour traiter les troubles du sommeil (zopiclone et zolpidem), aux Inhibiteurs de la Recapture Sélectif de la sérotonine IRSS (escitalopram, paroxétine, fluoxétine), les antiparkinsoniens (l'apport

en dopamine peut entraîner des troubles cognitifs) et les antalgiques (tramadol, codéine, sulfate de morphine..).

Des études ont aussi montré, l'importance du niveau social et intellectuel comme facteur de risque de la maladie d'Alzheimer. Les personnes peu scolarisées ont un plus grand risque de développer la maladie. A cet égard, il faut cependant mentionner que les tests psychométriques utilisés au cours des enquêtes épidémiologiques sont très sensibles au niveau d'éducation.

Les fonctions cognitives sont évaluées en recherchant parmi les symptômes suivants :

- trouble de la mémoire des faits récents et des faits anciens (biographie du patient)
- trouble de l'orientation temporo-spatiale
- trouble des fonctions exécutives, du jugement et de la pensée abstraite
- trouble du langage
- difficulté à réaliser des gestes et des actes de la vie courante malgré des fonctions motrices intactes (apraxie)
- difficulté ou impossibilité à reconnaître des personnes ou des objets, malgré des fonctions sensorielles intactes (agnosie).

b) Evaluation cognitive globale :

Le groupe de recherche GRECO a établie une version consensuelle du MMSE Mini-Mental State Examination permettant l'évaluation cognitive globale standardisée. Il est important d'insister sur le MMSE ne permet pas de poser le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Son résultat doit prendre en considération : l'âge, le niveau socioculturel, l'activité sociale et professionnelle, l'état affectif et de vigilance du patient (Annexe 3).

D'autres tests existent afin d'évaluer les fonctions cognitives d'un patient suspect de maladie d'Alzheimer. Ceux-ci ne font pas parties des recommandations officielles. Il s'agit de l'épreuve de rappel des cinq mots (cette épreuve a été réduite à trois mots dans le MMSE), tests de fluence verbale, test de l'horloge (Annexe 4).

c) Evaluation fonctionnelle :

Cette évaluation consiste à évaluer le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne (intendance domestique, faire les courses, aller chercher le journal, répondre au téléphone....).

Trois types d'échelle sont préconisés dans les recommandations de l'HAS de Mars 2008.

Une échelle simplifiée permettant l'évaluation des quatre items les plus sensibles et représentatif d'un point de vue globale du retentissement des troubles cognitifs. Elle évalue, l'utilisation du téléphone (aura son importance dans le maintien à domicile), l'utilisation des transports (personnel ou en commun), la prise de médicament, la gestion des finances (le patient gère t'il toujours ses finances ou a t'il délégué ?). La nécessité d'une aide à l'un de ces quatre items montre un retentissement majeur de troubles cognitifs sur la vie quotidienne du patient. Cette échelle simplifiée pourrait très facilement trouver sa place à l'officine lors d'un entretien avec un patient ou avec la famille qui pourra déboucher à la mise en place d'une aide à domicile après concertation avec le médecin traitant.

L'Instrumental Activities of Daily Living IADL est une échelle évaluant les activités instrumentales de la vie quotidienne (Annexe 5). Elle est plus complète que l'évaluation simplifiée car elle évalue en plus : la capacité du patient à se préparer les repas, à entretenir son domicile, à faire la lessive. L'évaluation de l'ensemble de ces items est développée en différents niveaux permettant de mettre en évidence la répercussion exacte sur les tâches de la vie quotidienne.

d) Evaluation thymique et comportementale :

Cette évaluation s'effectue lors d'un entretien avec le patient, il consiste notamment à rechercher une dépression (selon les critères du DSM-IV-TR) pouvant parfois se présenter sous forme d'un syndrome démentiel mais ne pouvant pas seul expliquer un déclin cognitif. Le comportement du patient est apprécié par l'utilisation d'échelle telle que le NPI NeuroPsychiatric Inventory. Il est recherché des troubles du comportement, des troubles affectifs, d'expression psychiatrique (troubles du sommeil, apathie, dépression, anxiété, hyperémotivité, agressivité, hallucination, idée délirante). L'ensemble de ces troubles du comportement peuvent apparaître dans la maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence (démence à corps de Lewy, démence fronto-temporale, démence vasculaire).

e)Examen clinique :

Il est important de noter que l'examen neurologique reste longtemps normal dans la maladie d'Alzheimer. L'existence de signes neurologiques (signe de Babinski, syndrome pseudo-bulbaire, réflexes archaïques, signes parkinsoniens, myoclonies, mouvements involontaires, troubles de l'oculo-motricité, troubles sphinctériens, troubles de la posture et de la marche, dysautonomie) doit faire évoquer un autre diagnostic que celui de la maladie d'Alzheimer ou l'existence d'une comorbidité.

La recherche de comorbidités doit être systématiquement effectuée lors du diagnostic de maladie d'Alzheimer mais aussi lors de toute aggravation brutale des troubles cognitifs ou comportementaux :

- dépression, anxiété
- maladie cardio-vasculaire (hypertension artérielle, troubles du rythme)
- déficits sensoriels (visuel ou auditif)
- dénutrition : évaluation de l'état nutritionnel avec le MNA Mini Nutritional Assessment (ce point sera développé plus précisément dans la partie développant la prise en charge de la dénutrition du patient Alzheimer).
- insuffisance rénale, trouble métabolique
- apnée du sommeil
- complication iatrogène, prise de toxique (se référer à l'entretien de l'évaluation initiale).

f) Conclusion sur l'évaluation initiale :

L'évaluation initiale regroupe une batterie de tests, d'échelle permettant d'évaluer le déclin cognitif d'un patient, le stade auquel se trouve ce patient et la répercussion que ces troubles cognitifs entraînent sur sa vie quotidienne. L'entretien avec le patient ainsi que l'examen clinique permettent de mettre en évidence la présence d'autres pathologies sous-jacentes, de comorbidités pouvant entraîner une accélération du déclin cognitif mais aussi parfois préciser une étiologie.

Faisant suite aux résultats de l'évaluation initiale, l'HAS recommande trois conduites à tenir :

- Mise en évidence d'un déclin cognitif : diagnostic et prise en charge simultanée par le médecin traitant et le spécialiste.

- Persistance d'un doute sur l'intégrité des fonctions cognitives (s'observant par exemple chez les personnes ayant un niveau d'étude très élevé, expliquant donc un biais possible des résultats d'évaluation initiale) ou présentant des atypies (cliniques ou neuropsychologiques). Un examen neuropsychologique et psychiatrique approfondi doit être réalisé. Le bilan neuropsychologique recherche à évaluer des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique, sémantiques, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions instrumentales (langage, praxie, gnosie, calcul..).
- L'évaluation initiale, en dépit de plainte mnésique par le patient, ne met en évidence aucune altération des fonctions cognitives, des activités de la vie quotidienne et un bilan clinique normal. Il doit être alors proposé au patient une réévaluation des fonctions cognitives dans 6 ou 12 mois afin d'effectuer un suivi.

La prise en charge du patient, montrant lors de l'évaluation initiale une atteinte des fonctions cognitives va se poursuivre par des examens paracliniques mis conjointement en place par le médecin traitant et le spécialiste.

F-2) Les examens paracliniques :

a) Les examens biologiques :

Ces examens biologiques complémentaires sont effectués afin d'effectuer un diagnostic différentiel d'autres pathologies pouvant entraîner des démences et de dépister une comorbidité.

Il est donc conseillé d'effectuer :

- une numération de formule sanguine
- un ionogramme sanguin complété par une calcémie
- un bilan rénal, afin d'obtenir la clairance de la créatinine qui sera importante lors de la mise en place d'un traitement.
- Un bilan hépatique : transaminase, gamma GT
- Des troubles métaboliques : glycémie, albuminémie pouvant refléter un état de dénutrition important (albumine à un temps de demi-vie de 21 jours elle ne permet donc pas de mettre en évidence une dénutrition récente), la pré-albumine (possède une demi-vie de 2 jours permet de dépister une dénutrition et vérifier une renutrition), l'hypocalcémie et l'hyponatrémie

- Dosage de la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH) à la recherche d'une hypothyroïdie.
- Dosage des folates (vitamine B9) et de la vitamine B12 permettant de mettre en évidence une anémie mégaloblastique, on recherchera aussi une hypovitaminose de la vitamine B1
- Sérologie VIH, la séropositivité au VIH peut engendrer certaines démences
- Sérologie syphilitique et de la maladie de Lyme peuvent être prescrites suivant le contexte clinique.

b) Imagerie cérébrale :

L'imagerie cérébrale est l'examen recommandé pour toute démence de découverte récente. Elle permet d'effectuer un diagnostic différentiel, d'un processus expansif intracrânien, d'une hydrocéphalie à pression normale, séquelle (atrophie) d'accident vasculaire.

L'examen de référence est l'imagerie par résonance magnétique IRM, paramétré de façon à visualiser l'hippocampe. A défaut, il peut être réalisé une tomodensitométrie cérébrale sans injection de produit de contraste.

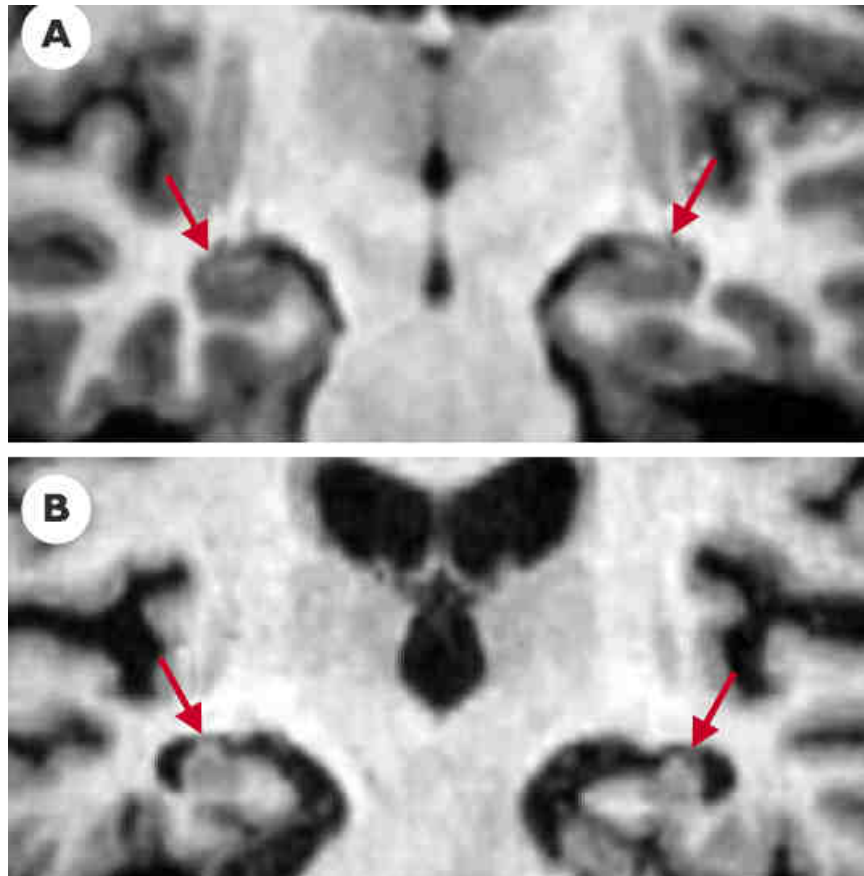


Figure 5 : Atrophie hippocampique dans la maladie d'Alzheimer

La figure 5 permet d'illustrer l'intérêt de l'IRM dans le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. Il s'agit d'une coupe coronale pondérée en T1 passant par le corps des formations hippocampiques (flèches) d'un sujet témoin (**A**) et d'un patient atteint de maladie d'Alzheimer (**B**). Il existe une atrophie importante des formations hippocampiques du patient atteint de maladie d'Alzheimer.

D'autre part, dans certains cas complexes ou atypiques, une imagerie complémentaire est nécessaire. Il sera réalisé une tomographie d'émission monophotonique ou une scintigraphie cérébrale (DATscan®). Un agent de contraste, l'ioflupane [I^{123}], sera nécessaire pour la scintigraphie cérébrale. L'ioflupane, est un analogue structural de la cocaïne et mettra en évidence les transporteurs de dopamine. Ce contraste permettra de mettre en évidence les neurones dopaminergiques endommagés au niveau cérébral.

c) L'analyse du Liquide Céphalorachidien :

Cette analyse est recommandée chez les patients présentant une clinique atypique ou ayant une évolution rapide. Elle permet d'effectuer le diagnostic différentiel avec une maladie inflammatoire, infectieuse, paranéoplasique ou de Creutzfeldt-Jakob. L'analyse du Liquide Céphalorachidien LCR sur une numération cellulaire, dosage du glucose et le dosage des protéines ainsi que leur électrophorèse. Le dosage dans le LCR des protéines TAU Tubuline Associated Unit totales, phospho-TAU et A β 42 peut être réalisé en cas de doute diagnostique et en particulier chez les jeunes patients.

d) L'étude génétique :

L'étude génétique n'est mentionnée ici que pour information. En effet le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est recommandé ni comme test de dépistage, ni comme test de diagnostic complémentaire de la maladie d'Alzheimer. Mais il me semble tout de même important de le développer ici.

Cette étude génétique se déroulera comme l'énonce les recommandations de l'HAS : « Après consentement écrit, la recherche d'une mutation sur l'un des trois gènes actuellement en cause (APP, PSEN1, PSEN2) peut être réalisée chez les

patients avec des antécédents familiaux de démences évocateurs d'une transmission autosomique dominante ».

e) Conduite diagnostic face une altération brutale de l'état du patient :

Il me semblait important d'aborder brièvement ce point. Le pharmacien d'officine joue un rôle pivot d'observation et d'alerte dans l'interdisciplinarité entre les professionnels. En effet le pharmacien d'officine pourra observer lors de la délivrance des médicaments à l'occasion d'un renouvellement par exemple, une altération de l'état du patient. Ainsi, il pourra indiquer aux patients ou aux aidants l'importance d'aller consulter le médecin référent. D'autre part, il pourra lui-même en faire référence au médecin traitant, notamment dans le cas où le pharmacien estime que cette altération est de cause iatrogène. Mais aussi, si l'officinal a observé une modification de l'environnement du patient (déménagement, épuisement de l'aidant..).

L'altération brutale du patient peut aussi s'expliquer par l'apparition d'une infection, de troubles métaboliques, de la décompensation d'une pathologie chronique (dyslipidémie, diabète, hypertension...), il ne faudra pas écarter l'hypothèse d'une comorbidité neurologique (accident vasculaire cérébral, hématome sous-dural, crise comitiale non convulsivante, etc.)

Il sera nécessaire d'effectuer l'ensemble des bilans (imagerie, biologique, clinique) afin de mettre en évidence la cause et de la traiter, ce qui permettra au patient de retrouver son état initial. Dans le cas où aucune n'est identifiée, le patient sera alors dirigé vers un spécialiste.

Au cours de cette partie de physiopathologie, il a été développé les grandes lignes de l'approche du patient. Il est important de s'intéresser au patient dans sa globalité, c'est-à-dire qu'il faut bien évidemment évaluer la clinique, la biologie, l'imagerie afin de diagnostiquer la maladie d'Alzheimer mais il faut aussi prendre en considération l'environnement du patient et des aidants.

Ceci permet de mettre en place une prise en charge interdisciplinaire entre les différents acteurs de santé. Ou le médecin traitant jouera un rôle de pivot, central, en étroite collaboration avec le pharmacien d'officine, les kinésithérapeutes, les infirmières et les médecins spécialistes. Le pharmacien permet au sein de cette équipe une grande disponibilité, en effet il est le seul professionnel de santé disponible du lundi au samedi (sur une grande amplitude horaire, notamment en ville) et sans rendez-vous. L'officinal conseillera le malade et les aidants, de la dispensation médicamenteuse (prochaine partie développer dans cette thèse) au maintien à domicile du patient (dernière partie de cette thèse)

II) Rôle du pharmacien d'officine dans le traitement du patient Alzheimer :

Le traitement de la maladie d'Alzheimer est plurifactoriel, il fait appel à des stratégies médicamenteuses et aussi non médicamenteuses.

Dans cette partie, nous allons traiter le domaine thérapeutique. Pour cela il m'est paru indispensable d'effectuer un rappel sur les variations pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez la personne âgée, avant d'aborder les traitements actuels et les pistes futures.

A) Pharmacocinétique et pharmacodynamie chez la personne âgée :

Les sujets âgés peuvent être définis comme étant la population de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans selon les sources. Il a été montré que les effets indésirables sont deux fois plus fréquents en moyenne après 65 ans et que 10 à 20% de ces effets indésirables conduisent à une hospitalisation. De plus dans 30 à 60% des cas on parle de iatrogénie médicamenteuse évitable, c'est-à-dire que les effets indésirables des médicaments sont prévisibles et évitables. Notamment ces effets indésirables sont liés à une dose trop élevée du médicament en cause.

Je vais donc développer les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge pouvant être responsable des ces effets délétères. Notons que celles-ci pourront être majorées au cours de diverses situations pathologiques (dénutrition, déshydratation, insuffisance rénale ou hépatique...).

A-1) Pharmacocinétique chez la personne âgée :

Cette partie va classiquement s'articuler sur l'ADME Absorption Distribution Métabolisation Elimination.

a) Absorption :

La résorption digestive peut être ralentie par hypochlorhydrie gastrique. Le pH gastrique est moins acide ce qui est favorable à l'ionisation, la solubilisation des acides et donc par conséquent au passage membranaire des acides (c'est la formes non ionisée qui diffuse), et aussi défavorable à la résorption de la vitamine B12

(expliquant parfois la nécessité d'une supplémentation afin de prévenir d'une anémie mégaloblastique).

On pourra aussi noter une diminution de la vidange gastrique, pouvant par rétention gastrique entraîner par exemple un risque d'ulcère lors de l'utilisation d'AINS.

D'autre part on observera une réduction du débit sanguin splanchnique et d'une réduction d'environ 20% de la surface intestinale absorbante, expliquant le ralentissement de la motilité intestinale. La diminution de l'absorption de fer, calcium, vitamine B1 et B9 s'explique par une diminution des protéines responsables du transport actif.

Enfin, la résorption parentérale est aussi diminuée pour les voies intramusculaires et sous cutanées par diminution de la perfusion régionale.

Cet ensemble mène à une résorption plus lente et un T max un peu retardé.

b) Distribution :

La répartition des compartiments de l'organisme est modifiée en fonction d'une augmentation des graisses associée à une diminution de l'eau intracellulaire et de la masse musculaire.

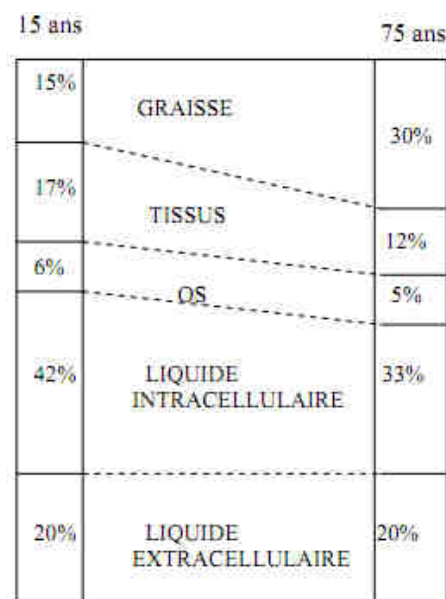


Figure 6 : Distribution des principaux compartiments de l'organisme en fonction de l'âge

On observe donc une augmentation de la proportion de tissu adipeux, engendrant une variation du Vd (volume de distribution) en fonction du rapport de

lipophilie/hydrophilie des molécules. On note une augmentation du Vd pour : le thiopental, les benzodiazépines, la lidocaïne, le vérapamil, les phénothiazines, la ciclosporine... et une diminution du Vd pour l'éthanol, la morphine, L-Dopa, fentanyl, théophylline, digoxine, paracétamol, desipramine, propoxyphène, aminoglycosides...

On peut aussi noter une diminution de la composition corporelle en eau par une réduction du tissu maigre et musculaire.

Enfin il est fréquent d'observer une diminution de la concentration en protéine plasmatique, en particulier de l'albumine (phénomène accentué en cas de dénutrition). Ce qui induit une augmentation de la fraction libre des médicaments normalement fortement liés à l'albumine (digitoxine, sulfamides hypoglycémiants, antivitamines K, antiinflammatoires non stéroïdiens...).

En conclusion, on peut comprendre que les médicaments lipophiles en particulier ceux du SNC (comme le diazépam) auront une activité augmentée, prolongée et potentiellement source d'effets indésirables (risque de chute, fracture...) chez l'individu âgé en raison de la réduction de la masse corporelle musculaire, augmentation de la masse adipeuse et de la perméabilité de la BHE.

c) Métabolisation hépatique :

Il est souvent difficile de prévoir précisément le retentissement des modifications hépatiques au cours du vieillissement sur le métabolisme des médicaments. La fonction hépatique diminue avec l'âge. Il est observé trois éléments importants :

- ✓ Flux sanguin hépatique et donc l'effet de premier passage hépatique diminuent (moins 40% à 65 ans versus 25 ans). Ceci va donc induire une diminution de la clairance hépatique ($Cl_h = Q_h \times E$), la répercussion sera important pour les médicaments à extraction hépatique importante (supérieur à 0,7) tel que : lidocaïne, Anti-dépresseur tricycliques, morphine, propranolol, verapamil... Ils ont ainsi une biodisponibilité augmentée.

- ✓ On observe la baisse du poids du foie qui, de 2,2 kg à 20 ans, passe à 1,2 kg à 80 ans ; peut expliquer la réduction de la clairance d'autres médicaments à extraction hépatique faible (inférieur à 0,3) : diazépam, digitoxine, imipramine, phénytoïne, phénobarbital, théophylline, warfarine...
- ✓ On note une diminution de l'activité enzymatique (métabolisme oxydatif CYP 450), réaction de phase I (oxydation, réduction, hydrolyse). L'oxydation est présente notamment pour le diazépam, l'alprazolam, bromazépam... et déméthylation pour la théophylline, amitriptyline... Une adaptation posologique et une vigilance sera indispensable chez ces patients âgés. En revanche, l'activité des réactions de phase II restent stables. Ainsi les réactions de glucurono-conjugaison éliminant l'oxazépam, ou le lorazépam ne seront pas affectées après 65 ans. Ces benzodiazépines à action intermédiaire possèdent déjà un radical – 3 hydroxyl les rendant susceptibles d'être directement conjugués, sans passer l'étape d'oxydation préalable à la conjugaison, à l'inverse de la plupart des benzodiazépines comme le diazépam, et sont donc préférées chez la personne âgée par son absence du risque d'accumulation.

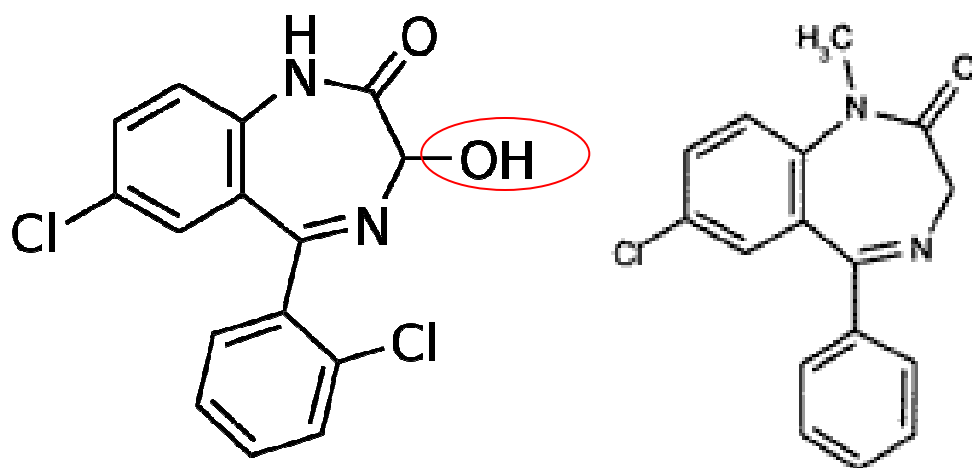


Figure 7 Lorazépam (radical -3 hydroxyl) versus Diazépam (pas de radical hydroxyl) expliquant leurs métabolisations hépatiques

d) Elimination rénale :

La diminution progressive du flux sanguin rénal, de la sécrétion et de la réabsorption tubulaire et surtout la filtration glomérulaire (de 30 à 50% entre 20 et 80 ans) entraînent une accumulation des médicaments à élimination rénale par augmentation de la demi-vie et diminution de la clairance plasmatique du médicament (digoxine, aminoside, lithium, certains bêtabloquants, Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion, morphine, héparine de bas poids moléculaires, fondaparinux...).

Plus précisément, on observe une diminution de la masse rénale de 10 à 20% et un débit plasmatique rénal de 50% chez la personne âgée.

Chez le patient âgé, la valeur de la créatinémie est souvent normale, ce qui s'explique par une diminution de la masse musculaire et donc de la production de créatinine. Il sera donc indispensable, d'évaluer la fonction rénale, par la clairance de la créatinine et non par la valeur de la créatinémie. On utilisera donc les formules de Gault et Cockcroft en mL/min, et maintenant la formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) en mL/min/m². La classification du stade d'insuffisance rénale se fait suivant une classification internationale (annexe 6).

Homme :	$Cl\ Cr\acute{e}at = 1,23\ P\ \frac{(140-A)}{Cr\acute{e}at}$
Femme :	$Cl\ Cr\acute{e}at = 1,04\ P\ \frac{(140-A)}{Cr\acute{e}at}$
A = âge en années	
P = poids en kg	
Créat = créatinine plasmatique en $\mu\text{mol/l}$	
Cl Créat en ml/mn	
(Si créat exprimée mg/l : multiplier par 8,8)	

Figure 8 : Estimation de la clairance de la créatinine par la formule de Gault et Cockcroft

$\text{Formule abrégée} = GFR = 186 \times ([Cr\acute{e}at/88.4]^{-1.154}) \times (\text{âge})^{-0.203} \times (0.742 \text{ si sexe féminin}) \times (1.210 \text{ si sujet noir})$
--

Figure 9 : Formule Abrégée MDRD

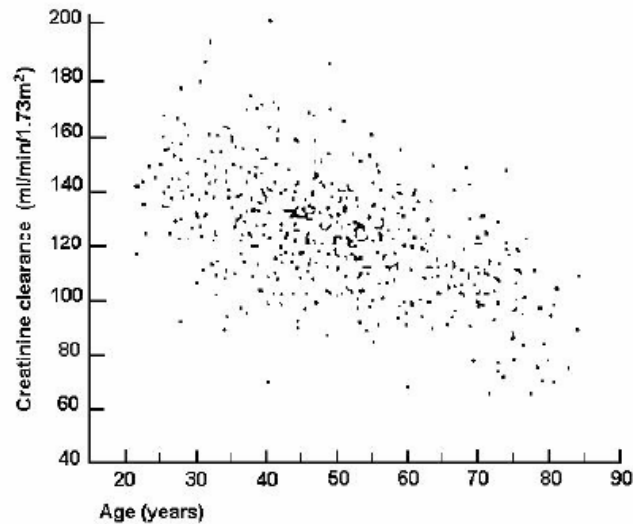


Figure 10 : Clairance de la créatinine en fonction de l'âge

Ce graphique nous montre bien qu'il sera indispensable d'effectuer une adaptation posologique en fonction de l'état de la fonction rénale du patient

A-2) Pharmacodynamie :

Il est connu que le nombre de récepteurs varie avec l'âge et que leur régulation est modifiée. On attribue notamment la sensibilité des personnes âgées à des substances comme par exemple les bêtabloquants ou les antimitotiques, s'expliquant par la diminution des capacités de compensation physiologique et de réparation des gènes.

Ces modifications pharmacodynamiques vont s'articuler autour de deux grands axes :

- ✓ Une altération des mécanismes homéostatiques :

La sensibilité des barorécepteurs est diminuée avec l'âge, la personne âgée est alors plus sujette aux hypotensions orthostatiques lors de la prise de médicaments anti-hypertenseurs (diurétiques..).

Les mécanismes régulant la température corporelle sont aussi altérés, le risque d'hypothermie et/ou d'hyperthermie (syndrome malin des neuroleptiques).

Nous pouvons aussi penser à l'altération gastrique (diminution de la sécrétion gastrique et de la vidange gastrique) rendant une sensibilité aux AINS plus importante (ulcère). Mais aussi toujours avec ces AINS, à la survenue plus fréquente d'insuffisance rénale, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales vasodilatatrices. Il faudra être très vigilant à l'utilisation des AINS avec tout traitement chronique car les clairances des médicaments pris tous les jours seront modifiées pouvant alors entraîner l'apparition d'effets secondaires et de surdosage.

Enfin, nous pouvons prendre un dernier exemple avec les bêtabloquants, l'insuline, ou les sulfamides hypoglycémiantes, où l'on peut voir une altération de la régulation glycémique physiologique.

- ✓ Une altération des récepteurs spécifiques et / ou des voies de signalisation :

La diminution de la concentration en AMPc est un exemple d'altération des voies de signalisation, cette diminution va entraîner une réduction de la réponse aux agonistes bêta-adrénergiques et aux bêtabloquants avec une densité en récepteur sur les organes cibles inchangée.

En revanche la diminution du nombre de récepteurs dopaminergiques et de la concentration en dopamine cérébrale peut expliquer l'augmentation de la fréquence des syndromes pseudo-parkinsoniens par la prise de neuroleptiques, notamment classiques (effet anticholinergique).

Enfin, il a été observé une sensibilité accrue des personnes âgées aux morphiniques. Deux hypothèses sont émises (indépendamment des modifications pharmacocinétiques), soit une diminution des concentrations d'endorphines augmenterait la sensibilité des récepteurs, soit une altération de la transduction du signal (par modification des flux cellulaires de calcium).

En conclusion, les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques chez le patient âgé, sont deux éléments devant être pris systématiquement en compte lors de l'instauration du traitement ou le suivi de celui-ci. Nous allons maintenant aborder, le traitement du patient atteint d'une maladie d'Alzheimer.

B) Rôle du pharmacien d'officine dans les traitements actuels :

Le traitement de la maladie d'Alzheimer associe à la fois une prise en charge non médicamenteuse mais aussi bien évidemment médicamenteuse.

Il est important d'élaborer et de réévaluer une prise en charge spécifique pour chaque patient.

B-1) Les traitements médicamenteux actuels :

La présentation que nous allons effectuer sur les traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer va se baser sur le consensus dont a fait l'objet le Vidalrecos® (pour expliquer quel médicament pour quel stade de la maladie) et non sur le rapport de l'HAS de mars 2008. Les recommandations de l'HAS ne sont en aucun cas erronées mais dans une inquiétude de transparence et de gestion des conflits d'intérêts elles ont été retirées le 20 mai 2011 (Annexe 7).

Les médicaments utilisés dans la maladie d'Alzheimer, ont démontrés un effet sur certains symptômes cognitifs ou non cognitifs à court terme (6 mois dans la majorité des études) dans 33% des cas. Mais il est indispensable de rappeler que cette prise en charge est symptomatique et la capacité des médicaments à ralentir la progression de la maladie n'est pas établie.

Enfin, rappelons que la prescription initiale de ces médicaments doit être effectuée seulement par les gériatres, neurologues et psychiatres. Les médecins généralistes (médecins traitants) sont habilités à effectuer le renouvellement de cette prescription pendant un an. Le traitement doit donc être réévalué au maximum tous les ans par un spécialiste, mais une réévaluation pluridisciplinaire tous les six mois est préférable.

Pour développer les différents médicaments j'ai choisit de m'appuyer sur l'arbre décisionnel du Vidalrecos®, afin de bien situer chaque molécule et son indication.

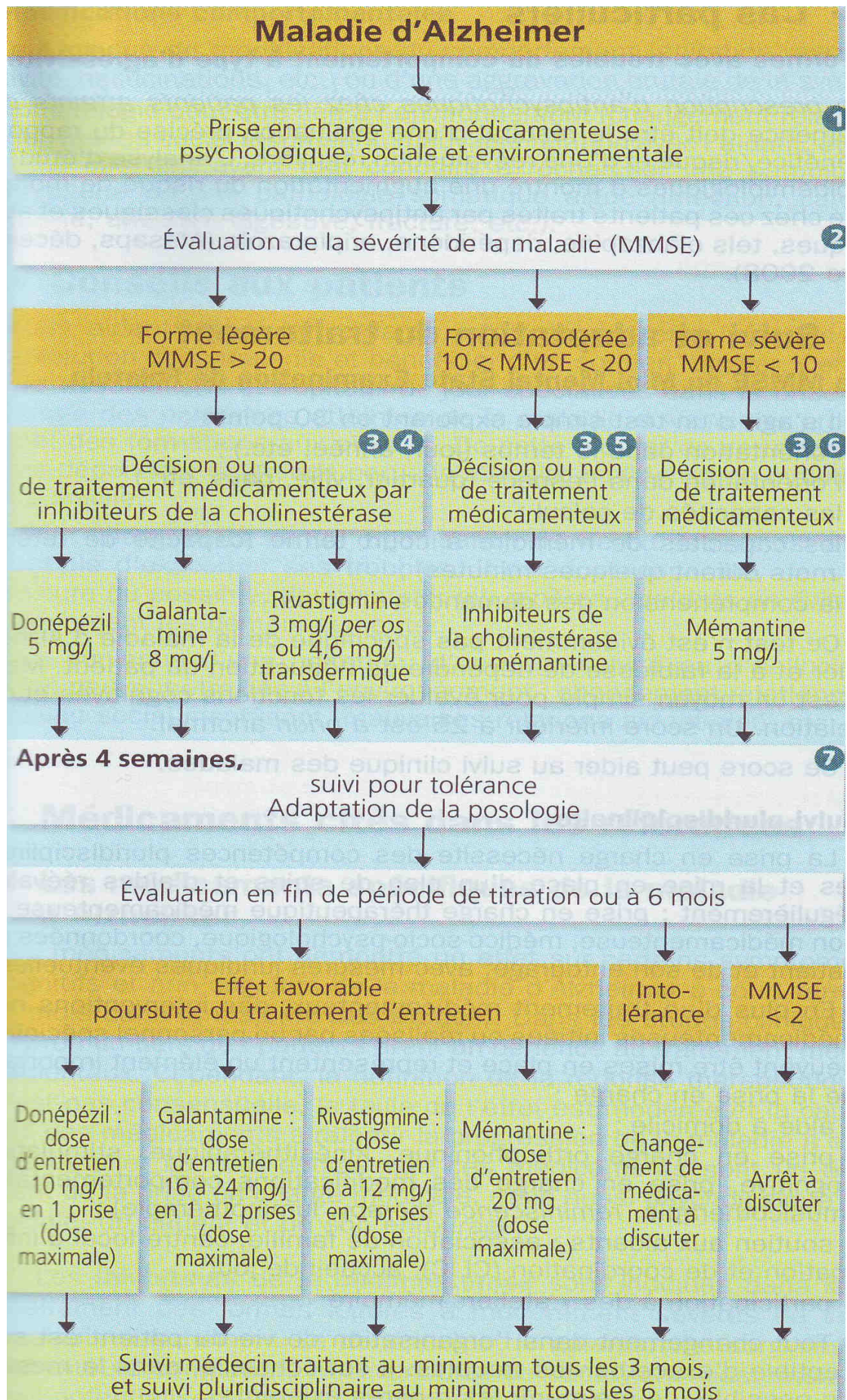


Figure 11 : Arbre décisionnel : Prise en charge de la maladie Alzheimer

Comme le souligne, l'HAS en Janvier 2009 « l'utilisation de ces médicaments est largement empirique. Peu d'études cliniques ont comparé différentes stratégies ».

Aux stades léger, modéré une monothérapie par un anticholinestérasique (donépézil, galantamine ou rivastigmine) peut être envisagé en première intention. La substitution de l'un par l'autre en cas d'intolérance est envisageable. En cas d'échec, la mémantine peut être proposée en deuxième intention pour les stades modérés notamment mais sa place est discutée par les experts.

Au stade sévère de la maladie, seule la mémantine est actuellement indiquée en France, elle peut venir en complément d'un anticholinestérasique.

Il me semble important pour le pharmacien d'officine de bien connaître chaque molécule afin d'effectuer des conseils associés adaptés à l'ordonnance, c'est pourquoi je vais développer ces quatre molécules et aussi la prise en charge de l'agitation chez le patient Alzheimer qui nécessite une surveillance pharmaceutique particulière.

a) Les traitements des troubles cognitifs de la maladie d'Alzheimer et conseils associés:

Deux classes pharmacologiques existent, les anticholinestérases (donépézil, rivastigmine et galantamine) et l'antagoniste aux récepteurs NMDA (mémantine).

Les anticholinestérasiques :

✓ Le donépézil Aricept® :

Le donépézil est un inhibiteur spécifique et réversible de l'acétylcholinestérase, cholinestérase prédominante dans le cerveau. Il présente, in vitro, une activité inhibitrice sur l'acétylcholinestérase 1000 fois supérieure à celle qu'il a sur la butyrylcholinestérase, cholinestérase prédominante hors du système nerveux central.

Le traitement doit être instauré à la dose de 5 mg par jour (en prise unique). Le donépézil doit être administré par voie orale, le soir, avant le coucher. Les comprimés doivent être placés sur la langue pour permettre sa désintégration avant de l'avaler, avec ou sans eau, selon la préférence du patient. La posologie de 5

mg/jour sera maintenue pendant au moins 1 mois, durée nécessaire à l'évaluation des premières réponses cliniques au traitement et à l'atteinte de l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques. En fonction des résultats cliniques observés après 1 mois de traitement à la dose de 5 mg/jour, la dose de donépézil pourra être augmentée à 10 mg/jour (en une prise par jour). La posologie quotidienne maximale recommandée est de 10 mg. Les posologies supérieures à 10 mg/jour n'ont pas été étudiées dans les études cliniques. En cas d'insuffisance rénale, il n'est pas nécessaire d'adapter la posologie compte tenue, que la clairance rénale de celui-ci n'est pas modifiée. Notons que sa demi-vie plasmatique est de 70 heures. En revanche il faudra être vigilant au risque d'accumulation de donépézil en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée (pas de donnée pour le stade sévère), car le donépézil est métabolisé en métabolites inactifs par les CYP450.

Deux formes galéniques coexistent, le comprimé pelliculé et le comprimé orodispersible. Il pourra être intéressant en cas de difficulté nutritionnel, à déglutir fréquent chez le patient Alzheimer que le pharmacien d'officine propose de privilégier la forme orodispersible en accord avec le médecin référant.

Le pharmacien d'officine se devra d'être vigilant, lors de la délivrance de ce médicament, ou de son renouvellement aux effets indésirables fréquents, ayant une incidence supérieure à 5% qu'il peut engendrer : diarrhées, crampes, nausées, vomissements et insomnies.

Il faudra bien sur aussi être vigilant aux interactions médicamenteuses, par mesure de précaution il semble que les médicaments inducteurs enzymatiques des CYP450 comme la phénytoïne, la carbamazépine et les inhibiteurs enzymatiques des CYP450 comme l'itraconazole, le kétoconazole et l'erythromycine sont à utiliser avec précaution. D'autre part, Il peut également se produire une potentialisation de l'activité cholinergique lors de la prise concomitante de produits tels que la succinylcholine (myorelaxant utilisé lors des anesthésies générales), d'autres agents bloquants le système neuromusculaire ou d'agonistes cholinergiques ou de bêta-bloquants ayant une action sur la conduction cardiaque.

Ces interactions médicamenteuses expliquent pourquoi il est indispensable de réaliser un électrocardiogramme avant l'instauration d'un traitement anticholinergique.

✓ La rivastigmine Exelon® :

La rivastigmine est un inhibiteur de l'acétyl et de la butyrylcholinestérase, de type carbamate : on estime qu'elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine libérée par les neurones cholinergiques intacts sur le plan fonctionnel.

L'Exelon® possède un avantage considérable, il est le seul à exister sous forme de patch transdermique en plus de la forme sirop (plus facile à administrer chez le patient ayant des difficultés à déglutir, d'autant plus que ces gélules ne peuvent pas être ouvertes) et de la forme gélule.

Pour les formes gélules et sirop : la posologie initiale est de 3 mg/j, en augmentant progressivement afin d'atteindre la posologie d'entretien au bout de six semaines, après avoir effectué en tout trois paliers posologiques. La posologie finale est de 12 mg/j répartie en 2 prises (matin et soir au moment des repas).

L'Exelon® sous forme de patch : la posologie initiale est de 4,6 mg/jour pendant une période minimale de quatre semaines et pouvant atteindre une posologie maximale de 9,5mg/jour. Le pharmacien d'officine devra conseiller d'alterner le site de pose du patch tous les jours pour limiter les irritations locales. Afin de faciliter l'observance, il peut être conseillé d'écrire le jour sur le patch à l'aide d'un stylo bille fin. Nous pouvons aussi rassurer les patients et les aidants, en leur affirmant que l'efficacité du patch ne sera pas diminuée en cas de douche ou de bains.

Nous pouvons proposer un tableau d'équivalence entre la forme orale et la forme transdermique, afin de vérifier la posologie :

Forme orale	Forme transdermique
3 mg/j	4,6mg/24heures
6mg/j	4,6mg/24heures
9mg/j	9,5mg/24heures
12mg/j	9,5 mg/24heures

Tableau 4 : Tableaux équivalence entre forme orale et transdermique de la rivastigmine

La rivastigmine subit une métabolisation hépatique, par hydrolyse, les cytochromes CYP450 semblent n'intervenir que de façon très minoritaire. L'élimination des métabolites s'effectue majoritairement au niveau rénal. Chez les sujets présentant une insuffisance hépatique légère à modérée comparativement à des sujets à fonction hépatique normale, la concentration plasmatique maximale de rivastigmine est augmentée d'environ 60 % et l'ASC est plus que doublée, une adaptation posologique sera donc indispensable. Il est important de noter, que les études cliniques montrent bien l'influence des modifications d'ordre pharmacocinétique qui sont présentes chez le sujet âgé montrent une biodisponibilité plus importante dans cette catégorie de population. Il est aussi important que chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée, la concentration plasmatique maximale et l'ASC sont plus que doublées par rapport à des sujets à fonction rénale normale.

Il sera indispensable de prévenir le patient et/ou les aidants, des effets indésirables qui peuvent survenir de façon très fréquente, incidence supérieure à 10% : nausées, diarrhées, anorexie et vertiges. De l'agitation, et de la confusion (attention en cas de prescriptions concomitantes de médicaments dépresseur du SNC) sont fréquents. Il faudra être vigilant à la perte de poids étant fréquente, et redoubler donc de vigilance en cas de dénutrition chez le patient déjà présente.

Le pharmacien d'officine doit faire attention aux interactions médicamenteuses, mais la seule interaction importante concerne des conditions d'anesthésie générale. La rivastigmine par son action anticholinestérase va potentialiser les analogues myorelaxants de la succinylcholine.

✓ La galantamine Reminyl® :

La galantamine, alcaloïde tertiaire, est un inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase. De plus, la galantamine potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques, en se liant probablement à un site allostérique du récepteur. Par conséquent, une augmentation de l'activité du système cholinergique associée à une amélioration des fonctions cognitives peut être obtenue chez les patients présentant une maladie d'Alzheimer.

Il est important de noter que la galantamine dans les essais cliniques, contrôlés versus placebo, d'une durée de 5 à 6 mois, l'efficacité clinique de la galantamine a été démontrée pour des posologies de 16, 24 et 32 mg/jour. Parmi ces doses, les doses de 16 et 24 mg/jour ont été considérées comme présentant le meilleur rapport bénéfice/risque et sont les posologies d'entretien recommandées.

Le Reminyl® doit être instauré à une posologie initiale de 8 mg/j répartie en deux prises (matin et soir) pendant une durée minimale de 4 semaines. La posologie d'entretien doit être atteinte en 8 semaines après avoir effectué deux paliers posologiques, afin d'atteindre une posologie de 16 à 24mg/j suivant le rapport bénéfice/risque. Le pharmacien d'officine doit conseiller aux patients et/ou aidants d'administrer la galantamine de préférence avant les repas. En effet l'administration avec la nourriture ralentit la vitesse d'absorption de la galantamine mais ne modifie pas l'importance de son absorption. Il est donc recommandé de prendre Reminyl® avec de la nourriture afin de minimiser les effets indésirables de type cholinergique. Le Reminyl® peut être administré sous forme de comprimé ou solution buvable. D'autre part, le Reminyl® existe aussi sous la forme galénique : libération prolongée, ceci permet d'améliorer l'observance, en permettant une seule prise par jour.

La galantamine est un composé basique et est légèrement lipophile. Elle est partiellement métabolisée par divers cytochromes, principalement par le CYP2D6 et le CYP3A4. Certains des métabolites formés au cours du métabolisme de la galantamine se sont révélés actifs in vitro mais sans impact significatif in vivo.

Par conséquent, les concentrations plasmatiques de galantamine peuvent augmenter en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère ou d'insuffisance rénale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée, sur la base d'un modèle pharmacocinétique, il est recommandé d'instaurer le traitement à la posologie de 4 mg une fois par jour, de préférence le matin, et ce pendant au moins 1 semaine. Le traitement doit être ensuite poursuivi à la posologie de 4 mg 2 fois par jour pendant au moins 4 semaines. Chez ces patients, la posologie ne devra pas excéder 8 mg 2 fois par jour.

Enfin, le pharmacien d'officine se devra d'être vigilant aux effets secondaires fréquents (incidence supérieure à 5%) de la galantamine : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, fatigue, céphalées, vertiges et somnolence (attention en cas de prescriptions concomitantes de médicaments

dépresseur du SNC), perte de poids (attention en cas de dénutrition préexistante). De plus, il devra surveiller l'absence d'interaction médicamenteuse notamment avec les médicaments inducteurs ou inhibiteurs des CYP450.

L'antagoniste des récepteurs NMDA : la mémantine Ebixa ® :

Il apparaît de plus en plus clairement que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets dus à des taux élevés de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.

L'Ebixa ® existent sous deux formes galéniques, la solution buvable (flacon doseur, une pression est égale à 5mg) et les comprimés pelliculés. La posologie initiale est de 5 mg/j répartie en deux prises (matin et soir en dehors ou pendant les repas). Pour réduire le risque d'effets secondaires, la posologie d'entretien est atteinte par une progression de 5mg/semaine toute les semaines pour atteindre une posologie d'entretien de 20 mg/jour.

D'un point de vue pharmacocinétique, il est intéressant de noter que la mémantine possède une biodisponibilité absolue de 100%. D'autre part, chez l'homme la mémantine est présente sous forme inchangée à hauteur de 80%, aucune métabolisation par les cytochromes CYP450 n'a été démontré in vitro. Son élimination est pour 99% rénale (prouvée par une étude utilisant du Carbone 14). Ceci nous montre donc l'importance de l'état de la fonction rénale, il est ainsi admis qu'une adaptation posologique est indispensable si la clairance de la créatinine est inférieure à 60 ml/min. Le pharmacien d'officine devra être vigilant à toute nouvelle prescription médicamenteuse concomitante pouvant influencer sur la fonction rénale.

Il est fréquent dans 1 à 10% des cas que la mémantine entraîne des hallucinations et confusions (attention en cas de prescriptions concomitantes de médicaments dépresseur du SNC), vertiges, céphalées, fatigues.

b) Traitement de l'agitation chez les patients Alzheimer :

Les troubles comportementaux et psychologiques : nous nous situons dans un contexte spécifique lié au vieillissement, altérations sensorielles (vue, audition, goût) et altération sociale (isolement). Ces troubles sont présents chez 90 % des malades Alzheimer de façon inopinée et peu prévisible au décours de la maladie.

L'évaluation de ces troubles s'effectue à l'aide du NPI (Inventaire neuropsychiatrique), Echelle de Cohen-Mansfield Agitation C-MAI, GDS Geriatric Depression Scale, Echelle de Fardeau Zarit (Echelle de l'accompagnant) :

- ✓ Troubles psychotiques : troubles délirants (idée abandonnique ; hypochondriaque ; solitude excessive avec agressivité ; syndrome diogène : collectionnisme ; Hallucination auditive, visuelle, olfactive ; troubles d'identifications : syndrome Capgras (ne se reconnaît pas) ; syndrome Fregoli : tout le monde est la même personne).
- ✓ Troubles comportementaux : agitation, agressivité, déambulation (Syndrome de Godot : patient suit un individu partout), desinhibition (perte des convenances sociales), compulsions verbales et gestuelles.
- ✓ Troubles des fonctions élémentaires : sommeil (inversion nycthémérale, hyperactivité du sundowning), alimentaire (anorexie, PICA), d'élimination (urination, incontinence, gâtisme)

L'étiologie des troubles comportementaux est multifactorielle :

- ✓ Facteurs prédisposants : démence avérée, immobilisation (contention physique), déficit sensoriel, dénutrition, poly médication, dépression
- ✓ Facteurs déclenchants : infectieux, médicamenteux (sevrage benzodiazépine), cardiovasculaire, neurologique, psychiatrique, toxiques
- ✓ Médicamenteux : action anticholinergique : neuroleptiques phénothiazines ou atypiques, AntiH1, Antidépresseur Imipraminique. Non anticholinergique : Benzodiazépine, IRSS, Antiparkinsonien, Antalgique

En Octobre 2011 un article dans Sciences et Avenir, *Ces médicaments qui favorisent la maladie d'Alzheimer*, est paru. Le pharmacologue, Bernard Bégaud, de l'université de Bordeaux, responsable d'une étude française estimant la consommation chronique d'anxiolytique et de somnifère augmente prévalence de maladie d'Alzheimer. Il met en évidence l'attribution de maladie d'Alzheimer aux benzodiazépines (tétrazépam, diazépam, lorazépam...) de 16000 à 30000 cas en France par an.

L'observation de l'Afssaps indique que face à ces états de confusion, une augmentation de l'utilisation des neuroleptiques a été observée. Hors des études ont démontré qu'ils étaient à l'origine d'effets indésirables graves.

Les essais cliniques montrent : les patients de plus de 65 ans atteints de démence souffrant troubles psychotiques et /ou troubles de comportement (groupe test traité par olanzapine versus groupe témoin traité par placebo). On obtient comme résultats : une incidence trois fois plus élevée sous olanzapine des AVC et une incidence deux fois plus élevée des décès (remarque : même essai réalisé avec Risperdal® montrant les mêmes résultats.)

C'est ainsi que l'HAS élabore de nouvelles recommandations que l'on peut retrouver dans le plan Alzheimer 2008-2012 :

- ✓ Limiter la prescription médicamenteuse à ce qui est strictement indispensable
- ✓ Assurer dans tous les cas une surveillance attentive de la personne âgée
- ✓ Améliorer les pratiques diagnostiques, préventives et thérapeutiques de ces troubles
- ✓ Promouvoir les techniques non médicamenteuses
- ✓ Éviter les prescriptions inappropriées, systématiques ou prolongées de psychotropes, en particulier de neuroleptiques et de sédatifs

En pratique clinique, les recommandations de l'AFSSAPS indiquent que si les troubles du comportement persistent malgré le traitement de la maladie d'Alzheimer, et les mesures non médicamenteuses. Il peut être utilisé :

- ✓ Des médicaments agissant sur l'humeur (stabilisateurs de l'humeur ou IRSS)
- ✓ Dans les cas extrêmes : quand les troubles du comportement s'accompagnent de troubles psychotiques (délires, hallucinations) ou agitations aiguës : des neuroleptiques à faibles doses et à très court terme (10 à 15 jours maximum)

Dans la pratique ces recommandations ne sont pas toujours appliquées, on peut fréquemment observer une durée de prescription des neuroleptiques supérieurs à 15 jours chez ces patients.

En conclusion le pharmacien d'officine se devra d'être vigilant à ce que l'utilisation des neuroleptiques chez les sujets âgés ne doit pas être systématique mais réservée à des cas particuliers et sous haute surveillance.

Il est important d'apporter des solutions non médicamenteuses aux aidant, qui repose à traiter les facteurs précipitants ou déclenchants. Ils ont pour objectif de favoriser l'apaisement (attitude favorisant l'apaisement, éviter l'obscurité total la nuit ...), de préserver la communication (en prêtant attention aux messages non verbaux, maintenir le plus possible les appareils auditifs et visuels), d'éviter l'isolement (ne pas retirer appareils auditifs et lunettes, ne pas maintenir le patient alité et si possible favoriser la mobilisation physique).

En cas de situation d'urgence chez un patient souffrant de troubles comportementaux, ces consignes s'appliquent au personnel soignant, il est important de favoriser la présence de la famille, de limiter tous les actes invasifs (par exemple, si possible confirmer le diagnostic d'un globe vésical au lit du patient à l'aide d'un échographe vésical portable).

c) L'importance du pharmacien d'officine dans l'observance et la persistance du traitement :

En complément de ce qu'on a pu aborder précédemment concernant le rôle indispensable du pharmacien d'officine dans la vigilance des interactions médicamenteuses, de l'adaptation posologique et pour prévenir les effets indésirables. Dans le cas où les effets secondaires sont gênants, il convient de diriger le patient le plus rapidement possible vers son médecin traitant, ou de prendre contact directement avec lui si une autre forme galénique peut remplacer la première, afin de ne pas perdre l'adhésion du patient à son traitement. Tous les effets indésirables graves ou inattendus devront être signalés rapidement au centre régional de pharmacovigilance dont nous dépendons.

Le pharmacien d'officine va jouer un rôle primordial dans l'observance du traitement, dont dépend son efficacité. En effet le pharmacien, est le professionnel

de santé jouant le rôle centrale dans l'observance, il conseillera et mettra des mesures en place afin de faciliter celle-ci.

L'observance est fondée sur la compréhension du traitement par le patient et/ou par les aidants dans le cas où celui-ci n'est plus apte à assurer cette tâche, ce qui est fréquemment le cas dans la maladie d'Alzheimer. Les renouvellements d'ordonnance, devrait être l'occasion de réitérer l'information et de rediscuter de la prise en charge. Ce travail peut aussi être effectué de façon pluridisciplinaire, conjointement avec les autres professionnels de santé se rendant au près du malade (infirmière, aides à domicile...). Grâce aux notions d'observance et de persistance médicamenteuses, une réflexion doit être faite sur les conditions de prescriptions et de délivrance. L'information et l'éducation thérapeutique ainsi que le suivi apparaissent comme des éléments essentiels à une bonne tolérance et à une efficacité, même dans des contextes peu propices à l'acceptation thérapeutique comme la maladie d'Alzheimer.

Dans le cadre de la maladie d'Alzheimer débutante, la difficulté est double. Non seulement le patient est informé d'une maladie dont il ne ressent pas les signes, et qui, de son point de vue, n'apporte pas d'inconfort, mais la maladie par elle-même (troubles anosogoniques) vient renforcer l'absence de recours aux soins, sorte de déni dont le ressort est cognitif.

Le nombre élevé de traitements présents sur l'ordonnance d'une personne âgée, notamment du patient Alzheimer, impose que soit envisagée et approfondie les modalités du traitement. Il est important de lire à haute voix les noms des médicaments et de noter sur les conditionnements (ne pas oublier l'obligation décrire sur l'ordonnance et sur les conditionnements les équivalences princeps-génériques), dire clairement le mode d'administration en proposant le broyer les comprimés ou ouvrir les gélules (impossible pour l'Exelon®) afin de les incorporer dans la nourriture. Un autre élément est important à signaler au patient et/ou aux aidants : un mois de traitement équivaut souvent à 28 jours d'où la nécessité de renouveler l'ordonnance avant la fin du mois. De plus, il est nécessaire d'expliquer l'importance des paliers lors de la mise en place d'un traitement notamment anticholinestérasique, afin de limiter la survenue d'effets indésirables (comme des troubles digestifs..) et donc dans augmenter la tolérance.

Des actions simples sont envisageables à l'officine :

- ✓ Elaborer un tableau récapitulant les prises médicamenteuses suivant 4 moments dans la journée (lever, déjeuner, dîner, coucher). Il est important de remplir ce tableau avec le patient ou l'aidant.
- ✓ Mettre en place un pilulier soit simple soit automatique selon l'état cognitif du patient. Le pilulier simple si le patient est en phase initial et si il est capable de gérer lui-même un traitement préparé à l'avance (ce qui semble rare et devant nécessiter la surveillance d'un aidant) ou si c'est un aidant qui lui administre. Un pilulier automatique peut être envisagé, il peut contenir une semaine de traitement et une pression suffit pour libérer les médicaments. Il semble que le patient ne gère seul le traitement que peu de temps, ces mesures cherchent aussi à soulager l'aidant autant qu'il est possible (il faut toujours prévenir un syndrome de glissement de l'aidant, surtout quand celui-ci est âgé). Nous pouvons proposer à l'aider de remplir avec lui, le pilulier si celui-ci a peur de se tromper.



Figure 12 : Pilulier simple journalier versus pilulier automatique hebdomadaire

- ✓ Ecrire par exemple, le jour de la mise en place du patch (Exelon®) pour ne pas oublier de le changer tous les jours
- ✓ Proposer à l'aidant si celui-ci semble réceptif aux nouvelles technologies, de mettre un rappel, alarme sur son téléphone portable pour se rappeler d'effectuer l'administration du traitement.

- ✓ Bien évidemment lui indiquer qu'il peut nous joindre par téléphone à n'importe quel moment si il a une question ou un problème sur le traitement de son proche

Ces mesures sont de mise en place rapide et simple mais permettent de favoriser considérablement l'observance du traitement et de soulager l'aidant.

B-2) Les perspectives de traitement :

Le plan Alzheimer 2008-2012, à pour objectif de stimuler la recherche. Ceci passe par le financement et la création « d'une structure nationale de coordination de la recherche sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées, présentant une masse critique adaptée à la compétition internationale, permettra d'assurer une continuité de la recherche fondamentale à la recherche clinique et aux soins innovants, au profit du progrès médical ».

Actuellement, près de 70 molécules sont en développement dans les laboratoires de l'industrie (phases 2 et 3 uniquement). La majorité de ces candidats médicaments vise l'autre cause identifiée de la maladie d'Alzheimer : les plaques amyloïdes qui se forment entre les neurones. Parmi les rares molécules en développement qui ciblent tau figure pourtant le « Rember », de la firme singapourienne Taurx Therapeutics. Cet inhibiteur d'agrégation est actuellement en phase 2 (essais d'efficacité). En règle générale, il faut compter un minimum de dix ans entre le moment où une nouvelle molécule quitte la recherche académique pour obtenir l'autorisation de mise sur le marché délivrée par les agences du médicament (FDA, Emea, Afssaps). Dans les deux ans qui viennent, l'arsenal thérapeutique devrait s'enrichir de deux ou trois nouveautés. Pour de nombreux experts, des traitements réellement efficaces devraient être disponibles dans moins de dix ans (comme le journal les « Echos » le synthétise en 2010).

Molécules commercialisées 2010	Molécules en essais clinique		
	Phase III commercialisation vers 2015	Phase II commercialisation entre 2015 et 2020	Phase I commercialisation au-delà 2017
Donepezil Galantamine Rivastigmine Memantine	Bapineuzumab Gammagard Semagacestat Dimebon	39 molécules	Plusieurs dizaines de molécules

Tableau 5 : Perspectives de traitement, molécules en développement

Rappelons que, le peptide amyloïde A β , fragment d'une protéine transmembranaire précurseur de l'amyloïde (APP) des neurones, par l'action protéolytique des sécrétases β et δ , semble initier la dégénérescence neuronale. Il est aussi important de noter qu'une autre voie de clivage de l'APP s'effectue par l' α sécrétase et prévient la formation du peptide amyloïde A β (responsable de la neurodégénérescence). En effet, le fragment peptidique A β 42 par production inappropriée ou insuffisance d'élimination, s'accumule et se transforme en oligomères pour former les plaques séniles. Ces plaques séniles vont entraîner l'activation d'astrocytes et des réactions inflammatoires, provoquant une altération de l'homéostasie et entraînant un traumatisme oxydatif. C'est ainsi que l'activité des kinases et phosphatases sont modifiées pour être à l'origine de l'hyperphosphorylation de la protéine Tau.

Les nouvelles thérapeutiques vont avoir pour objectif de cibler la cascade amyloïde et de limiter l'hyperphosphorylation de la protéine TAU, expliqué ci dessus.

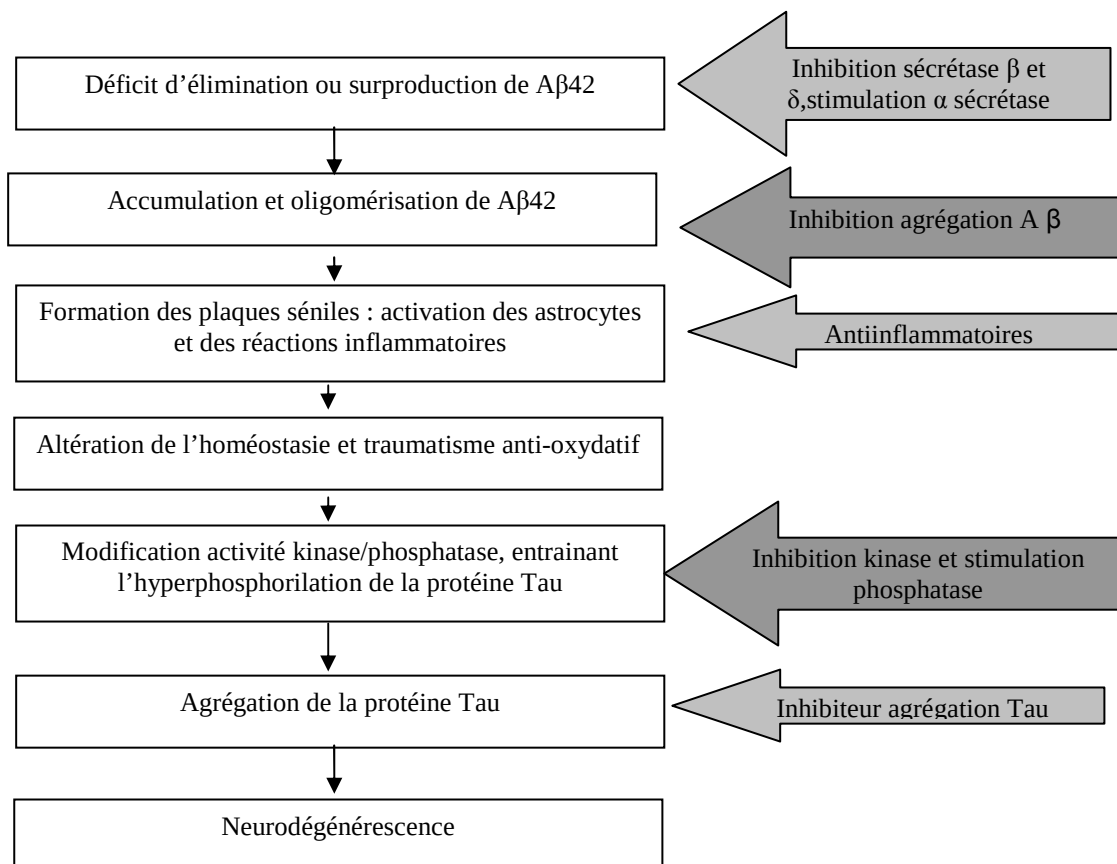


Figure 13 : L'avenir thérapeutique de la maladie d'Alzheimer

a) Inhibiteurs β et δ –sécrétase, stimulation de l' α sécrétase :

La recherche d'inhibiteur de la β sécrétase est en cours, mais l'inhibition totale de cette enzyme est létale. Il est donc nécessaire de développer une molécule inhibant partiellement β sécrétase, et provoquant alors la stimulation de l' α sécrétase, le CTS-21166 qui est actuellement en phase I de recherche. Il est aussi étudié des anticorps monoclonaux BBS1 dirigés contre la β sécrétase, permettant de réduire de 50% la production du peptide Ab sans inhiber l' α sécrétase.

Il semblerait que l' α sécrétase soit stimulée par l'activation des récepteurs muscariniques M1. Il a été montré que l'administration d'agonistes des récepteurs M1 muscariniques administrés à des souris génétiquement modifiées (développant la maladie d'Alzheimer), induirait une amélioration des performances comportementales. L'examen neuropathologique met en évidence une réduction du nombre de plaques séniles par rapport au placebo.

Enfin, un autre inhibiteur enzymatique est en cours d'étude, phase III, mais sur la δ –sécrétase, le tarenflurbil Flurizan® est donc un modulateur de l'activité de cette enzyme, il réduirait de 70% le taux cérébral du peptide toxique A β 42.

b) Inhibition de l'A β -agrégation :

Des glycosaminoglycanes (tel le tramiprosate), peuvent inhiber la formation des oligomères peptide A β , en se liant directement aux peptides, ils empêchent leurs agrégations. Il est aussi décrit dans la littérature l'utilisation de chélateurs du cuivre et du zinc, qui jouent un rôle dans l'agrégation de ces peptides.

Une autre voie est en étude, l'AZD 103 administré per os, permettrait d'augmenter l'élimination cérébrale de ce peptide A β toxique et donc son agrégation dans le cortex.

c) Les anti-inflammatoires : la place du ginseng:

Plusieurs molécules, en particulier bêta-amyloïde ont été identifiées dans la maladie d'Alzheimer. Les médicaments actuels ciblent les cholinestérases, ces molécules ne peuvent limiter l'apparition ou la progression de la maladie d'Alzheimer, et manquent d'efficacité à long terme. Cela suggère qu'il pourrait y avoir d'autres mécanismes sous-jacents qui contribuent à l'apparition de la maladie. La

théorie de la neuroinflammation est une hypothèse : les processus inflammatoires des voies de neurodégénérescence, vont exacerber l'assemblage des plaques amyloïdes. Dans les travaux chez le rat (Alzheimer) , il est exploré les effets anti-neuroinflammatoires de Rb1, un dérivé ginsenoside. Pour résumer, chez le modèle de rat de la maladie d'Alzheimer, il a été montré que les voies de la neuroinflammation sont activées, et corrélation avec les symptômes, le ginsenoside GsRb1 pourrait inverser l'apparition de ces symptômes par son effet anti-neuro-inflammatoire. Maintenant les chercheurs vont essayer de comprendre les mécanismes d'action de ce ginsenoside GsRb1.

D'autre part, dans le domaine de la phytothérapie, une molécule, l'huperzine A, est en étude afin de compléter la classe des inhibiteurs d'acétylcholinestérase. Il s'agit d'un inhibiteur naturel de l'acétylcholinestérase, provenant d'une herbe chinoise *Huperzia serrata*. Cette molécule suit une étude multicentrique afin d'évaluer son activité dans l'atténuation des symptômes cognitifs.

d) Inhibition des kinases et activation des phosphatases :

La difficulté réside dans le fait qu'il existe 30 sites de phosphorylation au niveau de la protéine tau, le site préférentiel n'est pas connu à ce jour responsable de la phosphorylation aberrante.

Dans la maladie d'Alzheimer il a été observé une diminution de l'activité des tau-phosphatases. Ainsi, la prolyl-isomérase Pin1 pourrait rendre l' « up régulation » ou la restauration de l'activité des tau-phosphatases (notamment la PPA2). Pin 1 permettrait donc le retour à un état « normal » de la protéine Tau et aurait une fonction protectrice contre la dégénérescence neuronale liée à l'âge.

e) Immunothérapie : inhibition de l'agrégation de la protéine Tau

L'agrégation et l'accumulation de la protéine associée aux microtubules (Tau) est une caractéristique pathologique de la maladie d'Alzheimer. La recherche a longtemps porté sur les dégénérescences neurofibrillaires et d'autres grandes inclusions méta-stable composées de la protéine tau agrégées hyperphosphorylée. D'énormes efforts ont été consacrés pour l'optimisation d'un vaccin sûr pour la maladie d'Alzheimer en ciblant peptide A β , malgré les résultats décevants, ces études ont produit une foule de connaissances utiles, qui devraient être considérés dans le développement de l'immunothérapie se basant sur les microtubules Tau.

f) La place de l'aromathérapie ?

Melissa officinalis L. a été utilisée traditionnellement dans le traitement des troubles cognitifs. Sur la base de son utilisation en médecine traditionnelle, elle a été évaluée pour son efficacité clinique chez les patients Alzheimer de forme légère à modérée. Par conséquent, sur la base de ce résultat, un extrait de plante a été préparé afin d'être examiné pour ces activités biologiques dans le traitement la maladie d'Alzheimer. L'extrait a montré une activité antioxydante et il a été observé des propriétés antioxydantes. Une autre activité biologique importante est l'inhibition de l'acétylcholinestérase.

L'extrait est capable d'inhiber l'enzyme de manière dose dépendante. La plupart des fractions ont montré une activité inhibitrice et ont été plus puissantes que la physostigmine (molécule de référence inhibitrice réversible des cholinestérases). Le contenu de la fraction la plus puissante est composée de cis-et trans-isomères de l'acide rosmarinique et un dérivé d'acide rosmarinique.

L'huile essentielle de mélisse est présentée comme étant la leader dans cette pathologie et ayant prouvée son efficacité sur la base d'essai clinique de faible envergure. Une dernière étude parue en 2011 de plus grande ampleur met fin à cette ouverture. L'objectif de ce nouvel essai clinique était d'évaluer l'efficacité de l'aromathérapie, huile essentielle de mélisse dans le traitement de l'agitation chez les personnes ayant la maladie d'Alzheimer dans un essai suffisamment grand (114 participants répartis sur 3 centres de psychiatrie spécialisés en Angleterre), randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, en la comparant avec le donépézil (anticholinestérasique) utilisé avec un certain avantage dans les SCPD. Les participants ont été attribués à 1 des 3 groupes: placebo, donépézil, et l'aromathérapie huile essentielle de mélisse. Cette étude montre alors qu'il n'existe aucune preuve que l'aromathérapie huile essentielle *Melissa officinalis* est supérieure au placebo ou le donépézil, dans le traitement de l'agitation chez les personnes ayant la maladie d'Alzheimer. Toutefois, l'amélioration importante dans le groupe placebo souligne le potentiel non spécifique du toucher et de l'interaction dans le traitement de l'agitation chez les personnes ayant la maladie d'Alzheimer.

L'aromathérapie par voie générale ne présente pour leur pas d'efficacité mais ce qui est certains en revanche est que l'utilisation d'huiles essentielles à des fin de massage ou de relaxation est efficace. Il permet de soulager, relaxer le patient mais aussi de développer la thérapie par le toucher et ainsi garder contact avec lui. Dans le cadre de ces relaxations des huiles de massage sont disponibles dans nos officines. Nous pouvons penser aux deux seuls laboratoires agréés par l'Afssaps Phytosun aroms® avec son huile de relaxation Kiné 3+ (avec notamment les huiles essentielles suivantes connues pour être relaxantes : *Macadamia ternifolia*, *Lavandula angustifolia*, *Citrus aurantium bergamia*) ou le bain de relaxation ; des produits similaires seront disponibles chez Puressentiel®.

En conclusion, la recherche de nouvelle molécule est un travail de tous les jours. L'ensemble des chercheurs sont mobilisés pour trouver une thérapeutique permettant de ne plus seulement retarder la maladie et limiter les symptômes mais curatif. Des avancés sont fréquentes, comme ce travail paru dans « Science » le 10 février 2012, aux Etats-Unis par des chercheurs de la faculté de médecine de Case Western à Cleveland, montrant l'action du bexarotène (habituellement utilisé comme anticancéreux). Chez un modèle de souris, le bexarotène aura fait disparaître 75% des plaques amyloïdes. Ces découvertes sont des informations importantes pour les professionnels de santé mais aussi pour les aidants. Il est important de leur montrer que la recherche continue.

C- Les aidants et le pharmacien d'officine :

La maladie d'Alzheimer est une affection qui touche l'individu mais retentit sur l'ensemble de la famille et des proches. Les soignants ont pour mission de mettre en place un dialogue afin de répondre aux questions des proches sur le diagnostic, les soins possibles et l'évolution de la maladie. Il est important de souligner que la prise en charge psychologique de la famille est souvent nécessaire, car celle-ci se retrouve ébranlée par les nouvelles tâches exigeant ressources et énergies vingt-quatre heures sur vingt-quatre. En effet, ces familles sont submergées par de nombreux sentiments, ils ne peuvent accepter la déchéance de leur parent devenu méconnaissable. Toute la difficulté est de s'adapter au présent du malade, la charge de l'aidant devenant insupportable avec l'évolution de la maladie, elle entraîne la rupture de la relation d'aide parfois dans un contexte dramatique. Ainsi cette souffrance entraîne de manière inéluctable des sentiments irrationnels de culpabilité devant l'évolution inéluctable de la maladie. La famille souffre alors de deuils successifs :

- ✓ Deuil de la relation perdue : la maladie s'aggrave avec le temps, le malade finissant par ne plus reconnaître ces proches
- ✓ Deuil du rôle : on observe un renversement des liens familiaux, inversement de la relation enfant –parent en parent –enfant.
- ✓ Deuil de la vie privée passée : le malade dépendant et désorienté nécessite une prise en charge lourde ne laissant plus de temps pour autre chose.

C'est donc l'entourage proche, le plus souvent le conjoint ou les enfants, qui jouent ce rôle. Cet aidant « naturel » est appelé aidant « informel », par opposition à l'aidant professionnel (infirmière, auxiliaire de vie...). Son rôle est indispensable d'autant plus dans un contexte de maintien à domicile.

Des programmes d'aide à l'aidant peuvent être proposés. Les stratégies d'aides s'appuient sur des actions éducatives, la participation à des groupes de parole ou de soutien, le recours à des « solutions de répit ». C'est-à-dire des placements temporaires, aux hospitalisations de jour, à la prise en charge dans des accueils de jour. L'ensemble de ces actions, mises en place en temps utile, permettent en règle de résoudre les situations de crise.

Le pharmacien d'officine est l'interlocuteur préféré pour les aidants, au cours d'un renouvellement d'ordonnance l'aidant se confiera facilement. Il nous parlera de ses craintes, ses inquiétudes, ses difficultés. Il faudra être vigilant à son état de santé à lui aussi. Il est important de noter que malheureusement le pharmacien et le médecin traitant sont fréquemment les deux seuls interlocuteurs des aidants et du patient, ne bénéficiant pas d'une prise en charge interdisciplinaire. L'officinal pourra assez facilement donner des conseils, astuces pour le quotidien, des numéros et adresses utiles à joindre en cas de besoin, et renseigner sur les aides existantes.

C-1) Des conseils au quotidien :

Il est important de rappeler que le patient reste un individu à part entière, avec ces émotions, ces envies et ces peurs. Nous pouvons au comptoir donner quelques conseils simples pour la vie de tous les jours :

- Nous pouvons stimuler le malade lorsqu'on lui parle avec la main.
- Il sera indispensable de lui parler avec une voix douce afin de montrer au malade qu'il est dans un environnement sans danger, serein. Il faudra essayer de parler avec des phrases courtes, des mots simples. Lorsque la communication devient difficile, il faut essayer de poser des questions fermées (réponse par oui ou par non). Et ne pas hésiter à répéter plusieurs fois la même chose.
- Toujours dans l'objectif de faciliter la communication ne pas hésiter à montrer les objets dont on parle.
- Il faut essayer de s'asseoir toujours en face du malade, afin qu'il observe vos expressions. Ceci lui permettra de mieux comprendre
- Nous aborderons dans la partie suivante de la thèse les outils du maintien à domicile qui pourront être mis en place pour faciliter et améliorer le confort du patient au cours des repas, toilette, coucher et vie quotidienne

Enfin, il est indispensable de renseigner l'aidant sur les associations qui peuvent l'aider, ne pas hésiter à donner des plaquettes. Parfois les aidants sont retissant pour se faire aider. Nous pouvons glisser la plaquette dans le sac de médicament (« je vous laisse la plaquette dans le sac ») et l'aidant prendra le temps de lire tranquillement la plaquette et il nous en reparlera probablement au prochain renouvellement d'ordonnance.

C-2) Qui contacter ?

Il me semble que ces numéros et adresses sont des éléments indispensables et devant être mis à disposition dans une officine. Il ne faut pas avoir besoin d'effectuer de recherche si un aidant nous demande de l'aide, il est important de lui montrer qu'on l'on est là pour ça et que des choses existent déjà. Il faut lui apporter la solution immédiatement car quand l'aidant nous sollicite c'est que celui-ci a beaucoup réfléchi et parfois pris sur lui (cette demande d'aide pour certaine personne peut signifier parfois l'échec de ne pas avoir réussi seul à affronter cette épreuve). Voici le contact indispensable à l'officine :

France Alzheimer : Pour du soutien, écoute, conseils un numéro vert

0811 112 112

Il existe aussi des antennes locales de cette association par exemple pour

l'agglomération nantaise :

Association FRANCE ALZHEIMER LOIRE ATLANTIQUE

4 rue Désiré Colombe

44100 - NANTES

Téléphone : 02 40 12 19 19

E-Mail : alzheimer44@sfr.fr

Association France Alzheimer, est la seule association reconnue d'utilité publique par l'Etat dans la prise en charge du patient Alzheimer.

Afin de soutenir les aidants, la ville de Nantes a créé la maison des aidants :

Maison des Aidants

2, rue de Courson - 44000 Nantes

Tél : 02.51.89.17.60

Horaires : lundi, mercredi et vendredi de 14h à 18h, mardi de 14h à 19h et le samedi de 8h30 à 12h30

Une équipe de professionnel y est disponible pour accueillir les aidants et apporter leur soutien. Un psychologue y est disponible pour écouter et répondre aux inquiétudes, une conseillère sociale aiguille les aidants dans leurs démarches administratives. Un espace convivial y a été créé pour s'y documenter, échanger,

parler. Il est intéressant de prévenir les aidants qu'il est possible de venir accompagné du patient, celui-ci sera pris en charge pendant les entretiens par une auxiliaire de vie. Enfin la maison des aidants propose des formations aux aidants afin de mieux appréhender le quotidien.

C-3) Les aides financières et administratives :

Le soutien d'une assistante sociale est souvent nécessaire pour appuyer l'aidant naturel dans ces démarches pour obtenir les aides suivantes :

- ✓ l'exonération du ticket modérateur permettant une prise en charge à 100% des soins (ALD), la demande doit être faite par le médecin traitant. En effet la maladie d'Alzheimer fait partie de la liste des 30 Affections à longue durée.
- ✓ la carte d'invalidité : elle est attribuée aux personnes invalides à 80% au moins et permet en particulier des abattements d'impôt sur le revenu. La possession de la carte invalidité permet d'attribuer au foyer fiscal une demi-part de quotient familial supplémentaire. La carte invalidité permettra aussi un abattement de 10% de la taxe habitation et un dégrèvement partiel ou total de la redevance audiovisuelle.
- ✓ L'emploi direct d'un salarié à domicile ou par l'intermédiaire d'une association d'aide à domicile donne droit à un crédit d'impôt de 50% des sommes versées (plafonnées à 20000 euros)
- ✓ l'aide sociale : pour les familles ne pouvant assumer les charges financières. Elle est attribuée par le conseil général
- ✓ l'aide au logement : allocation à caractère sociale ou familial. Elle est attribuée par les caisses d'allocations familiales
- ✓ l'aide personnalisée à l'autonomie APA : elle remplace depuis le 31 décembre 2001 la prestation spécifique dépendance PSD. L'APA est une prestation départementale allouée par le conseil régional du lieu de résidence, à toute personne de plus de 60 ans ayant besoin d'une aide pour les tâches de la vie quotidienne.

En conclusion, nous pouvons résumer schématiquement la prise en charge de l'aidant et du patient comme décrit dans cette plaquette. Cette plaquette réalisée par l'HAS peut être considérée comme l'élément de base à mettre à disposition pour l'équipe officinale, afin d'être vigilant à l'état de santé de l'aidant.



Figure 14 : Plaquette de prise en charge du patient atteint de la maladie Alzheimer et de l'aidant, disponible sur www.has.fr

III) Maintien à domicile du patient Alzheimer :

La majorité des français souhaite rester le plus longtemps possible à leur domicile. Le ministère de la santé dans le cadre du plan Alzheimer 2008 – 2012 a souhaité répondre à cette demande. Il s'agit tout d'abord d'améliorer l'offre de soins et de service au domicile permettant d'assurer le confort, l'autonomie et la sécurité du patient, mais aussi d'adapter le domicile. Ce travail est interdisciplinaire où l'ergothérapeute, le pharmacien et le médecin travailleront conjointement, en partenariat avec d'autres professions (coiffeur, femme de ménage, aide à domicile...).

Le pharmacien d'officine est le prestataire privilégié et central dans le domaine du maintien à domicile. Il peut être soit un intermédiaire entre le patient et l'entreprise de maintien à domicile (handipharm ®, oxypharm ®, pharmareva ®....) ou posséder son propre parc de matériel.

Dans cette partie je vais donc développer les différents outils, éléments et actions que le pharmacien peut conseiller aux aidants et mettre en place. Avant de commencer il est important de noter que le pharmacien pourra délivrer l'ensemble du matériel que nous allons développer si il a un diplôme universitaire de maintien à domicile puisque depuis le 1^{er} janvier 2012, l'article L.5232-3 CSP (code de la santé publique) oblige le pharmacien à être titulaire d'une formation spécifique, notamment pour lui permettre de facturer un fauteuil roulant ou un lit médicalisé (alors qu'auparavant tout pharmacien d'officine pouvait effectuer ces dispensations). En revanche, le pharmacien non titulaire d'un DU sera toujours habilité à la dispensation de complément nutritionnel.

Nous allons donc au cours de cette dernière partie aborder la nutrition orale du patient Alzheimer. Dans un second temps l'adaptation du logement (gros œuvres) et enfin les différents équipements, dispositifs médicaux, disponibles pour améliorer la qualité de vie du patient.

A) La place de pharmacien d'officine dans la nutrition du patient Alzheimer :

Il a été démontré qu'entre 30 à 40 % des patients Alzheimer ont perdu du poids, l'évolution de la maladie s'accélère alors indiscutablement et entraîne des pathologies concomitantes : escarre, chute, infection, dépression....

Nous allons dans un premier temps rappeler les bases de la nutrition de la personne âgée (plus de 75 ans) saine et ensuite développer les spécificités du patient Alzheimer. Dans un second temps nous aborderons les méthodes et outils permettant de combler ces carences.

A-1) Nutrition de la personne âgée saine :

Les personnes âgées ont un besoin calorique minimal de 1600kcal/J, hors plus de 40% des personnes âgées de plus de 75 ans ont un apport calorique inférieur à 1500 kcal/J.

Cette diminution de l'apport nutritionnel peut s'expliquer en partie par le vieillissement physiologique.

- Le vieillissement buccodentaire : utilisation d'un dentier ne permettant pas de manger tous les aliments, mauvais état buccodentaire. Le pharmacien d'officine peut alors jouer un rôle important en conseillant : un détartrage, des bains de bouche réguliers (certains bains de bouche permettent une utilisation quotidienne), privilégier le brossage manuel plutôt que la brosse à dent électrique (trop puissante pour des dents fragilisées), et bien sur conseiller de mixer les fruits, la viande....
- Trouble de la déglutition (nous développeront ce point plus précisément dans la prise en charge du patient Alzheimer)
- Perturbation du goût (touche 10% des plus de 80 ans) : on observe une augmentation du seuil d'olfaction, des épisodes de mycose et de déshydratation peuvent aussi être responsables de cette anosmie. Le pharmacien sera vigilant à l'apparition de ces troubles du goût imputables aux médicaments inhibiteurs de l'enzyme de conversion, médicaments anti-

cholinergiques (hyposialie). L'équipe officinal conseillera des gestes simples au quotidien, comme stimuler les sécrétions salivaires avec des épices (seuil olfactif beaucoup plus élevé que la normale), du citron, des cubes de bouillon, bien évidemment insister sur l'hydratation. Il sera aussi important de conseiller les bombes d'eaux thermales, ou encore de l'Artisial® (stimulant les sécrétions à la posologie de 4 à 8 fois/jour), si ces mesures sont insuffisantes il pourra être mis en place un traitement par Sulfarlem S25 ® (anétholtrithione, sialagogue et cholérétique soufré, 1comprimé trois fois par jour avant les repas).

- Vieillessement de l'appareil digestif : la personne âgée souffre fréquemment d'une dyspepsie à la digestion, l'incitant à moins manger. Cette dyspepsie s'explique par une atrophie dysfonctionnelle de la muqueuse gastrique et une augmentation du pH gastrique (points que nous avons vus précédemment dans les modifications pharmacocinétiques chez le patient âgé). Il sera aussi parfois observé une insuffisance pancréatique exocrine aggravant ces dysfonctionnements.

La personne âgée présente une modification de ces besoins hydriques et énergétiques. Ces patients présentent un seuil de soif augmenté et une altération de la sécrétion d'ADH, un besoin en eau donc majoré. Passé 75 ans, à activité égale le patient dépensera 20 à 30 % d'énergie supplémentaire par rapport à un âge inférieur. Leur besoin en protéine est augmenté de 30 à 50 grammes par jour, la valeur normale était de 0,8g/kg/j, elle est maintenant de 1,2g/kg/j. En cas d'infection, de chute, de traumatisme les besoins en protéines seront bien évidemment augmentés, en outre, les cytokines de l'inflammation sont responsables d'une protéolyse entraînant le déséquilibre au profit du catabolisme de la balance anabolisme/catabolisme. Les apports journaliers conseillés seront alors portés au minimum à 1,5g/kg/j voire 2,5g/kg/j.

La famille, les aidants, les professionnels de santé devront être vigilants, surveiller 4 points essentiels :

- Le poids :
 - o Pesée une fois par mois et une fois par semaine en cas de situation à risque (canicule, infection, chute, diarrhée, vomissement...)

- o Noter ces pesées sur un calendrier ou agenda, afin de permettre un suivi et avoir des points de comparaison.
- o Il sera nécessaire d'alerter un médecin si le poids a varié de plus de 2kg en un mois.
- L'alimentation : il faudra être vigilant aux quantités ingérées.
- L'hydratation : la personne âgée doit au minimum boire un litre d'eau par jour. Il peut être conseillé d'inciter le patient à boire dès que l'aidant est présent à ses côtés. L'apport hydrique devra bien évidemment être augmenté en cas de forte chaleur, de diarrhée, de fièvre, d'infection...
- L'exercice : il est important de rappeler que l'exercice physique est un facteur d'anabolisme protéique et de maintien de la condition physique générale.

Avant d'étudier les spécificités du patient atteint de la maladie d'Alzheimer, il est important de mettre en parallèle les apports nutritionnels conseillés chez un sujet âgé versus un sujet non âgé.

Besoins	Personne âgée	Personne non âgée
Energie totale	35 kcal/kg/j	25 à 28 kcal/kg/j
Protéines	1,2g/kg/j (plus si maladie)	0,8g/kg/j
Glucides	50 % de l'énergie totale	50 % de l'énergie totale
Lipides	35 % de l'énergie totale	35 % de l'énergie totale
Calcium	1200 mg/j	1000mg/j
Liquides	1L/j + 500 ml si forte chaleur +500 ml /degré de température au dessus de 38°C Perte du seuil de la soif	1L/j + 500 ml si forte chaleur +500 ml /degré de température au dessus de 38°C

Tableau 6 : ANC conseillé chez le sujet âgé versus le sujet non âgé

A-2) Les spécificités du patient Alzheimer favorisant la dénutrition :

La maladie d'Alzheimer est une maladie réduisant l'autonomie des patients, cette maladie diminue les fonctions cognitives et les repères spatio-temporels. Nous pouvons décrire différents signes de dénutrition, en fonction de l'avancée de la maladie (initiale, intermédiaire, avancée).

Il n'est observé aucun signe évocateur dans la phase initiale de la maladie, en revanche des signes évocateurs apparaissent au stade intermédiaire :

- Perte des habitudes alimentaires induite par la perte de sa mémoire et des repères spatiaux et temporels. Le patient a besoin d'aide pour préparer le repas
- La dépression est un facteur diminuant l'appétit.

Au stade avancé de la maladie, le risque de dénutrition est systématique. Le patient oublie totalement de manger, il n'a plus aucun repère, il ne reconnaît plus ou mal les couverts, la nourriture. Sur le plan physiologique, le malade n'arrive plus à mâcher, il oublie de déglutir, il refuse de manger, il est agité. Le risque de fausse route est élevé.

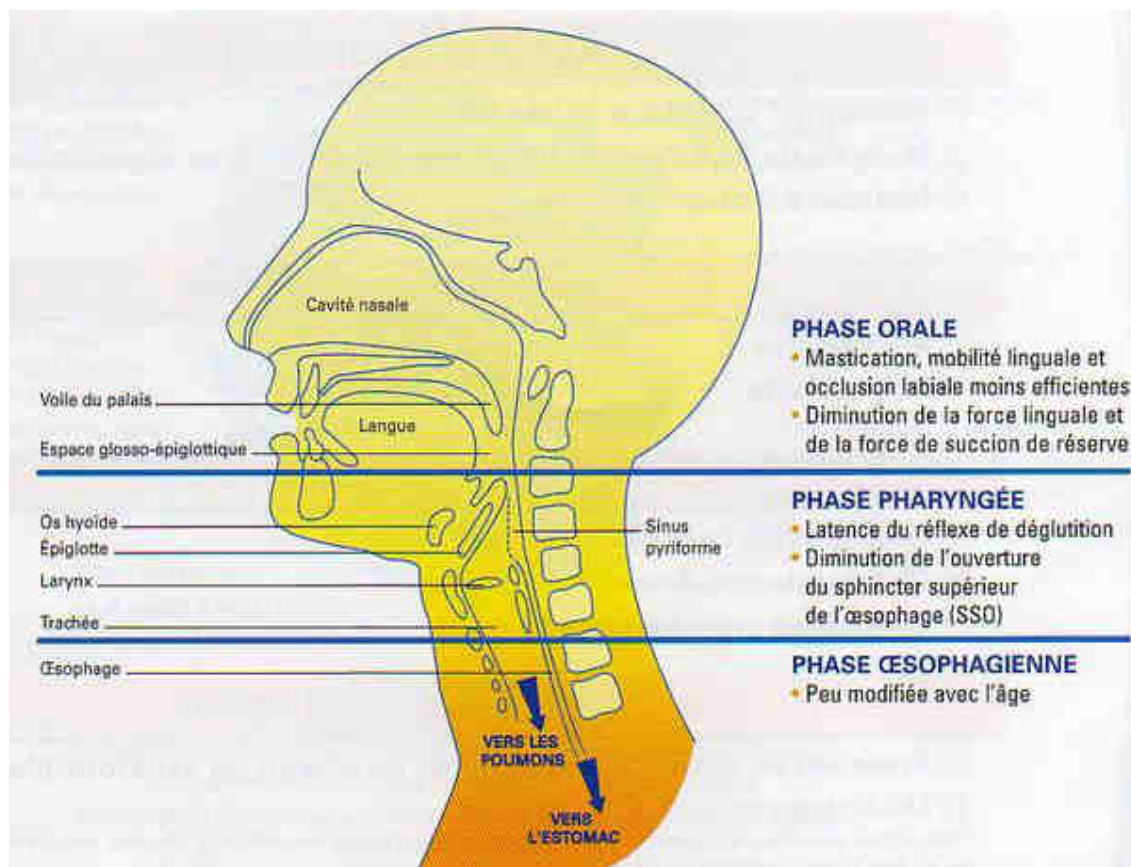


Figure 15 : Altération de la fonction de déglutition chez le patient Alzheimer

L'ensemble de ces éléments viennent se surajouter à toutes les modifications physiologiques et nutritionnelles du sujet âgé vues précédemment.

Il est donc important de prendre en charge la dénutrition de ces patients dès les premiers signes d'appel. Pour cela il est nécessaire d'évaluer au moins une fois/mois, voire une fois par semaine l'état nutritionnel à l'aide du test MNA Mini Nutritional Assessment version complète (annexe 8) ou simplifiée comme ci-dessous :

Le dépistage en 6 questions

A. Le patient a-t-il perdu l'appétit au cours des 3 derniers mois ? A-t-il moins mangé ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficulté de mastication ou de déglutition ?

- 0 : anorexie sévère
- 1 : anorexie modérée
- 2 : pas d'anorexie

B. Perte récente de poids (depuis 3 mois) :

- 0 : perte de plus de 3 kg
- 1 : ne sait pas
- 2 : perte entre 1 et 3 kg
- 3 : pas de perte de poids

C. Motricité

- 0 : du lit au fauteuil
- 1 : autonome à l'intérieur
- 2 : sort du domicile

D. Maladie aiguë ou stress psychologique :

- 0 : OUI
- 2 : NON

E. Problème neuropsychologiques :

- 0 : démence ou dépression sévère
- 1 : démence ou dépression modérée
- 2 : pas de problème psychologique

F. Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)

- 0 : IMC < 19
- 1 : 19 ≤ IMC ≤ 21
- 2 : 21 ≤ IMC ≤ 23
- 3 : IMC ≥ 24

Le test est positif si le score est inférieur ou égal à 11. Dans ce cas, il est conseillé de poursuivre l'évaluation pour confirmer la malnutrition et préciser l'étiologie.

Figure 16 : MNA simplifié

En cas de détection de dénutrition chez un patient, le pharmacien en référera au médecin traitant celui-ci aura la possibilité d'effectuer des examens biologiques permettant de situer exactement l'état de dénutrition du patient. Le dosage des taux plasmatiques d'albumine et de pré-albumine sont de bons marqueurs biologiques.

Dénutrition	Modérée	Sévère	Profonde
Taux albumine g/L	30-35	25-30	Inférieur à 25
Taux de préalbumine mg/L	150-220	100-150	Inférieur à 100

Tableau 7 : Dosage des marqueurs biologiques dans le dépistage de la dénutrition

Le pharmacien d'officine joue un rôle central dans le dépistage de la dénutrition mais aussi dans sa prise en charge, afin d'éviter au malade de rentrer dans la spirale de la dénutrition. La dénutrition d'un patient conduit à une diminution de son immunité, un risque de chute plus important, un risque d'escarre par le glissement du patient vers un état grabataire le plus souvent irréversible.

La spirale de la dénutrition

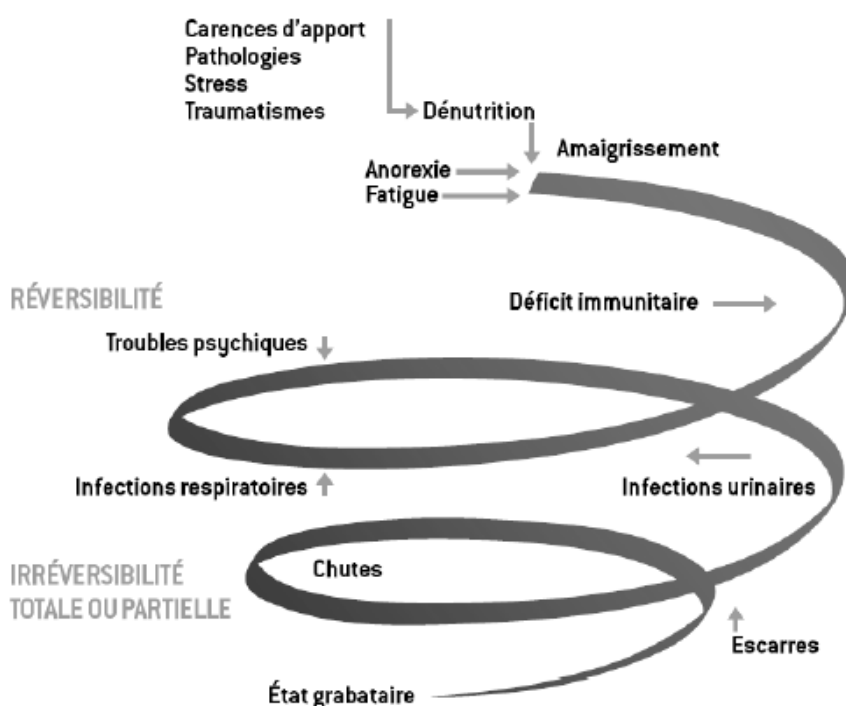


Figure 17 : Spirale de la dénutrition

A-3) Conseil nutritionnel officinal :

Dans un premier temps nous allons aborder les conseils pratiques à donner aux aidants pour favoriser le bon déroulement des repas et une bonne nutrition du patient. Nous donnerons ensuite des astuces pour enrichir les repas (afin de fournir l'ensemble des calories dont les personnes âgées ont besoin) et enfin nous développerons la nutrition clinique orale qui pourra être mise en place pour prendre en charge une dénutrition débutante.

a) Conseils pratiques :

Nous pouvons résumer sous cinq mots la conduite à tenir :

- Simplifier : ouvrir les conditionnements (emballage de fromage, yaourt, compote, beurre...), proposer des aliments faciles à manger (éviter par exemple la semoule, responsable facilement de fausse route), avec une cuillère ou les mains.
- Stimuler : lorsque le patient est capable de faire part de ces envies, essayer de les réaliser. Continuer à faire participer le patient aux repas plus festifs, familiaux. Ne pas hésiter à bien assaisonner les plats puisque la perte du goût chez la personne âgée est très fréquente. Il semble important continuer à manger simultanément avec le patient et de respecter des horaires précis afin de maintenir le plus longtemps possible des repères temporels aux patients, lui garder sa même place à table. Ne pas hésiter aussi à le stimuler verbalement, en revanche il sera déconseillé de le déconcentrer avec la télévision durant le repas.
- Tolérer : les repas peuvent être parfois longs, pas complet, le patient peut refuser d'utiliser les couverts. Il faut accepter de ne plus respecter certains codes, l'important est que le patient assimile un certain nombre d'éléments.
- Fractionner : ne pas hésiter à faire plusieurs petits repas, notamment quand le patient refuse de rester assis. Il est possible de lui laisser à disposition un certain nombre de collation (petit sandwich, bâtonnet de légumes, yaourt, morceaux de fromage, crêpes, tout ce qui lui fera plaisir).

- Se faire aider : la ville de Nantes propose par exemple le portage de repas adaptés aux besoins, 4 à 7 jours par semaine (Prestation à domicile 02 40 99 28 10), le prix des repas est calculé en fonction des revenus. Des sociétés privées proposent ce même service, à un prix unique, Domires, Syres, les menus services. Les aidants peuvent aussi faire appel à une aide à domicile pour la préparation et le repas en lui-même.

D'autre part il est important d'expliquer la position que le malade doit avoir afin d'éviter toute fausse-route, le malade doit avoir la tête légèrement baissée en avant (si besoin placer un oreiller derrière les épaules). Il faut ensuite proposer des petites bouchées lisses et molles, placer la cuillère sur le bout de la langue, attendre que le malade est déglutis pour proposer une nouvelle bouchée. Il faudra de plus arrêter le repas en cas de toux et savoir pratiquer le cas échéant la manœuvre d'Heimlich.

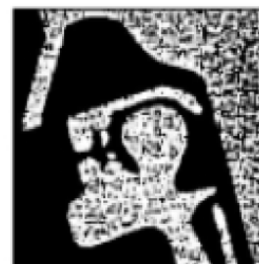


Figure 18 : Position de la tête en arrière (risque de fausse route), légèrement en avant (position limitant les fausses routes)

b) Les aides techniques à l'alimentation :

Il est important de mettre en place un maximum de moyens afin de permettre au malade de garder son autonomie le plus longtemps possible. Si un malade dysphagique rencontre des problèmes d'ordre matériel lors de ces repas il va perdre plus rapidement son autonomie. Il faudra prêter attention aux contenants (verre, assiette...), au moyen limitant leur mouvement et aux couverts.

Je vais donc ici mettre en avant les éléments que le pharmacien d'officine peut proposer aux aidants, lors d'un conseil, il peut s'approvisionner au près de son partenaire (par exemple pharmareva ®, handipharm ®) de maintien à domicile.

- Les contenants :
 - o Assiette à rebord : permet au patient de pouvoir garder sa nourriture dans l'assiette et de faciliter la prise de la nourriture



Figure 19 : Assiette à rebord

- o Tasse à double anse avec bec verseur : Permet une meilleure prise en main qu'un verre conventionnel ou même qu'une tasse avec une paille.



Figure 20 : Tasse à double anse avec bec verseur

- Le maintien des contenants : il peut être utilisé de l'antidérapant placé directement sur la table ou de ventouse, afin de limiter le glissement de l'assiette.
- Les couverts : ils permettent une prise en main facilitée, leurs inclinaisons limitent les efforts et les torsions des poignets pour effectuer les mouvements. Le couteau cochoir (centre de l'image) permet de découper d'une main. Il est aussi possible d'utiliser des couverts thermoformables adaptés spécifiquement pour un patient.



Figure 21 : Couverts courbés

c) L'enrichissement alimentaire :

L'enrichissement alimentaire interviendra en prévention de la dénutrition, afin d'apporter les 0,4g/kg/J supplémentaires en protéine, et les 20 kcal/kg/j d'énergie totale. Cet enrichissement devra perdurer si l'état nutritionnel s'aggrave, évolue vers une dénutrition de plus en plus importante. Le pharmacien d'officine donnera des conseils simples permettant d'enrichir les plats de tous les jours.

Il faut savoir que :

- 3 cuillères à soupe (20g) de poudre de lait concentré entier apportent environ 8 grammes de protéines
- 1 dose (10g) de poudre de protéine pure, Delical ® poudre de protéine avec cuillère mesure ou en sachet dose peut être incorporé à chaque repas sans modifier le goût des aliments et permet d'apporter 43kcal par dose. Cette poudre peut être utilisée dans les préparations culinaires (potages, omelettes...), saupoudrée et se marie parfaitement avec les jus de fruit. La poudre de protéine Delical ® bénéficie d'une prise en charge LPPR sur prescription médicale.
- 20 grammes de fromage à râpé apporte 5 grammes de protéine.
- 1 jaune d'œuf équivaut à 3 grammes de protéine.
- 1 cuillère à soupe de crème fraîche épaisse équivaut environ à 80 calories
- Il peut aussi être incorporé aux plats du Delical ® Boisson lactée Hypercalorique - Hyperprotéinée de saveur nature pour la préparation de cake, de flan aux légumes, de sauce béchamel, de nombreuses recettes sont possibles.

Nous pouvons donc proposer d'incorporer les éléments suivants aux différents plats :

Plats	Enrichissement
Potages	Pâtes à potage, pain, crème fraîche, une cuillère à soupe de boisson lactée délical® HP-HC saveur nature, fromage râpé (gruyère..), jaune d'œuf, lait concentré en poudre
Entrées : varier crudité, saucisson, pâté, pomme de terre, entrées pâtissière	Œufs durs, jambon émincé, dés de poulet, thon, sardines, surimi, croutons
Plat protidique	Viande en sauce, béchamel préparée à partir de boisson lactée délical® HP-HC saveur nature, gratins, pâtes farcies
Légumes, pâtes, riz	Avec cette même béchamel, sauce blanche, gratiné avec du gruyère, enrichir avec poudre de protéine, crème fraîche, boulettes de viande, œufs
Purées	Jaune d'œuf, poudre de protéine, crème fraîche, œufs, lait en poudre concentré
Laitages et dessert	Lait en poudre concentré, crème fraîche, confiture, crème de marron, copeaux de chocolat, fruits au sirop
Boissons	Enrichir les boissons lactées avec du lait concentré, les jus de fruits avec une boisson lactée Delical® HP-HC saveur nature

Tableau 8 : Astuces pour enrichir les plats du quotidien

L'enrichissement de l'alimentation va aussi passer par la gestion des troubles de la déglutition. Le pharmacien conseillera comme nous l'avons vu précédemment une position assise (le dos droit, et la tête légèrement penchée en avant afin de libérer les voies digestives), de proposer des petites bouchées d'une alimentation lisse et mixée. Il pourra aussi pour les liquides incorporer des gélifiants ou hydrater le patient à l'aide d'eaux gélifiées (pas de prise en charge LPPR), afin d'éviter tout risque de fausse route.

Les poudres épaississantes type Gelodiet® (disponible en sachet ou en boîtes) ont un goût neutre et sont solubles à chaud comme à froid permettant d'épaissir l'ensemble des solutions. Il suffit de saupoudrer la poudre sur le liquide à gélifier (adapter la quantité de poudre en fonction de la viscosité souhaitée) et d'agiter simultanément. Les solutions gélifiées sont stables dans le temps et ne nécessitent donc pas de préparation extemporanée.

Les eaux gélifiées doivent être proposées systématiquement aux patients à différents moments de la journée afin de s'assurer de sa bonne hydratation (8h, 10h, 12h, 16h, 20, 22h). Ces eaux gélifiées (par exemple Gelodiet®) permettent d'assurer l'hydratation du patient sans risque de fausse route, elles ont l'avantage d'être aromatisées (fraise, citron, grenadine, pomme, orange, menthe, cola, raisin), d'être sucrées ou édulcorées (pour les patients diabétiques). Elles se présentent sous forme de petits pots, chaque pot est composé au minimum de 90% d'eau. L'administration s'effectue à la petite cuillère, à la posologie de 4 à 12 pots de 120 grammes par jour suivant les besoins hydriques.

d) La nutrition clinique orale NCO :

La NCO vient en complément de l'enrichissement alimentaire. Il s'agit de concentrés d'énergie, ils apportent des protéines, des vitamines et oligo-éléments afin de combler un manque d'apport alimentaire, lutter contre une perte de poids, contre un hypercatabolisme. Le patient Alzheimer sans autre pathologie (infection, cancer, chute, traumatisme...) ne présente pas d'hypercatabolisme, mais son alimentation étant très pauvre en protéine, le pharmacien conseillera des compléments hypercaloriques-hyperprotéinés HP-HC.

Les compléments de NCO sont des préparations de goût agréable et textures variées. Il se consomme en dehors ou en fin de repas mais ne substitue pas un repas. Ils sont répartis dans la journée comme des collations à 10h, 16h, 22h ; l'aidant devra proposer au patient à ces horaires les boissons et non pas laisser les packs de 4 bouteilles posées dans un coin. Leurs compositions est modulable, certains sont avec lactose ou sans (intéressant en cas de diarrhée afin de pallier au déficit temporaire en lactase, ou d'intolérance au lactose) ; d'autre sans gluten (en cas de maladie de cœliaque) ; enrichie en fibre pour favoriser le transit. Il est important de prêter attention aussi à l'osmolarité de certaines boissons HP-HC comme les Renutryl® qui ont une osmolarité supérieure à 450mosmol/L favorisant alors les épisodes de diarrhées.

Nous allons aborder successivement les différents outils disponibles en nous basant sur la gamme Delical du laboratoire Lactalis® (annexe 9), mais l'ensemble des ces éléments se retrouvent dans d'autres gammes (Renutryl®, Clinutren®...).

- Les collations : 10h, 16h, 22h

- o Boissons lactées HP-HC :

Ces boissons conviennent parfaitement au patient Alzheimer, elles sont indiquées chez les patients présentant une dénutrition globale ou à risque de dénutrition et conviennent au patient présentant des troubles de la déglutition. Chaque bouteille (200ml) apporte 300 kcal et 20 grammes de protéines. La gamme de chez délical® permet de diversifier et d'éviter toute lassitude, grâce à ces nombreux parfums : vanille, pêche-abricot, fruits rouges pourront être mis au réfrigérateur pour servir frais et avoir une texture agréable ; les saveurs café et

chocolat pourront être réchauffées (tiédies mais ne pas les faire bouillir). Il existe aussi une saveur nature que nous avons déjà présentée dans l'enrichissement alimentaire.

Le pharmacien indiquera aux aidants que ces boissons sont à administrer au minimum à distance de 1h30 d'un repas, nous pouvons conseiller une prise à 10h, 16h, 22h.

- o Les boissons Delical Effimax 2.0 HP-HC ® :

Ces boissons présentent les mêmes indications que les boissons lactées délical HP-HC® mais conviennent au patient intolérant au lait ou n'aimant pas le goût du lait, car ils ne contiennent pas de lactose. En revanche, ils sont plus riches car ils contiennent par bouteille (200ml) 400kcal et 20 grammes de protéine. Ces boissons se présentent sous 4 saveurs (vanille, chocolat, café, pêche-passion) et existent en version enrichie en fibre pour favoriser le transit. Il est aussi important de noter que les boissons Delical Effimax 2.0 HP-HC ® ont une osmolarité de 600 mosmol/L provoquant un effet laxatif par rapport aux boissons lactées Delical HP-HC ® qui ont une osmolarité de 400 mosmol/L.

- o Les biscuits Nutra'cake delical® :

Il s'agit de biscuits hypercaloriques, fourrés aux fruits (pruneau ou framboise). Ils apportent par biscuit de 35 grammes, 133 kcal, 5,5 grammes de protéine, 1g de fibres. Ils peuvent être proposés comme collation au patient ou en dessert. Le pharmacien pourra conseiller de tremper le biscuit dans une boisson chaude, nous pouvons imaginer une boisson lactée HP-HC chocolat ou café, afin de ramollir le biscuit pour faciliter sa mastication. Il est recommandé d'utiliser un sachet de trois biscuits par jour, soit un apport de 386 kcal.

- Tout au long de la journée : 10h, 12h, 16h, 20h, 22h

- o Crèmes desserts HP-HC sans lactose Delical ® :

Ces crèmes desserts possèdent explicitement l'indication pour la maladie d'Alzheimer, grâce à leurs textures fermes permettant de palier au trouble de la

déglutition que présente le patient Alzheimer et d'éviter le risque de fausse route. Ces crèmes ont l'avantage de ne pas posséder de lactose. Ces pots existent sous deux formats : 200 grammes (300kcal et 20 grammes de protéines) ou 125 grammes (188kcal et 12,5 grammes de protéines) ; et sous cinq saveurs (vanille, abricot, caramel, café, chocolat). Il est préférable de les servir frais afin d'améliorer les qualités gustatives, après ouverture ces crèmes se conservent 24 heures au réfrigérateur.

o Crème dessert HP-HC La Floridine Delical ® :

Ces crèmes desserts possèdent les mêmes indications que les précédentes mais possèdent du lactose leur apportant une texture plus crémeuse. Elles se présentent aussi sous deux conditionnements (pot de 125 g apportant 118kcal et pot de 200g apportant 300kcal), et sous cinq saveurs : vanille, praliné, chocolat, abricot, café.

o La compote Nutra'pot Delical ® :

Comme les crèmes desserts a sa place dans la prise en charge nutritionnelle du patient Alzheimer, sa texture lui permettant de favoriser la déglutition du malade. Il s'agit de compote de fruits protéinée, aromatisée : pomme vanille, pomme banane, pomme fraise, pomme abricot. Ces compotes se présentent sous forme de coupelle de 200g, soit un apport de : 250kcal, 9 grammes de protéines, 5 grammes de fibres (favorisant le transit), 13 vitamines (A, E, B1, B2, B5, B6, B9, B12, PP, Biotine, C, D, K1) et 15 minéraux (Na, Ca, K, Cl, P, Mg, Fe, Zn, Cu, I, Se, Mn, Cr, Mo, F).

Ces boissons et crèmes desserts se conservent à température ambiante et maximum 24heures après ouverture au réfrigérateur. Ils se présentent sous forme de pack de 4 unités et sont prise en charge par l'assurance maladie au LPPR : 1160792, soit 9,04euros le pack.

Les compotes LPPR 1121616 sont prises en charge à l'unité à la hauteur de 2,26euros, les biscuits un paquet de trois étuis (trois biscuits par étuis) pour 4,35euros au LPPR 1167050.

- Les substituts de repas : 12h, 20h

- o Les plats mixés Nutra'mix HP Delical ® :

Peuvent être utilisés en cas de troubles de la déglutition, de la mastication grâce à leur texture mixée en remplacement du déjeuner et/ou dîner (avec un large choix de saveurs : porc petits légumes, volaille céleri, dinde carotte, lieu tomate, dinde coquillettes, jambon 2 purées, bœuf carottes, poissons courgettes, duo de viande au riz). Ce sont des bols de 300 grammes stérilisés, sous opercules, apportant 340kcal, 21grammes de protéines, 13 vitamines et 15 minéraux. Ils ont l'avantage de pouvoir se réchauffer au micro-onde, au bain marie et peuvent être enrichie par un jaune d'œuf, fromage râpé, poudre protéinée, boisson lactée HP-HC saveur nature, crème fraîche...

La prise en charge LPPR 1130800 est de 2,46 euros par bol.

- o Les plats mixés Nutra'mix HP – HC Delical ® :

Ils seront préférés pour substituer les repas des patients Alzheimer car ils sont plus riches. En effet, ils apportent 500kcal et 28grammes de protéine par bol de 300 grammes au lieu de 340 kcal, 21 grammes de protéine chez les plats mixés Nutra'mix HP Delical ®. Les nutra'mix HP-HC ont aussi l'avantage d'avoir une large gamme de saveurs , 13 recettes au total (farandole de légumes, porc printanière, poulet au blanc , jambon carotte, dinde tomate, bœuf bourguignon, canard lentilles, dinde ratatouille, pâte bolognaise, poisson provençale, porc brocolis, poule au pot, saumon épinard) et présentent les même caractéristiques de préparation. En revanche le LPPR 1145692 correspond à un pack de quatre plats, 14,28 euros.

- o Les potages HP-HC Delical ® :

Ils sont moins riches (300kcal pour un bol de 200 mL) que les plats mixés Nutra'mix HP – HC Delical ® mais permettent de changer de texture et de saveur (carotte – tomate – basilic, légumes variés, poireaux – pommes de terre), ils contiennent 20 à 27% de légumes, afin d'éviter la lassitude du patient. Ils peuvent aussi se présenter en entrée d'un plat principal ou comme plat principal. On peut

bien évidemment les enrichir comme précédemment et possèdent les mêmes caractéristiques de préparation.

Ils possèdent eux aussi une prise en charge LPPR 1117112 à hauteur de 2,26 euros par bol.

L'ensemble de ces éléments peut permettre une prise en charge de la dénutrition du patient Alzheimer tout en essayant de respecter ces goûts et d'éviter la lassitude. Afin d'illustrer ces différents éléments nous pouvons imaginer une journée type (je remercie le laboratoire Lactalis® pour m'avoir permis d'utiliser son catalogue) d'un patient Alzheimer présentant une légère dénutrition pour laquelle l'enrichissement seul n'est pas suffisante d'après le suivi de la courbe de poids et de ces analyses biologiques (albumine et pré albumine). Ceci n'est qu'une proposition parmi tant d'autres, apportant environ 1700 kcal, il peut être enrichi ou modulé suivant les besoins. En pratique, les besoins énergétiques du patient Alzheimer sont de 30 à 40 kcal/kg/j et de 1,2g/kg/j, à moduler selon contexte clinique particulier. Ce qui équivaut à environ 2300 kcal/jour pour une personne pesant 65 kg. La posologie recommandée pour stabiliser le poids d'un patient est de 2 à 3 suppléments par jour (en priorité seulement aux collations) et de 3 à 4 par jour pour une reprise de poids durant un à six mois.

- Petit déjeuner 8h :

Café, chocolat pouvant être épaissit par une poudre protéinée afin d'augmenter les apports énergétiques

+ 1 jus de fruits épaissit par Gélodiet® poudre épaississante afin d'éviter tout risque de fausse route

+ 1 biscuit nutracake Delical® (133kcal).



- Collation de 10 h :

Une boisson lactée HP – HC froide ou chaude (250 kcal)

+ ou - 1 biscuit nutracake Delical®



- Déjeuner de 12h :



- Un potage HP-HC enrichie en gruyère (300kcal)
- + un plat contenant des pâtes à la crème fraîche-gruyère accompagnant une viande
- + un dessert au choix du patient
- + une eau gélifiée Gelodiet ® aromatisée

- Collation de 16h :

- Une crème dessert Floridine ® (188 ou 300 kcal)
- + une eau gélifiée



- Diner 20 h :

- Une entrée au choix (paté, une part de quiche...)
- + Un plat Nutra'mix HP-HC Delical ® au choix (340kcal)
- + Une compote Nutra'pot Delical® (250kcal)
- + Une eau gélifiée



- Collation de 22h :

- Une boisson ou le reste de 10h si elle n'était pas terminée, lactée HP-HC Delical® (250kcal)
- Ou un nutri'cake Delical ® (133kcal)

B) Conseil officinal pour optimiser le quotidien au domicile du patient et sécuriser le domicile :

Le maintien à domicile d'un patient demande de l'organisation afin de repousser le plus longtemps possible l'institutionnalisation. Aujourd'hui environ 60% des patients Alzheimer vivent à leurs domiciles. Lorsque le malade Alzheimer peut être maintenu à domicile, certains aménagements sont indispensables. Sécuriser l'environnement afin de limiter les risques d'accident, de chutes ou de fugues, adapter le logement en fonction des nouvelles capacités de la personne âgée deviennent des priorités.

Le malade Alzheimer perd avec le temps ses repères et la notion du danger, il faudra anticiper les situations dangereuses en maintenant une surveillance et en limitant toutes les situations à risque. Par exemple nous pouvons penser à des choses simples :

- Ne pas laisser l'accès à l'escalier, installer une barrière
- Supprimer les marches et les remplacer par des rampes d'accès
- Installer des barres d'appui (notamment au niveau des WC, dans la douche) et des mains courantes (nous pouvons les envisager dans les longs couloirs)
- Remplacement de la baignoire par une douche équipée de barre d'appui et d'une assise adéquate.
- mettre en lieu sûr les produits ménagers et toxiques
- ne pas laisser sans surveillance le patient dans la cuisine durant les cuissons ou dans la salle de bain (nous développerons plus loin les dispositifs existants pour sécuriser la salle de bain et WC)
- limiter la présence de tapis, tous les objets glissants pouvant provoquer la chute.

Il est important de noter que l'aménagement du logement reste à la charge de l'occupant, mais des aides locales ou nationales existent (qui sont parfois mal connues) : aide de l'Agence Nationale Pour l'Amélioration de l'Habitat, la Caisse

Nationale d'Assurance Vieillesse, les caisses de retraites, les bailleurs de logements sociaux (HLM, Nantes habitat...).

Nous allons d'un point de vue pratique développer, en fonction des pièces de vies, des éléments facilitant et sécurisant le quotidien.

B-1) La salle de bain et WC :

La salle de bain, est un lieu où le nombre d'accident (chutes...) est fréquent, le patient Alzheimer ne devra jamais être laissé seul dans cette pièce. Nous pouvons conseiller aux aidants d'éliminer les éléments glissants comme les tapis de bain non fixé et de privilégier les tapis de bain antidérapant. Il faudra privilégier une douche avec une assise sur laquelle le patient pourra prendre sa douche ou se reposer afin de limiter les efforts et la chute, un tapis de douche antidérapant est préconisé et des barres de maintien. Cette installation d'une douche plutôt qu'une baignoire est fréquemment prise en charge par les bailleurs sociaux.

D'autre part, la hauteur standard des WC en France, ne facilite pas l'assise, ils sont trop bas. C'est pour cela qu'un rehausse WC pourrait limiter les efforts et le risque de chute, certains sont même équipés de maintien latéraux. Le rehausse WC est un élément que le pharmacien peut facilement conseiller et installer chez ces patients en s'approvisionnant chez son grossiste répartiteur ou son sous-traitant de matériel médical. Il peut aussi proposer des chaise-toilettes qui peuvent s'installer dans n'importe quelle pièce mais qui présente une hygiène inférieure. Il me semble préférable de privilégier le rehausse WC.



Figure 22 : Douche adaptée et rehausse WC

Concernant le problème d'incontinence le pharmacien d'officine tient à sa disposition une large gamme de produit qu'il ne faut pas hésiter à conseiller pour améliorer le confort (toute la journée ou juste la nuit). Les alèses permettent de protéger le matelas, les fauteuils. Des protections individuels existent et sont maintenant assez discrètes dans le cas d'incontinence occasionnel, nous pouvons aussi penser aux étuis péniens (pris en charge par l'assurance maladie sur prescription médicale).

B-2) La cuisine :

Ces éléments ont été traités dans la partie concernant la prise en charge de la dénutrition du patient Alzheimer.

B-3) La chambre :

Le patient Alzheimer est un patient présentant une désorientation spatiale fréquente et perdant donc tous ces repères. Il est souvent au lit à des horaires non conventionnels (perte des repères temporaux). Il est important de suivre la même ligne directrice, c'est-à-dire limiter le risque de chute le plus possible et garantir son confort. Ainsi, il peut être proposé (en travaillant conjointement avec le médecin traitant) la mise en place d'un lit spécifique : un lit Alzheimer.

Le lit Alzheimer est spécialement conçu pour les patients désorientés, il a pour objectif de permettre au patient atteint de la maladie d'Alzheimer de dormir sans barrières (le patient Alzheimer dans un lit médicalisé habituel aura tendance à vouloir escalader les barrières et alors chuter). Ce lit possède une hauteur minimale de 19 cm (en position nuit) et une hauteur de 80 cm (permettant les soins à une hauteur habituelle pour le personnel soignant). Ce lit est pris en charge sur prescription médicale au LPPR.



Figure 23 : Lit Alzheimer Cinetis complet

Le sommier de lit Alzheimer pourra être complété d'un matelas spécifique. Le patient Alzheimer au stade avancé, restera fréquemment alité (le plus fréquemment en institution mais aussi parfois au domicile), c'est pour cela qu'il faudra préconiser un matelas anti-escarre. Auparavant il sera nécessaire d'évaluer en binôme ou en accord (lors d'un déplacement du pharmacien au chevet du malade) avec le médecin le risque d'escarre du patient à l'aide de l'échelle de Norton (ou Waterlow...) adaptée aux patients âgés, prenant en compte : la condition physique, l'état mental, l'activité, la mobilité et l'incontinence.

Condition Physique	Etat Mental	Activité	Mobilité	Incontinence	Points
Bonne	Alerte	Ambulant	Totale	Aucune	4
Moyenne	Apathique	Avec aide	Diminue	Parfois	3
Pauvre	Confus	Assis	Très limitée	Urinaire	2
Très mauvaise	Inconscient	Totalement alité	Immobile	Urinaire et fécale	1
Somme totale = Score inférieur à 14: patient à risque faible Score inférieur à 12: patient à risque moyen Score inférieur à 10: patient à très fort risque					

Tableau 9 : Echelle d'évaluation du risque d'escarre chez la personne âgée, échelle de Norton

En fonction du score attribué par l'échelle de Norton, trois classes de matelas existent en fonction des trois niveaux de risque :

- ✓ Classe 1 : matelas gaufrir augmentant les points d'appuies et donc diminuant les points de pressions. Les plots de mousse vont alors suivre les mouvements du corps et ainsi limiter l'effet de cisaillement pouvant être responsable des escarres.
- ✓ Classe 2 : il s'agit de matelas à mémoire de forme en mousse viscoélastique qui une fois comprimée par le corps revient lentement à sa position initiale.

Ceci permet un allègement des pressions et une répartition uniforme de celle-ci.

- ✓ Classe 3 : il s'agit d'un matelas à très haute élasticité permettant une prise en charge des patients à très haut risque d'escarre ou ayant été traité pour un escarre. Permet le relais de la prise en charge, faisant suite à l'utilisation d'un matelas à flux d'air pour le traitement de l'escarre (mis en place dans des services spécialisés).

A l'officine le pharmacien pourra fournir et installer ces lits médicalisés, majoritairement équipé de matelas de classe 1 et 2. Afin de compléter son conseil, il indiquera aux aidants et rappellera aux personnels soignants que l'effleurage à l'aide d'une huile de massage (attention l'effleurage ne correspond pas à un massage) permet une meilleure circulation sanguine et ainsi une prévention du risque d'escarre.

D'autre part, un autre équipement semble indispensable dans la prise en charge à domicile du patient Alzheimer : le siège coquille. Il peut être installé dans la chambre ou encore dans le séjour. Ces fauteuils préviennent le risque d'escarre par leur qualité d'assise, avec différentes mousse possible identique à celle des matelas (classe 1, 2, 3) et par leur adaptation morphologique (maintien sur les côtés, d'un appuie tête et de repose jambes). Ils sont équipés de roulettes (avec freins permettant leur déménagement d'une pièce à l'autre. Enfin ils sont livrés avec une tablette escamotable permettant au patient de vaguer à ses différentes activités (notamment à visée stimulante).



Figure 24 : Siège coquille

L'ensemble de ces éléments est une aide pour l'autonomie du patient Alzheimer et pour son maintien à domicile le plus longtemps possible. Le pharmacien d'officine possède toutes les connaissances et le matériel pour conseiller et améliorer le quotidien de ces patients. L'officinal pourra se perfectionner en obtenant un Diplôme Universitaire de Maintien à Domicile. Il lui est obligatoire de posséder ce diplôme pour délivrer des lits médicalisés et des fauteuils roulants, mais si il fait appel à un sous traitant assurant la livraison et la mise en place ce diplôme n'est pas nécessaire.

B-4) Système de surveillance :

Les systèmes de surveillances et d'aides sont préconisés si le patient est seul à son domicile (stade débutant de la maladie d'Alzheimer), si les aidants ne peuvent rester en permanence à ses côtés.

Un service de téléassistance est par exemple proposé par la ville de Nantes. Il s'agit d'un bracelet ou un pendentif sur lequel un bouton peut être déclenché et ainsi alerter une centrale d'appel disponible 24h sur 24h. La centrale d'appel rentre alors en contact avec le patient via un dispositif (téléphone qui rentre en communication sans que la personne ne décroche). La centrale mobilise si nécessaire les secours. Ce dispositif semble mal adapté au patient atteint de la maladie d'Alzheimer car leurs fonctions cognitives ne leur permettent plus de juger de la gravité d'une situation.

En revanche une innovation est apparue en 2011, il s'agit de la vidéovigilance. Seule l'entreprise EDAO propose un dispositif différent des dispositifs classiques de surveillance (téléassistance avec par exemple les médaillons d'urgence). Le domicile du patient est équipé de caméra dans toutes les pièces (sauf toilettes et salle de bain afin de respecter l'intimité). Ces caméras filment 24 heures sur 24 les mouvements du patient et détecteront grâce à un algorithme comportemental (changement de posture, chute) les situations à risque. Les ordinateurs afficheront alors l'image de la scène à la plateforme d'assistance de Link Care Services®, l'opérateur (psychologue) suivant la situation aura à déclencher les procédures de secours (appel d'un médecin, d'un aidant référant) ou si le patient retrouve une posture normale il aura juste à cliquer avec la souris pour libérer l'écran et ne plus observer ce patient. Il a été calculé que les patients ne sont observés qu'environ 1% du temps

total s'écoulant sur une journée. Ce service est maintenant proposé par des sociétés de maintien à domicile, des assurances, des mutuelles : Adhap services, Axa Assistance, April, Malakoff Médéric. Ces entreprises proposent une vigilance de 24 heures sur 24 pour 250 euros par mois et de 60 heures par mois pour 150 euros par mois, mais ces dépenses bénéficient de réduction fiscale. Le pharmacien d'officine peut proposer cette solution aux aidants qui ne s'inquiètent de ne pouvoir assurer une présence 24 heures sur 24 à leur proche. Il peut être envisagé d'assurer la surveillance du patient via cette vidéovigilance le soir quand l'auxiliaire de vie et l'aidant ne sont plus là. Ce système d'assistance semble le plus approprié aux patients Alzheimer et leurs permettent de rester à leurs domiciles le plus longtemps possible, et de soulager, rassurer les proches.

Le pharmacien d'officine est un acteur central dans le maintien à domicile du patient Alzheimer. Sa connaissance des modifications physiologiques chez les personnes âgées et des particularités du patient atteint de la maladie d'Alzheimer, lui permette de prodiguer des conseils spécifiques afin de maintenir l'autonomie du patient, de lui apporter du confort, prévenir certains risques (chute, dénutrition, escarre...), d'éviter tout syndrome de glissement dans cette maladie.

Conclusion :

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente cause de démence (70% des cas), ce qui représente plus de 850 000 patients en France dont la majorité des femmes et plus de 225 000 nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Cette pathologie est une priorité de santé publique.

Comme nous avons pu le voir dans cette première partie, la maladie d'Alzheimer est une pathologie complexe dont tous les mécanismes ne sont pas encore élucidés et de diagnostic difficile. Il a toutefois été montré que cette affection neurodégénérative se caractérise par deux types de lésions : les plaques séniles (dépôts de peptide β -amyloïde) et les dégénérescences neurofibrillaires (accumulation de filaments anormaux constitués de protéines Tau hyperphosphorylées). Dorénavant l'imagerie médicale (notamment l'IRM) permet d'effectuer un diagnostic différentiel avec d'autres démences, la biologie est aussi une grande avancée diagnostique. En effet, la découverte du dosage dans le LCR du peptide β -amyloïde et des protéines tau normales et phosphorylées est utilisée en cas de doute chez les jeunes patients. Le pharmacien d'officine n'interviendra pas dans ce diagnostic à proprement parlé mais il sera le professionnel de santé qui pourra détecter les signes d'alarmes : le patient vient de façon précoce (au bout d'une semaine) chercher son renouvellement d'ordonnance, le patient présente des troubles de la mémoire dans les discussions que nous pouvons avoir avec lui, sa famille le trouve « changé ».

Malheureusement, les traitements que nous avons à disposition ne sont pas curatifs, ils vont permettre de ralentir la progression des symptômes et la perte d'autonomie. Le traitement médicamenteux ne représente qu'une partie de la prise en charge du patient, ce traitement s'accompagnera du travail du kinésithérapeute, du psychologue, des animateurs spécialisés, des médecins, infirmières, aides à domicile et autres professionnels non professionnels de santé. Deux classes de médicament existent : la première et plus ancienne est celle des inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, galantamine, rivastigmine), la seconde est uniquement illustrée par un antagoniste aux récepteurs NMDA (la mémantine) utilisé dans les formes plus avancées. Comme nous l'avons vu, le pharmacien mettra à disposition ses connaissances pharmacologiques et pharmacocinétiques (de la personne âgée)

afin d'adapter le traitement et d'être vigilant aux effets secondaires et interactions médicamenteuses. Il jouera un rôle d'éducation thérapeutique afin de faciliter l'observance du patient et des aidants, mais aussi de conseil (pilulier, broyeur de comprimés...) comme le soumet la loi HPST. Les troubles de la mémoire et des fonctions cognitives (langage, praxie et gnosie) peuvent s'accompagner d'une dénutrition chez ces patients, accélérant la progression de la maladie et, favorisant l'apparition, la décompensation d'autres pathologies. C'est pour cela qu'il faudra dépister tout état de dénutrition chez ces patients, et remédier à cet état à l'aide de l'enrichissement alimentaire et de la nutrition clinique orale.

D'autre part, les professionnels de santé dans leur ensemble ne devront pas prendre en charge seulement le patient mais le binôme patient-aidant. La disponibilité du pharmacien d'officine permettra de déceler les besoins, les difficultés de l'aidant et de lui apporter son aide. Il est indispensable de proposer aux aidants de recourir aux associations, aux structures d'hébergement de patient en journée, aux aides à domicile.... Toute officine se doit au minimum de connaître les coordonnées de l'antenne locale France Alzheimer afin de la communiquer aux aidants.

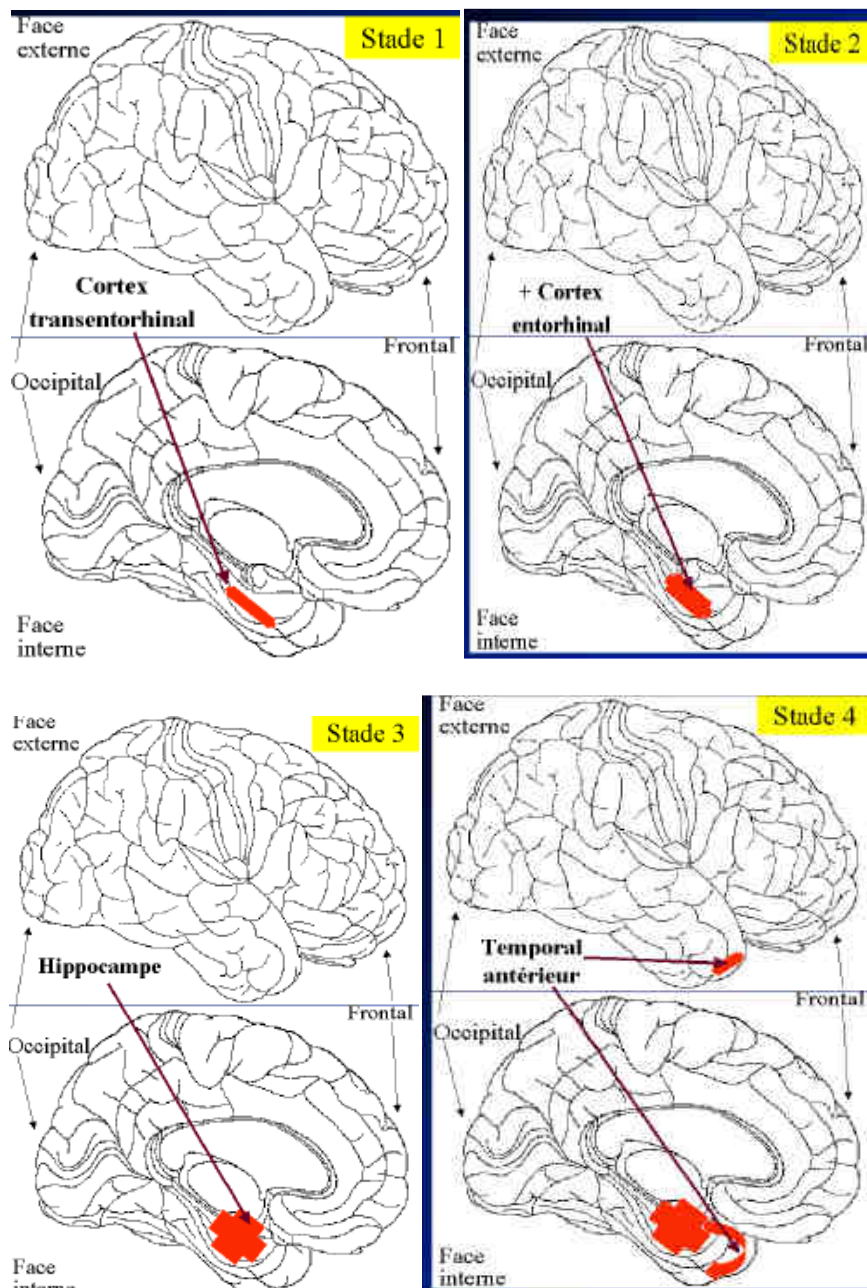
Enfin, le patient atteint de la maladie d'Alzheimer souhaite comme la plupart des patients rester le plus longtemps possible à son domicile, mais ces patients présentent une perte d'autonomie rapide rendant la vie quotidienne difficile. L'officinal est l'acteur central du maintien à domicile, il peut proposer aux familles des aménagements et l'acquisition de mobilier (lit, siège...), d'ustensile (couvert, assiette, verre...) pouvant faciliter le quotidien et ainsi prolonger l'autonomie du patient.

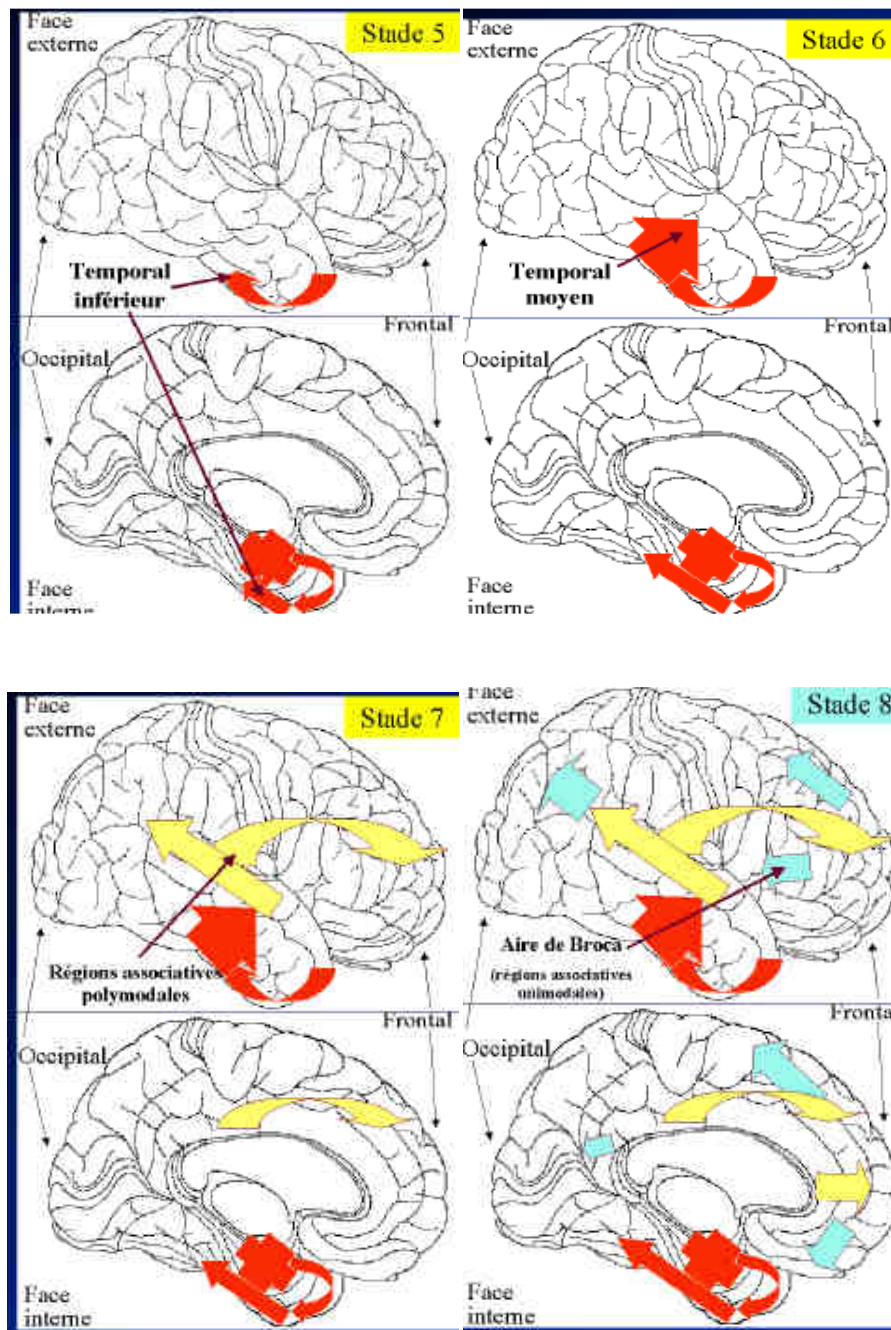
J'espère avoir réussi à montrer ici l'importance du pharmacien d'officine dans la prise en charge des patients Alzheimer. Allant du conseil associé à une ordonnance, à la nutrition des patients, au matériel médical et, aux conseils des aidants, l'officinal est le seul professionnel de santé disponible 6 jours sur 7 sans rendez vous pour répondre à toutes les demandes.

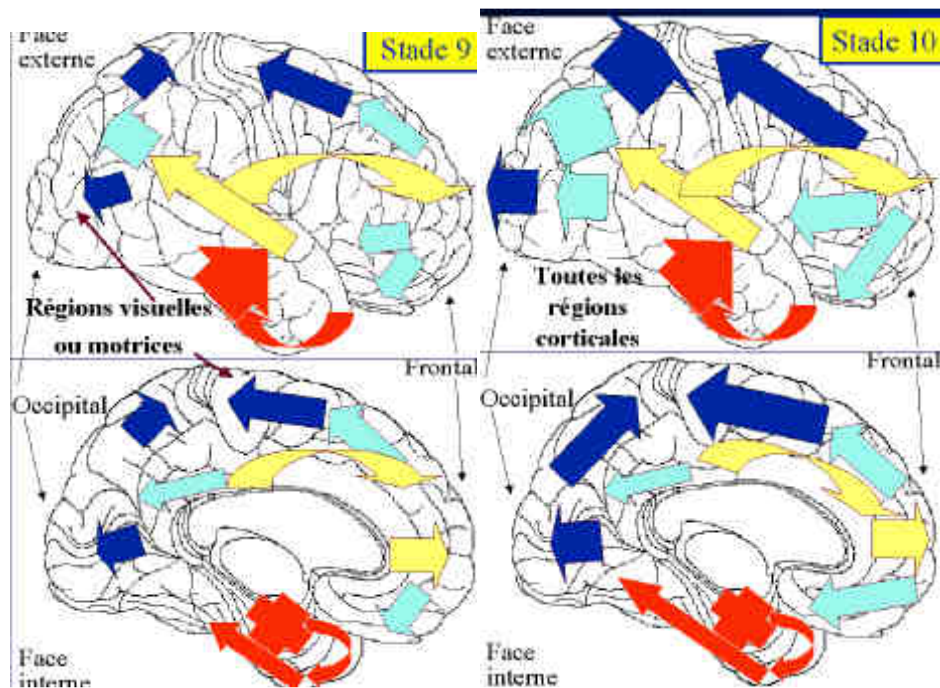
Annexes :

Annexe 1 : Les 10 stades de la dégénérescence fibrillaire

Physiopathologie de la Maladie d'Alzheimer Dr J-P DAVID Service de gériatrie clinique, Hôpital
E. Roux, 94456 LIMEIL BREVANNES Microsoft PowerPoint - Alzphysiopat HEGP.ppt







Annexe 2 : DSM-IV-TR critères de diagnostic de la démence de type Alzheimer

A. Apparition de déficits cognitifs multiples, comme en témoignent à la fois :

1. une altération de la mémoire (altération de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations apprises antérieurement) ;
2. une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a. aphasie (perturbation du langage)
 - b. apraxie (altération de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c. agnosie (impossibilité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d. perturbation des fonctions exécutives (faire des projets, organiser, ordonner dans le temps, avoir une pensée abstraite).

B. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 sont tous les deux à l'origine d'une altération significative du fonctionnement social ou professionnel et représentent un déclin significatif par rapport au niveau de fonctionnement antérieur.

C. L'évolution est caractérisée par un début progressif et un déclin cognitif continu.

D. Les déficits cognitifs des critères A1 et A2 ne sont pas dus :

1. à d'autres affections du système nerveux central qui peuvent entraîner des déficits progressifs de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hémionome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;
2. à des affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou en folates, pellagre, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH) ;
3. à des affections induites par une substance.

E. Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un syndrome confusionnel.

F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un trouble de l'Axe I (par exemple : trouble dépressif majeur, schizophrénie).

Codification fondée sur la présence ou l'absence d'une perturbation cliniquement significative du comportement :

Sans perturbation du comportement : si les troubles cognitifs ne s'accompagnent d'aucune perturbation cliniquement significative du comportement.

Avec perturbation du comportement : si les troubles cognitifs s'accompagnent d'une perturbation cliniquement significative (par exemple : errance, agitation) du comportement.

Préciser le sous-type :

À début précoce : si le début se situe à 65 ans ou avant.

À début tardif : si le début se situe après 65 ans.

Annexe 3 : MMSE (version consensuelle du GRECO)

Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.
Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.
Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? _____

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

☐
☐
☐
☐
☐

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons :

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?**
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

☐
☐
☐
☐
☐

Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots : je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

ou

- Citron
- Clé
- Ballon

ou

- Fauteuil
- Tulipe
- Canari

☐
☐
☐

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

- 14
- 15
- 16
- 17
- 18

- 93
- 86
- 79
- 72
- 65

☐
☐
☐
☐
☐

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?**

Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

ou

- Citron
- Clé
- Ballon

ou

- Fauteuil
- Tulipe
- Canari

☐
☐
☐

Langage

/ 8

Montrer un crayon.

22. Quel est le nom de cet objet ?*

Montrer votre montre.

23. Quel est le nom de cet objet ?**

24. Écoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI NI DE ET »***

☐
☐
☐

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite,

26. Pliez-la en deux,

27. Et jetez-la par terre. »****

☐
☐
☐

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

☐

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

☐

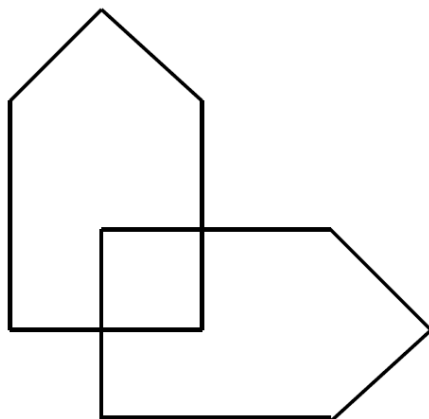
Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

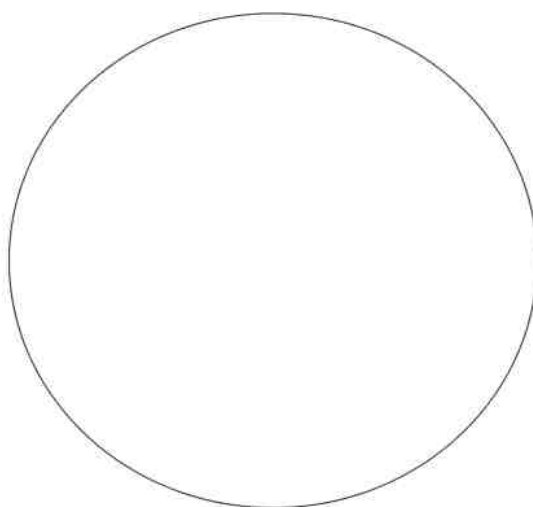
☐

« FERMEZ LES YEUX »



Annexe 4 : Test de l'horloge :

«Ceci étant le centre du cadran, dessinez-moi les aiguilles de sorte à lire 11h10 ».



Annexe 5: IADL Instrumental Activities Of Daily Living

Echelle d'Activités Instrumentales de la Vie Courante (IADL) ¹			
Identification du Patient : 	Date :		
Capacité à		<i>Cocher puis relier les points pour visualiser l'évolution :</i>	
A – ... Utiliser le téléphone			
1 – De sa propre initiative, cherche et compose les numéros	☐	☐	☐
2 – Compose un petit nombre de numéros bien connus	☐	☐	☐
3 – Répond au téléphone mais n'appelle pas	☐	☐	☐
4 – Incapable d'utiliser le téléphone	☐	☐	☐
B – ... Faire les courses			
1 – Fait les courses de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Fait seulement les petits achats tout seul	☐	☐	☐
3 – A besoin d'être accompagné quelque soit la course	☐	☐	☐
4 – Totalement incapable de faire les courses	☐	☐	☐
C – ... Préparer les repas			
1 – Prévoit, prépare et sert les repas de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Prépare les repas si on lui fournit les ingrédients	☐	☐	☐
3 – Est capable de réchauffer les petits plats préparés	☐	☐	☐
4 – A besoin qu'on lui prépare et qu'on lui serve ses repas	☐	☐	☐
D – ... Entretenir le domicile			
1 – Entretiens seul la maison avec une aide occasionnelle pour les gros travaux	☐	☐	☐
2 – Ne fait que les travaux d'entretien quotidiens	☐	☐	☐
3 – Fais les petits travaux sans parvenir à garder un niveau de propreté suffisant	☐	☐	☐
4 – A besoin d'aide pour toutes les tâches d'entretien du domicile	☐	☐	☐
5 – Ne participe pas du tout à l'entretien du domicile	☐	☐	☐
E – ... Faire la lessive			
1 – Fait toute sa lessive perso. ou la porte lui-même au pressing	☐	☐	☐
2 – Lave les petites affaires	☐	☐	☐
3 – Toute la lessive doit être faite par d'autres	☐	☐	☐
F – ... Utiliser les moyens de transport			
1 – Peut voyager seul et de façon indépendante	☐	☐	☐
2 – Peut se déplacer seul en taxi ou par autobus	☐	☐	☐
3 – Peut prendre les transports en commun s'il est accompagné	☐	☐	☐
4 – Transport limité au taxi ou à la voiture avec accompagnement	☐	☐	☐
5 – Ne se déplace pas du tout	☐	☐	☐
G – ... Prendre les médicaments			
1 – S'occupe lui-même de la prise (dosage et horaire)	☐	☐	☐
2 – Peut les prendre par lui-même s'ils sont préparés à l'avance	☐	☐	☐
3 – Incapable de les prendre de lui-même	☐	☐	☐
H – ... Gérer son budget			
1 – Totalement autonome (fait des chèques, paye ses factures, ...)	☐	☐	☐
2 – Se débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais a besoin d'aide pour gérer à long terme	☐	☐	☐
3 – Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour	☐	☐	☐
Identification de l'IDE (Paraphe) :			

¹ Instrumental Activities of Daily Living

Annexe 6 : Classification insuffisance rénale chronique

Classification proposée de maladie rénale chronique et de sévérité d'insuffisance rénale		
Stades	Définitions	DFG (ml/min/1,73m ²)
1	Maladie rénale chronique* avec DFG ≥ 60	≥ 60
2	Insuffisance rénale modérée	30-59
3	Insuffisance rénale sévère	15-29
4	Insuffisance rénale terminale	< 15 ou † traitement de suppléance (dialyse ou transplantation)
*anomalies rénales biologiques et/ou histologiques et/ou morphologiques		
† Les recommandations de l'ANAES de 1996 : « indications de l'épuration extrarénale dans l'insuffisance rénale chronique » sont ici rappelées : « le traitement par dialyse doit être débuté lorsque apparaissent les premières manifestations cliniques du syndrome d'insuffisance rénale chronique terminale, soit, habituellement lorsque la clairance de la créatinine devient inférieure à 10 ml/min. Dans tous les cas où la clairance de la créatinine atteint 5 ml/min, le traitement doit être débuté ».		

Annexe 7 : Communiqué de presse HAS 20 mai 2011



20 mai 2011 | Communiqué de Presse

Renforcer la transparence et la gestion des conflits d'intérêts

Dans un contexte d'exigence accrue en matière d'indépendance et de transparence des institutions et afin de restaurer la confiance avec les usagers du système de soins, la Haute Autorité de Santé annonce des mesures fortes pour faire la totale transparence sur ses travaux passés et poursuivre sa politique d'amélioration de gestion des conflits d'intérêts.

L'affaire Mediator a marqué un tournant dans le paysage sanitaire français et impose à tous de renforcer les efforts de transparence et de gestion des conflits d'intérêts. La Haute Autorité de Santé souhaite marquer son engagement dans ce sens auprès des Français et prend aujourd'hui des mesures fortes pour lever le doute sur la solidité scientifique et l'indépendance de ses travaux.

Une transparence totale sur les liens d'intérêts

Prenant acte de la récente décision du Conseil d'Etat, la Haute Autorité de Santé a retiré la recommandation sur le diabète de type 2 sur un motif de forme, à savoir la non-exhaustivité des déclarations publiques d'intérêts des experts du groupe de travail. Dans le prolongement de cette décision, la HAS retire la recommandation Alzheimer mise en cause dans une procédure similaire auprès du Conseil d'Etat. La HAS mettra en chantier de nouvelles recommandations sur le sujet après l'été, une fois qu'elle disposera de la réévaluation des médicaments anti-Alzheimer par la Commission de la Transparence prévue en juillet.

De la même manière, la HAS lance l'analyse de toutes les recommandations élaborées entre 2005 et 2010 pour vérifier qu'elles sont conformes aux règles en matière de déclarations publiques d'intérêt. Cette mission est confiée au groupe Déontologie et Indépendance de l'expertise de la HAS présidée par Christian Vigouroux, conseiller d'Etat. La HAS suivra les conclusions de cette mission et s'engage à retirer immédiatement les recommandations qui seraient concernées et à réinscrire les thèmes à son programme de travail.

Un durcissement des règles pour mieux gérer les conflits

En 2010, un nouveau guide de gestion des conflits d'intérêts piloté par le Groupe Déontologie marquait un durcissement des procédures de gestion des conflits avec des mesures telles que la publication exhaustive des déclarations publiques d'intérêt au début des travaux et le strict encadrement des experts ayant des conflits majeurs. Dans cette dynamique, la HAS annonce qu'un audit externe de ses procédures de gestion des conflits d'intérêts sera réalisé en 2012. Les conclusions de cet audit seront suivies d'effets et des pistes d'amélioration seront proposées.

Les débats de la Commission de la Transparence bientôt en ligne

Pour plus de transparence, la HAS s'engage à retransmettre les débats de la Commission de la Transparence sur son site Internet avec comme premier rendez-vous la réévaluation de la classe des médicaments anti-Alzheimer en juillet.

Enfin, la HAS a pris connaissance du rapport de l'IGAS sur l'indépendance de l'expertise. Elle participe aux travaux des Assises du Médicament et attend les conclusions des missions parlementaires en cours.

Service de presse HAS

Florence Gaudin - Chef de service

Claire Syndique - Attachée de presse

Audrey Salfati - Attachée de presse

Tél : 01 55 93 73 18 / 73 17

contact.presse@has-sante.fr

Annexe 8 :



Mini Nutritional Assessment MNA®

Nom:		Prénom:		
Sexe:	Age:	Poids, kg:	Taille, cm:	Date:

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage

A Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?
0 = sévère baisse de l'alimentation
1 = légère baisse de l'alimentation
2 = pas de baisse de l'alimentation ☐

B Perte récente de poids (<3 mois)
0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids ☐

C Mobilité
0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile ☐

D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?
0 = oui 2 = non ☐

E Problèmes neuropsychologiques
0 = démence ou dépression sévère
1 = démence modérée
2 = pas de problème psychologique ☐

F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23 ☐

Score de dépistage (sous-total max. 14 points) ☐☐☐

12-14 points: état nutritionnel normal
8-11 points: risque de malnutrition
0-7 points: malnutrition avérée

Pour une évaluation approfondie, passez aux questions G-R

Evaluation globale

G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?
1 = oui 0 = non ☐

H Prend plus de 3 médicaments par jour?
0 = oui 1 = non ☐

I Escarres ou plaies cutanées?
0 = oui 1 = non ☐

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?
0 = 1 repas
1 = 2 repas
2 = 3 repas ☐

K Consomme-t-il?
• Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui ☐ non ☐
• Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses? oui ☐ non ☐
• Chaque jour de la viande Du poisson ou de volaille? oui ☐ non ☐
0.0 = si 0 ou 1 oui
0.5 = si 2 oui
1.0 = si 3 oui ☐☐

L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?
0 = non 1 = oui ☐

M Combien de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait...)
0.0 = moins de 3 verres
0.5 = de 3 à 5 verres
1.0 = plus de 5 verres ☐☐

N Manière de se nourrir
0 = nécessite une assistance
1 = se nourrit seul avec difficulté
2 = se nourrit seul sans difficulté ☐

O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)
0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition ☐

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?
0.0 = moins bonne
0.5 = ne sait pas
1.0 = aussi bonne
2.0 = meilleure ☐☐

Q Circonférence brachiale (CB en cm)
0.0 = CB < 21
0.5 = CB ≤ 21 ≤ 22
1.0 = CB > 22 ☐☐

R Circonférence du mollet (CM en cm)
0 = CM < 31
1 = CM ≥ 31 ☐

Evaluation globale (max. 16 points) ☐☐☐☐

Score de dépistage ☐☐☐☐

Score total (max. 30 points) ☐☐☐☐☐☐

Appréciation de l'état nutritionnel

de 24 à 30 points ☐ état nutritionnel normal
de 17 à 23.5 points ☐ risque de malnutrition
moins de 17 points ☐ mauvais état nutritionnel

Ref: Vellas B, Villars H, Abellan G, et al. Overview of the MNA® - Its History and Challenges. J Nutr Health Aging 2006; 10: 455-465.
Rubenstein L.Z., Herber J.C., Salvo A., Guipuz Y., Vellas B. Screening for Undernutrition in Geriatric Practice: Developing the Short-Form Mini Nutritional Assessment (MNA-SF). J. Gerontol 2001;56A: M366-377.
Guipuz Y. The Mini-Nutritional Assessment (MNA®) Review of the Literature - What does it tell us? J Nutr Health Aging 2006; 10: 455-467.
© Nestlé, 1994, Renouveau 2006. NE7200 12000 10M
Pour plus d'information: www.mna-nutrition.com

Annexe 9 : NCO



Delical

DENUTRITION / PERTE DE POIDS INVOLONTAIRE REFUS DE S'ALIMENTER

BOISSONS LACTÉES



Boisson HP HC Lactée

VANILLE :	487.723.7	☐
CHOCOLAT :	487.721.4	☐
CAFÉ :	487.720.8	☐
FRUITS ROUGES :	487.722.0	☐
PÊCHE-ABRICOT :	955.956.5	☐
NATURE :	456.235.0	☐

> 300 kcal - 20g de protéines



Boisson HP HC Sans lactose

VANILLE :	950.963.3	☐
CHOCOLAT :	950.960.4	☐
CAFÉ :	950.959.6	☐
PÊCHE-PASSION :	950.962.7	☐

> 300 kcal - 20g de protéines



Boisson EFFIMAX Fibres

Sans lactose - 5g de fibres

CÉRÉALES :	955.955.9	☐
------------	-----------	--------------------------

> 410 kcal - 20g de protéines

BISCUITS AUX FRUITS



Nutra'Cake

PRUNEAU :	953.800.8	☐
FRAMBOISE :	953.798.3	☐

> 381 kcal - 15,6g de protéines/100g

DESSERTS



Crème dessert HP HC La Floridine

VANILLE :	970.267.2	☐
CHOCOLAT :	970.264.3	☐
CAFÉ :	970.263.7	☐
PRALINÉ :	970.266.6	☐
ABRICOT :	970.262.0	☐

> 300kcal - 18g de protéines



Crème dessert HP HC Sans lactose

VANILLE :	953.810.3	☐
CARAMEL :	953.808.9	☐
ABRICOT :	953.806.6	☐
CHOCOLAT :	953.809.5	☐
CAFÉ :	953.807.2	☐

> 300 kcal - 20g de protéines



Compotes Nutra'Pote

A base de purée de pomme

POMME VANILLE :	953.797.7	☐
POMME FRAISE :	953.803.7	☐
POMME BANANE :	953.802.0	☐
POMME ABRICOT :	953.801.4	☐

> 250 kcal - 9g de protéines

PLATS SALÉS



Potage HP HC

A base de légumes

CAROTTES TOMATES BASILIC :	964.055.7	☐
LÉGUMES VARIÉS :	964.053.4	☐
POIREAUX POMME DE TERRE :	964.054.0	☐

> 300kcal - 14g de protéines



Nutra'Mix HP HC

Plat complet à texture adaptée

SAUMON EPINARD, pauvre en sodium :	972.333.2	☐
ŒUF BOURGUIGNON :	972.326.6	☐
CANARD LENTILLES :	972.327.2	☐
DINDE RATATOUILLE :	972.329.5	☐
PÂTES BOLOGNAISE :	972.334.9	☐
POULE AU POT :	972.338.4	☐
PORC PRINTANIÈRE :	972.337.8	☐
JAMBON CAROTTES :	972.332.6	☐
POULET AU BLANC :	972.339.0	☐
FARFONDLE LÉGUMES :	972.330.3	☐
DINDE TOMATE :	972.328.9	☐
POISSON PROVENÇALE :	972.335.5	☐
PORC BROCOLIS :	972.336.1	☐

> 500kcal - 28g de protéines



Nutra'Mix HP

Plat complet à texture adaptée

ŒUF CAROTTES :	953.073.9	☐
DINDE CAROTTES :	952.807.9	☐
DINDE COQUILLETES, sans résidus :	953.072.7	☐
DUO 2 VIANDES RIZ, sans résidus :	953.068.5	☐
POISSON COURGETTES :	953.067.9	☐
LIEU TOMATE :	952.802.7	☐
VOLAILLE CELERI :	952.803.3	☐
JAMBON 2 PUREES :	953.071.6	☐
PORC LÉGUMES :	953.069.1	☐
ŒUF CAROTTES, pauvre en sodium :	953.074.5	☐
PORC LÉGUMES, pauvre en sodium :	953.075.1	☐
DINDE CAROTTES, pauvre en sodium :	953.889.9	☐

> 340 kcal - 21g de protéines

BOISSONS FRUITÉES



Boisson Fruitée

Sans lactose, sans résidu

A base de jus de fruits

ORANGE-OR SANGUINE :	428.401.7	☐
RAISIN :	428.402.3	☐
FRUITS DU VERGER :	428.404.6	☐
MANGUE-ABRICOT :	471.847.3	☐

> 250 kcal - 8,4g de protéines

RESTRICTION EN SUCRES



Boisson édulcorée HP

Sans sucres, sans lactose, avec fibres

LACTÉE VANILLE :	487.727.2	☐
LACTÉE NOISETTE :	487.726.6	☐

> 234 kcal - 15g de protéines



NOUVEAU

FRUITÉE THE PÊCHE : 927.784.4 | ☐ |

> 250 kcal - 12g de protéines

HYDRATATION



Gelodiet Eau gélifiée

1 pot = 90 à 100ml d'eau

FRAISE :	753.783.2	☐
CITRON :	753.785.5	☐
GRENADINE :	753.784.9	☐
POMME VERTE :	760.800.6	☐
CAFÉ :	489.818.5	☐
RAISIN :	794.496.8	☐
FRUITS DU VERGER :	794.495.1	☐
EDULCORE ORANGE :	753.786.1	☐
EDULCORE MENTHE :	753.787.8	☐
EDULCORE COLA :	439.500.1	☐
EDULCORE THE PÊCHE :	439.499.3	☐

COLLATION



Céréales Instant

Céréales pour petit déjeuner - 2 arômes

MIEL-VANILLE :	455.472.9	☐
BISCUITEE :	455.471.2	☐

> 280 kcal - 14g de protéines

INSUFFISANCE RENALE / DIALYSE



Réal Instant

Poudre - Arôme neutre

BOÎTE 360G :	442.746.8	☐
--------------	-----------	--------------------------

> 266 kcal - 20g de protéines

Gelodiet Poudre Épaississante



Gelodiet Poudre Épaississante

Épaissit à chaud et à froid

Goût neutre

BOÎTE 225G :	458.724.9	☐
ETUI DE 70 SACHETS :	460.694.6	☐

Cake

au jambon et aux pruneaux

Ingédients :

POUR 1 À 2 PORTIONS :

- une 1/2 bouteille de la boisson lactée HP-HC Nature Delical



- 1 œuf
- 50 g de farine
- un demi-sachet de levure
- 5 cl d'huile de tournesol
- 30 g de gruyère râpé
- 70 g de jambon émincé
- 25 g de pruneaux d'Agen
- une pincée de sel et 2 pincées de poivre

Préparation :

Préchauffer votre four à 180 °C (thermostat 6).

Fouetter les œufs, la farine, la levure, le sel et le poivre dans un grand saladier.

Ajouter à la composition obtenue, l'huile et la boisson lactée HP-HC Nature Delical.

Ajouter ensuite le gruyère râpé et mélanger.

Couper les pruneaux en morceaux, mélanger avec les lardons et verser le tout dans un moule non graissé.

Faire cuire au four pendant 45 minutes.

Valeurs Nutritionnelles* :

Énergie :	784 kcal	Glucides :	34 g
Protéines :	63 g	Lipides :	44 g

Sauce

béchamel

Ingédients :

POUR 1 À 2 PORTIONS :

- 25 g de beurre salé
- 2 cuillères à soupe de farine
- 1 bouteille de la boisson lactée HP-HC Nature Delical
- un demi-verre de lait (selon la consistance et la quantité désirée)
- muscade

Version Béchamel enrichi ++
+ 1 cuillère à soupe d'huile d'olive + 1 œuf entier

Préparation :

Faire fondre le beurre dans la casserole sur feu doux. Quand le beurre est fondu, verser la farine en une seule fois et mélanger vigoureusement (il ne doit pas y avoir de grumeaux, au besoin fouetter avec un fouet de cuisine).

Dès que ce mélange blondit, verser la bouteille boisson lactée HP-HC Nature Delical et le lait, remuer jusqu'à ébullition et baisser le feu.

Pour la version enrichie, ajouter ensuite l'huile d'olive et l'œuf.

Saler, poivrer.

À petit feu, laisser mijoter 5 minutes en remuant souvent.

Vous pouvez y ajouter de la muscade à votre convenance.

Valeurs Nutritionnelles* :

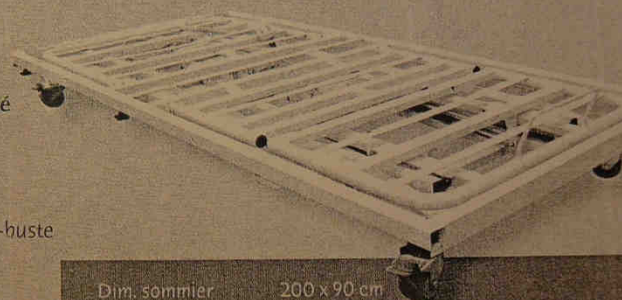
Énergie :	611 kcal	Glucides :	47 g
Protéines :	27 g	Lipides :	35 g
Version ++ :			
Énergie :	826 kcal	Glucides :	47,5 g
Protéines :	33 g	Lipides :	58 g

Annexe 10 : Lit Alzheimer, Cinetis complet

Lit Alzheimer - 2 fonctions Cinetis complet

Un lit spécialement adapté pour patient "Alzheimer" ou agité

- Dosserts panneaux MDF
- Sommier métal
- 1 paire de barrières pliantes intégrées Epoxy
- Télécommande 2 fonctions : hauteur variable électrique, relève-huste
- Relève-jambes manuel, 20°
- 4 roues à frein
- Conforme aux normes NF EN 1970/A1 et NF EN 60601 1-2-38
- Capacité de levage : 170 kg
- 1 potence d'angle Epoxy
- Garantie : électrique et mécanique 5 ans, télécommande 1 an



Dim. sommier 200 x 90 cm
Hauteur réglable 19 à 80 cm

■ Réf. 1239



Qualité, sécurité et confort pour la médicalisation à domicile

Bibliographie :

Karyne Duquenoy Spsychala, Comprendre et accompagner les malades âgées atteints d'Alzheimer, Ramonville Saint Agne, Erès, 2002

Touchon J, Portet F, La maladie d'Alzheimer, Paris, Masson, 2002

Schenckery Juliette, Lefort Laurent, La maladie d'Alzheimer, Rueil-Malmason, Le moniteur des pharmacies, Cahier II N°2526, 6 mars 2004

AFSSAPS, Sécurité d'emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence, 09 mars 2004

Ferchichi . S, Antoine . V, Le bon usage des médicaments chez la personne âgée, France, Elsevier SAS, Revue de médecine Interne, 23 avril 2004

Marc Dhenain, Stephane Lehericy, Charles Duyckaerts, *Le diagnostic : de la neuropathologie à l'imagerie cérébrale*, MEDECINE/SCIENCES 2002 ; 18 : 697-708
Caulin C, Vittecoq.D, Mise au point : Prévenir la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé, Saint Denis, Afssaps, Juin 2005

Kusnik-Joinville O, Tuppin Ph, Lamy C, Weill A, Ricordeau Ph, Allemand H, La maladie d'Alzheimer et autres démences diagnostiquées chez les 60 ans et plus : caractéristiques de la population et recours aux soins des assurés du régime général en 2007, Paris, Pratiques et Organisation des Soins volume 40 n°2, 2007

La République Française, Plan Alzheimer et maladies apparentées 2008-2012, 1er février 2008

Pr Pasquier Florence, Dr Thomas-Antérion Catherine, Dr Laurence Michel, Dr Mlika-Cabanne Najoua, *Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées*, Mars 2008, HAS

Marie-Paule Boncœur-Martel, Jacques Monteil, Antoine Maubon, Imagerie de la maladie d'Alzheimer : IRM et imagerie fonctionnelle, hôpital universitaire Dupuytren, 87042 Limoges, France, 2008

Little J.T, Walsh S., Alsen P.S, An update on huperzine A as a treatment for Alzheimer's disease, *Expert Opin Investigating Drugs*, BE;17 (2), p.209-215, 2008

Dastmalchi K, Ollilainen V, Lackman P, Boije af Gennäs G, Dorman HJ, Järvinen PP, Yli-Kauhaluoma J, Hiltunen R, Acetylcholinesterase inhibitory guided fractionation of *Melissa officinalis* L. *Bioorg Med Chem*. 2009 Jan 15;17(2):867-71. Epub, Novembre, 2008

Prise en charge diététique de la maladie d'Alzheimer en accueil familial, Kahled, Décembre 2008

Docteur Catherine German, *Vidal recos*, Issy les moulineaux, 3ème édition Vidal, 2009

Troubles de la déglutition chez la personne âgée et maladie d'Alzheimer, Brochure laboratoire Pfizer et Elsel, p5, 2009

Les denrées alimentaires à l'officine – Aspects réglementaires et cliniques, Dr Guillaume Andre, Université de Nantes, 2009

Andrejak.M, *Iatrogénie médicamenteuse et personne âgées*, France, PowerPoint, 18 février 2009

Docteur Catherine German, *Vidal recos®*, Issy les moulineaux, 3ème édition Vidal, pages 69, 2009

HAS, Bon usage des médicaments : Les médicaments de la maladie d'Alzheimer à visée symptomatique en pratique quotidienne, Janvier 2009

Vanderheyden J-E, Kennes B, La prise en charge des démences : Approche transdisciplinaire du patient et de sa famille, Paris, De Boeck, septembre 2009

Dr David J-P, Lésions cérébrales de la maladie d'Alzheimer Physiopathologie de la Maladie d 'Alzheimer, Service de gériatrie clinique, Hôpital E. Roux, 94456 LIMEIL BREVANNES Microsoft PowerPoint - Alzphysiopat HEGP.ppt, 2010

Wallemacq . P, Adaptation posologie chez la personne âgée, CHU Grenoble, 20 janvier 2010

Wang, Yulin, Jing Liu, Zhongmin Zhang, Pengxiang Bi, Zhiguo Qi, Chaodong Zhang, Anti-neuroinflammation effect of ginsenoside Rb1 in a rat model of Alzheimer disease, Chine, Neuroscience Letters, 29 septembre 2010

Lit Alzheimer Cinetis complet,page 17, Handipharm, Catalogue 2011, 2010

Heneka MT, O'Banion MK, Terwel D, Kummer MP, Neuroinflammatory processes in Alzheimer's disease, Germany, Department of Neurology, Clinical Neurosciences, University of Bonn, Sigmund-Freud-Str. 25, 53127 Bonn, J Neural Transm. 2010 Aug;117(8):919-47, Juillet 2010.

Cours 5ème année pharmacie de diététique officinale, Olivier, Université de Nantes, 2011

Alistair Burns, Elaine Perry, Clive Holmes, Paul Francis, Julie Morris, Melanie-Jayne R. Howes, Paul Chazot, George Lees, Clive Ballard ,A Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial of Melissa officinalis Oil and Donepezil for the Treatment of Agitation in Alzheimer's Disease,UK, Dement Geriatr Cogn Disord 31:158-164 (DOI: 10.1159/000324438), 2011

Berrut Gilles, Annales de gériatrie, Montrouge,John Libbey, Eurotext, vol 3, n°spécial 1, Février 2011

Lasagna-Reeves CA, Castillo-Carranza DL, Jackson GR, Kayed R, Tau Oligomers as Potential Target for Immunotherapy for Alzheimer Disease and Tauopathies, University of Texas Medical Branch, PMID:21605039, 23 mai 2011

Santi, Pascale, Les malades d'Alzheimer sous un œil bienveillant, Le Monde, 22 septembre 2011, Paris

Hugnet, Guy, Sciences et avenir, N°776, Octobre 2011

Guide de soutien à domicile et des établissements, Nantes entourage, Clic de Nantes, 2011

Le moniteur des pharmacies, N°2912, 24 décembre 2011

Guide d'aide à l'orientation des malades et des familles, ARS Ile de France, 30 Janvier 2012, Paris

Sitographie

http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1056764/renforcer-la-transparence-et-la-gestion-des-conflits-dinterets?portal=c_63456 , Mai 2011

<http://www.nantes.fr/site/nantesfr/la-tele-assistance> , Mars 2012

<http://www.edao.com/>, Mars 2012

<http://www.pharmareva.com/catalogue>, Décembre 2011

http://www.mna-elderly.com/forms/MNA_french.pdf, Janvier 2012

<http://www.dhn.fr/denutrition.php?n=5#5>, Janvier 2012

<http://www.pilbox-shop.fr/pilulier-pilbox-fabricant-de-piluliers-.fr,3,1.cfm>, Septembre 2011

<http://www.theriaque.org/InfoMedicaments/home.cfm?>, Mars 2011

<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php#result>, Mars 2011

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/irc_chez_ladulte_2002_-synth_350se.pdf, Avril 2011

http://www.ulpmmed.ustrasbg.fr/medecine/cours_en_ligne/e_cours/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_13_Medicaments_chez_la_personne_agee_septembre_2005.pdf, Mai 2011

Nom – Prénoms : RONDEAU – Maxime, Roger, Patrick

Titre de la thèse : Rôle du pharmacien d'officine dans le traitement et maintien à domicile du patient Alzheimer

Résumé de la thèse :

La maladie d'Alzheimer est depuis 2008 une priorité de santé publique (plan Alzheimer 2008-2012). Cette maladie est caractérisée par une détérioration progressive et irréversible des fonctions cognitives, ce qui représente 4,4% de la population européenne, soit 850 000 personnes touchées en France. Il est intéressant de montrer la place centrale du pharmacien d'officine dans la prise en charge de ces patients.

Le pharmacien d'officine pourra prodiguer un conseil associé aux ordonnances, être vigilant à l'état nutritionnel du patient et proposer des mesures correctives (enrichissement alimentaire, nutrition clinique orale). Enfin, l'officinal peut aussi accompagner le patient dans son désir d'autonomie en lui proposant d'aménager son habitation et en lui conseillant du matériel médical. Quels en sont les éléments concrets ?

La prise en charge du patient ne se résume pas seulement au patient mais au binôme patient – aidant.

MOTS CLÉS

- | | |
|----------------------------|-----------------------|
| - MALADIE D'ALZHEIMER | - TRAITEMENTS |
| - CONSEILS OFFICINAUX | - DENUTRITION |
| - NUTRITION CLINIQUE ORALE | - MAINTIEN A DOMICILE |
-

JURY

PRÉSIDENT : M. Alain PINEAU, Professeur de toxicologie, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Nantes

ASSEESSEURS : M. Marcel JUGE, Maître de conférences de pharmacocinétique et pharmacologie, Faculté de Pharmacie de Nantes

Mme. Marie-Cécile CELLERIER, Docteur en Pharmacie, Nantes

M. François GAMBART, Docteur en Pharmacie, Nantes
