

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N° 108 / 11

MALADIE D'ALZHEIMER ET APPARENTÉES :
D'UN CAS CLINIQUE DE DEMENCE MASQUEE
A LA REALITE EPIDEMIOLOGIQUE
UN DIAGNOSTIC NEGLIGE, UNE INCIDENCE SOUS-ESTIMEE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 20 mars 2006

PAR

Estelle DUPETITMAGNIEUX

née le 24 août 1972 à Châtenay-Malabry 92 (Hauts de Seine)

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 142641 0

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur J-P. CLEMENTPrésident
M. le Professeur D. BUCHON Examineur
M. le Professeur Y. LE MEUR Examineur
M. le Professeur C. PIVA Examineur
M. le Docteur Ph. HONORE Membre invité

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2006

THESE N°...

MALADIE D'ALZHEIMER ET APPARENTEES :
D'UN CAS CLINIQUE DE DEMENCE MASQUEE
A LA REALITE EPIDEMIOLOGIQUE
UN DIAGNOSTIC NEGLIGE, UNE INCIDENCE SOUS-ESTIMEE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le : 20 mars 2006

PAR

Estelle DUPETITMAGNIEUX

née le 24 août 1972 à Châtenay-Malabry 92 (Hauts de Seine)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur J-P. CLEMENTPrésident
M. le Professeur D. BUCHON Examineur
M. le Professeur Y. LE MEUR Examineur
M. le Professeur C. PIVA Examineur
M. le Docteur Ph. HONORE Membre invité

LISTE du CORPS ENSEIGNANT
de la FACULTE DE MEDECINE de LIMOGES

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur VALLEIX Denis
Monsieur le Professeur COGNE Michel

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul * (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Jean-Luc (Surnombre 31/08/2006)	CHIRURGIE INFANTILE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
CUBERTAFOND Pierre (Surnombre 31/08/2006)	CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE-HYGIENE
DESCOTTES Bernard (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (C.S)	REEDUCATION FONCTIONNELLE
DUMAS Jean-Philippe (C.S)	CHIRURGIE UROLOGIQUE ET ANDROLOGIE
DUMONT Daniel (C.S)	MEDECINE DU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE ET TOXICOLOGIE

MAUBON Antoine (C.S)
MELLONI Boris
MERLE Louis (C.S)
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (Surnombre 31/08/2008)
PIVA Claude (C.S)
PLOY Marie-Cécile
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNEGREGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

RADIOLOGIE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
ANATOMIE PATHOLOGIQUE
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
MEDECINE LEGALE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
INFORMATION MEDICALE ET EVALUATION
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
EPIDEMIOLOGIE-ECONOMIE DE LA SANTE-PREVENTION
MEDECINE INTERNE
REANIMATION MEDICALE
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
HISTOLOGIE-CYTOLOGIE, CYTOGENETIQUE ET BIOLOGIE CELLULAIRE ET DE LA REPRODUCTION

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Héléne
DAVIET Jean-Christophe
DRUET-CABANAC Michel
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise
JULIA Annie
LAPLAUD Paul
MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
QUELVEN Isabelle
RONDELAUD Daniel
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Explorations Fonctionnelles Physiologiques
Parasitologie - mycologie
Biochimie et génétique moléculaire, chimie des explorations fonctionnelles
Médecine physique et réadaptation
Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Anatomie – Chirurgie Digestive
Biologie Cellulaire
Hématologie
Biochimie et Biologie Moléculaire
Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
Anatomie et cytologie pathologiques
Biophysique et Médecine Nucléaire
Laboratoire Cytologie et Histologie
Biologie Cellulaire
Thérapeutique
Physiologie

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
MEDECINE GENERALE

DEDICACES

Je dédie ce travail :

A la mémoire de mes grands-parents disparus

A ma grand-mère qui a suivi mes premiers pas,
Et dont la douceur et le courage ne cesseront de m'étonner

A mes parents qui m'ont soutenue tout au long de mon parcours
avec amour, constance et dévouement

A mon fils Dorian, déjà sept ans !
Tu es mon soleil...
Ma lune...
Mon étoile...
Mon univers

A mes amis, pour leur fidélité et leurs encouragements
Nous avons tant de belles choses à partager encore

A tous les miens

En témoignage de mon affection.

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT

Professeur des Universités. Psychiatrie d'adultes
Psychiatre des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez fait le grand honneur
de nous accepter parmi vos élèves
et nous attachons le plus grand prix
à l'enseignement que vous nous avez apporté.

Nous sommes très heureuse que vous ayez bien voulu
présider notre jury de thèse.

Que cet ouvrage soit le témoignage
de notre gratitude et de notre profond respect.

A notre jury de thèse

Monsieur le Professeur Daniel BUCHON

Médecine Générale
Professeur Associé à mi-temps

Nous sommes très honorée de soumettre ce travail
à votre jugement.

Nous avons eu la chance de bénéficier de votre enseignement,
nous aurons la chance de partager avec vous
l'amour de la Médecine Générale.

Soyez assuré de ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Yannick LE MEUR

Néphrologie
Médecin des Hôpitaux

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger notre travail.

Nous vous en sommes profondément reconnaissante,
avec notre plus grand respect et nos plus sincères remerciements.

Monsieur le Professeur Claude PIVA

Médecine Légale
Médecin des Hôpitaux
Chef de Service

Nous avons pu apprécier la richesse de votre enseignement.

Vous nous avez accueillie avec sympathie dans votre service
où vos qualités humaines et médicales sont unanimement reconnues
par tous ceux qui vous entourent.

Nous vous prions de trouver dans ce travail
l'expression de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Docteur Philippe HONORE

Néphrologue
Praticien Hospitalier

Nous avons eu la chance de coopérer auprès de vos patients.

Votre dynamisme, vos qualités humaines et médicales
nous laissent un excellent souvenir de cette collaboration.

Vos conseils et votre soutien nous ont été précieux.

« On juge une civilisation
au sort qu'elle réserve
à ses Anciens. »

Claude Lévi-Strauss.

PLAN de la THESE

I- <u>INTRODUCTION</u>	17
II- <u>OBSERVATION D'UN CAS CLINIQUE</u>	20
II.1- AUX URGENCES	21
<i>II.1.1- Motif d'admission</i>	21
<i>II.1.2- Antécédents médico-chirurgicaux</i>	22
<i>II.1.3- Traitement à l'admission</i>	22
<i>II.1.4- Examen clinique</i>	22
<i>II.1.5- Examens paracliniques</i>	23
II.2- EN NEUROLOGIE	24
<i>II.2.1- Diagnostic étiologique</i>	24
<i>II.2.2- Traitement</i>	24
<i>II.2.3- Evolution</i>	24
<i>II.2.4- Diagnostic de la démence</i>	25
III- <u>L'HYPERCALCEMIE</u>	26
III.1- L'HOMEOSTASIE DU CALCIUM	27
<i>III.1.1- Répartition du calcium dans l'organisme</i>	27
III.1.1.1- Absorption digestive	28
III.1.1.2- Réabsorption rénale	28
III.1.1.3- Flux osseux	29
<i>III.1.2- Régulation de la calcémie (fig.1)</i>	29
III.2- HYPERCALCEMIES	31
<i>III.2.1- Signes cliniques</i>	31
III.2.1.1- Manifestations neuropsychiques et musculaires	32
III.2.1.2- Manifestations cardio-vasculaires	32
III.2.1.3- Manifestations digestives	33
III.2.1.4- Symptomatologie rénale	33
<i>III.2.2- Etiologies</i>	33
III.2.2.1- Hyperparathyroïdie primaire	35
III.2.2.2- Les hypercalcémies des affections malignes	35
III.2.2.3- Les hypervitaminoses D	36

III.2.2.4- L'immobilisation prolongée	36
III.2.2.5- L'hypercalcémie hypocalciurique familiale	36
<i>III.2.3- Traitement</i>	<i>36</i>
III.2.3.1- Traitement étiologique	37
III.2.3.2- Traitement symptomatique	37
<i>III.2.3.2.a- Les traitements inhibant la résorption osseuse</i>	<i>37</i>
<i>III.2.3.2.b- Les traitements augmentant l'excrétion urinaire du calcium</i>	<i>38</i>
<i>III.2.3.2.c- Diminution de l'absorption intestinale</i>	<i>38</i>
<i>III.2.3.2.d- L'élimination de calcium par la dialyse</i>	<i>39</i>
<i>III.2.3.2.e- Chélation du calcium ionisé</i>	<i>39</i>

IV- LA MALADIE D'ALZHEIMER 40

IV.1- HISTORIQUE 41

IV.2- DEFINITIONS 46

IV.2.1- Les démences 46

IV.2.2- Définitions selon le « DSM-IV » 49

IV.2.3- La maladie d'Alzheimer 51

IV.3- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER 52

IV.3.1- Les lésions spécifiques 52

IV.3.1.1- L'atrophie corticale 52

IV.3.1.2- Les plaques séniles (PS) 52

IV.3.1.3- Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF) 53

IV.3.1.4- L'amylose vasculaire cérébrale 54

IV.3.2- La biochimie de la MA 54

IV.3.2.1- La cascade amyloïde 54

IV.3.2.2- L'hyper phosphorylation de la protéine TAU 55

IV.3.2.3- L'hypométabolisme cérébral 55

IV.3.2.4- Le stress oxydatif 55

IV.3.2.5- L'inflammation 56

IV.3.2.6- Les neurotransmetteurs 57

IV.3.2.7- La génétique de la MA 58

IV.4- FACTEURS DE RISQUE 60

IV.4.1- L'âge 60

IV.4.2- Le sexe féminin 61

IV.4.3- Les facteurs génétiques 61

IV.4.4- Les antécédents familiaux de démence 61

IV.4.5- La taille de la tête	62
IV.4.6- Principale profession exercée – niveau d'éducation	62
IV.4.7- Activités de loisirs	62
IV.4.8- Statut matrimonial et environnement social	62
IV.4.9- Les antécédents de traumatisme crânien	63
IV.4.10- La dépression	63
IV.4.11- Consommation de vin et autres facteurs diététiques	64
IV.4.12- Composition de l'eau de boisson	64
IV.4.13- Les oestrogènes	65
IV.4.14- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	65
IV.4.15- Les facteurs vasculaires	65
IV.5- EPIDEMIOLOGIE	67
<i>IV.5.1- Prévalence et incidence de la maladie d'Alzheimer.....</i>	<i>67</i>
IV.5.1.1- Estimation de la prévalence	67
IV.5.1.2- Estimation de l'incidence	69
IV.5.1.3- Confrontation avec les données nationales	71
<i>IV.5.2- Projection pour les prochaines années (à partir des données de prévalence).....</i>	<i>71</i>
<i>IV.5.3- Durée de la maladie</i>	<i>74</i>
<i>IV.5.4- Conséquences</i>	<i>75</i>
IV.5.4.1- Dépendance	75
IV.5.4.2- Attribution de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA)	76
IV.5.4.3- Entrée en institution	76
IV.6- DESCRIPTION CLINIQUE	77
<i>IV.6.1- Présentation clinique : les symptômes d'appel</i>	<i>77</i>
<i>IV.6.2- Les manifestations cognitives</i>	<i>78</i>
IV.6.2.1- Les troubles mnésiques	78
IV.6.2.2- Les troubles phasiques	79
IV.6.2.3- Les troubles praxiques	79
IV.6.2.4- Les troubles gnosiques	80
IV.6.2.5- Les troubles des fonctions exécutives et du jugement	80
<i>IV.6.3- Les troubles psycho-comportementaux</i>	<i>81</i>
IV.6.3.1- Dépression	81
IV.6.3.2- Troubles anxieux	82
IV.6.3.3- Troubles émotionnels	82
IV.6.3.4- Agressivité	83
IV.6.3.5- Agitation	83
IV.6.3.6- Troubles psychotiques	83
IV.6.3.7- Troubles des conduites élémentaires	84
<i>IV.6.4- Les différentes phases cliniques : quelques repères</i>	<i>85</i>

IV.7- DIAGNOSTIC	87
<i>IV.7.1- Les recommandations de l'ANAES</i>	<i>87</i>
<i>IV.7.2- Le diagnostic en pratique</i>	<i>87</i>
IV.7.2.1- L'entretien	87
IV.7.2.2- L'examen clinique	88
IV.7.2.3- Le bilan biologique	88
IV.7.2.4- Les tests neuropsychologiques	89
IV.7.2.5- L'imagerie cérébrale	90
IV.7.2.6- L'électroencéphalogramme	91
IV.8- LES MEDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	92
<i>IV.8.1- Le traitement des déficits cognitifs</i>	<i>92</i>
IV.8.1.1- Les médicaments à visée symptomatique	92
<i>IV.8.1.1.a- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase</i>	<i>93</i>
<i>IV.8.1.1.b- Les antagonistes des récepteurs NMDA</i>	<i>94</i>
IV.8.1.2- Les médicaments à visée physiopathologique anti-neurodégénérative	95
IV.8.1.3- Les médicaments à éviter.	95
<i>IV.8.2- Le traitement des manifestations psychiatriques et comportementales de la MA</i>	<i>96</i>
IV.9- LA PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	98
<i>IV.9.1- Lutte contre les facteurs aggravants</i>	<i>98</i>
<i>IV.9.2- Les troubles psycho-comportementaux</i>	<i>98</i>
IV.9.2.1- Ce que peut faire l'entourage	98
IV.9.2.2- Psychothérapie	99
<i>IV.9.3- Maintien des fonctions cognitives et de la communication</i>	<i>99</i>
IV.9.3.1- Ce que peut faire l'entourage	99
IV.9.3.2- Thérapies neuropsychologiques	99
<i>IV.9.4- Maintien de l'autonomie</i>	<i>100</i>
IV.9.4.1- La conduite automobile	100
IV.9.4.2- Rapprochement de la famille	100
IV.9.4.3- Vie de tous les jours	100
IV.9.4.4- La locomotion	100
IV.9.4.5- Les troubles du sommeil	100
IV.9.4.6- Les troubles sphinctériens	100
IV.9.4.7- L'hygiène corporelle	101
<i>IV.9.5- Aides sociales et mesures de protection juridique</i>	<i>101</i>

V- <u>DISCUSSION</u>	102
V.I- DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER EN FANCE	103
<i>V.1.1- Application des procédures en pratique</i>	<i>103</i>
<i>V.1.2- Causes du sous diagnostic des démences</i>	<i>104</i>
V.1.2.1- Causes liées aux difficultés propres à la reconnaissance de la maladie pour le malade, pour sa famille, pour le médecin, en raison de ses caractères sémiologiques	104
V.1.2.2- Causes liées à l'attitude des médecins face à la maladie	105
V.1.2.3- Causes liées au manque de lien et de coordination entre le champ social et le champ sanitaire	105
<i>V.1.3- Conséquences du sous-diagnostic des démences et intérêt d'une détection précoce</i>	<i>106</i>
V.2- PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LE DIAGNOSTIC .	107
<i>V.2.1- Selon le stade d'évolution de la MA</i>	<i>107</i>
<i>V.2.2- En optimisant l'usage de l'existant</i>	<i>107</i>
<i>V.2.3- Propositions concrètes</i>	<i>107</i>
VI- <u>CONCLUSION</u>	109
VII- <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	111
VIII- <u>ANNEXES</u>	124
<u>TABLE DES MATIERES</u>	180

INTRODUCTION

I- INTRODUCTION

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative responsable d'un état démentiel, conduisant à une dégradation lente et inéluctable des capacités cognitives et fonctionnelles des patients et à un décès prématuré.

La maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées constituent la cause principale de dépendance et d'institutionnalisation du sujet âgé, avec les conséquences que cela implique au niveau individuel et en terme de coût pour la collectivité.

D'après l'étude PAQUID, il y aurait actuellement en France plus de 800 000 patients de 75 ans et plus atteints d'une démence de type Alzheimer, avec une incidence estimée à 160 000 nouveaux cas par an. Et les projections épidémiologiques prévoient une croissance exponentielle du nombre de personnes atteintes pour les années 2020 à 2040, en raison du « papy-boom » que nous connaissons et de l'allongement de l'espérance de vie.

Cette réalité épidémiologique fait que la prise en charge de ce type de démences est devenue récemment une priorité de santé publique.

Dans ce sens, les pouvoirs publics ont élaboré un plan d'actions appelé « plan Alzheimer 2004-2007 », qui définit dix objectifs, précise les actions à mettre en œuvre au niveau déconcentré, et fournit les outils nécessaires pour atteindre ces objectifs, en terme de dépistage et de suivi.

Cependant, des études révèlent qu'en France, un malade sur trois n'est pas diagnostiqué au stade précoce de la maladie, et que quatre malades sur cinq n'ont pas eu accès aux procédures diagnostiques recommandées chez les plus de 80 ans.

Même si le substratum anatomique de la maladie a récemment été mis en évidence, malgré tout, il n'existe pas encore de marqueur biologique permettant d'identifier formellement la maladie.

Son diagnostic est, à l'heure actuelle, un diagnostic clinique, qui repose sur des critères opérationnels définis par la communauté scientifique, et qui s'appuie sur des tests neuropsychologiques et des données d'imagerie médicale ; le diagnostic de certitude ne pouvant être obtenu du vivant du patient.

C'est aussi, avant tout, un diagnostic d'exclusion des autres causes de démence, notamment de causes curables.

S'il existe des facteurs de risque qui offrent des pistes de prévention, aucun d'entre eux n'est cependant discriminant, et cette pathologie touche toutes les couches de la population avec une prévalence maximale au-delà de 75 ans.

Si les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer ont connu un réel essor dans la dernière décennie, avec l'arrivée de molécules anti-cholinestérasiques, il ne s'agit pour l'instant que de traitements symptomatiques permettant d'en ralentir l'évolution.

Par contre, on dispose de stratégies médicamenteuses et non médicamenteuses qui peuvent aider à la prise en charge des troubles psycho-comportementaux, à l'entretien des fonctions cognitives résiduelles, et par là-même au maintien de l'autonomie à domicile.

Le dépistage et le repérage des cas de démences nécessite donc l'implication de tous les praticiens, généralistes et spécialistes. Au niveau local, chaque professionnel appelé auprès de ces malades doit s'attacher à rendre performante leur prise en charge.

Notre travail s'articule autour de l'observation clinique d'un patient atteint de la maladie d'Alzheimer dont le diagnostic a failli être masqué par l'existence d'un trouble métabolique.

La première partie rapporte l'observation du cas clinique.

La deuxième partie rappelle la physiopathologie, les aspects sémiologiques, étiologiques et la prise en charge de l'hypercalcémie.

La troisième partie fait une description essentielle, non exhaustive, des caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, dans la quatrième partie, nous faisons un bref état des lieux du diagnostic en France, des moyens existants, et rappelons la place que le médecin généraliste occupe dans la prise en charge de cette maladie, tout en suggérant quelques propositions concrètes pour optimiser cet existant.

CAS CLINIQUE

II- OBSERVATION D'UN CAS CLINIQUE

Nous retracerons dans ce chapitre l'histoire clinique de Monsieur L., âgé de 75 ans, chez qui un diagnostic de démence dégénérative a été porté tardivement après trois hospitalisations en trois ans.

Son histoire nous a paru exemplaire si l'on s'interroge sur les raisons pour lesquelles la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées apparaissent encore sous-diagnostiquées en France.

En effet, nous verrons comment les deux pathologies principales retenues au terme des différents séjours hospitaliers de Monsieur L. :

- l'une chronique, d'ordre psychiatrique (dépression),
- l'autre aiguë, d'origine iatrogène (hypercalcémie),

ont pu masquer un authentique processus démentiel débutant chez ce patient et ainsi retarder sa prise en charge.

Avant tout, il convient de préciser que de multiples obstacles, que nous détaillerons plus loin, contribuent à la difficulté d'un diagnostic précoce, la coexistence de plusieurs pathologies intriquées étant un « frein » parmi beaucoup d'autres au diagnostic.

L'observation qui suit est une analyse rétrospective sur dossier du parcours de Monsieur Charly L. que nous avons pris en charge lors de son séjour dans un hôpital de la région Limousin.

II.1- AUX URGENCES

II.1.1- Motif d'admission

Monsieur L., 75 ans, est adressé au Service d'Accueil des Urgences par son médecin traitant pour un tableau de confusion mentale.

Il vit en couple en habitat urbain. Il est comptable retraité ; madame L. est une ancienne employée des services postaux, également à la retraite. Le couple est autonome et ne bénéficie d'aucune aide à domicile. Tous deux partagent régulièrement les activités d'un club de séniors (jeux de société, activités manuelles, tourisme...). Ils pratiquent la marche à pied.

Les symptômes se sont installés de manière isolée en l'espace de quelques jours sans facteur déclenchant identifiable, dans un contexte d'anxio-dépression traitée.

II.1.2- Antécédents médico-chirurgicaux

- syndrome dépressif depuis environ 5 ans
- résection trans-urétrale de prostate en 1995
- prothèse totale de hanche gauche (coxarthrose) en 1998
- hernies inguinales bilatérales opérées en 2000 et 2001
- constipation opiniâtre.

La recherche de dossiers hospitaliers antérieurs signalés par le médecin traitant nous a permis de retrouver les données suivantes :

⇒ Première hospitalisation en urgence en novembre 1999 :

- Motif : altération de l'état général (AEG), amaigrissement, troubles de l'humeur et difficultés de concentration.
- Un bilan complet fut réalisé à la recherche d'une néoplasie profonde : ce bilan s'avéra négatif.
- Le scanner cérébral mettait en évidence une « atrophie corticale avec hypodensité de l'ensemble de la substance blanche », mais « sans dilatation notable des cavités ventriculaires ».
- Le diagnostic retenu fut celui de l'aggravation d'un syndrome dépressif.
- Monsieur L. rentra à domicile avec la prescription de son traitement antérieur, qui comprenait entre autres du STABLON.

⇒ Deuxième hospitalisation en urgence en juin 2000 :

- Motif : AEG, sensation d'oppression thoracique depuis 3 mois.
- Le bilan cardiaque était normal, ainsi que le bilan biologique.
- On conclut à la manifestation somatique d'un syndrome anxio-dépressif ; le STABLON fut remplacé par de l'ATHYMIL, le reste du traitement étant inchangé.

II.1.3- Traitement à l'admission

- ATHYMIL 10 mg : 0 - 0 - 1
- EQUANIL 250 mg : 0 - 0 - 1
- STILNOX : 0 - 0 - 0 - 1
- TRANSIPEG 5,9 g : 1 - 0 - 0

II.1.4- Examen clinique

Monsieur L. ne présente aucune plainte fonctionnelle mise à part une tendance à la constipation. Son état général semble conservé, le patient est apyrétique, son poids est stable à 70 kg.

Le tableau confusionnel prédomine.

⇒ Constantes vitales :

On note :

- Score de Glasgow = 14/15 soit E4 + M6 + V4 (V4 : réponse verbale confuse)
- TA = 14/6 aux 2 bras, FC=72/min
- FR = 21/min, spO2 = 98 %.

⇒ Examen neurologique :

- Patient obnubilé, désorienté, confus, mais qui répond aux ordres simples : on constate des gestes désordonnés, l'emploi de termes inappropriés (paraphasies sémantiques), une grande difficulté à produire un discours cohérent et à se repérer dans le temps
- Examen des paires crâniennes normal
- Examen sensitivo-moteur : pas de déficit notable, marche possible
- ROT présents et symétriques, RCP en flexion bilatérale
- Pas de syndrome cérébelleux
- Pas de raideur extra-pyramidale.

Le reste de l'examen clinique est sans particularité.

II.1.5- Examens paracliniques

⇒ Biologie :

- NFS : 3 900 000 GR ; Hb=12,4 g/dl ; Ht=36,1 % ; 5 560 GB ; 196 000 plaquettes
- CRP < 5
- Glycémie = 5,43 mmol/l
- Ionogramme normal
- **Calcémie = 3,15 mmol/l**
- Protidémie = 68 g/l
- Calciurie et parathormone non dosées aux urgences.
- Bilan hépatique normal
- Troponine normale.

⇒ ECG et radio pulmonaire : normaux.

A l'issue de ce premier bilan, le diagnostic retenu est celui d'un **syndrome confusionnel** consécutif à une **hypercalcémie**. Monsieur L. est transféré en neurologie pour une prise en charge adaptée.

II.2- EN NEUROLOGIE

II.2.1- Diagnostic étiologique

L'interrogatoire de l'entourage de Monsieur L. retrouve une prise probablement régulière chez ce patient de la vitamine D de son épouse.

Madame L. prépare de façon hebdomadaire leurs deux piluliers ; par ailleurs, lui prend occasionnellement du TANAKAN en gouttes, elle, des gouttes de DEDROGYL. On suspecte une confusion des deux flacons.

Sur avis néphrologique, on réalise un dosage de la **parathormone** : le taux sérique est normal à **34 ng/l** (N 10 à 45).

Sur ces arguments, le néphrologue suspecte fortement une **intoxication par la vitamine D**. Son dosage sanguin n'est pas jugé utile et ne sera pas réalisé.

II.2.2- Traitement

Devant une hypercalcémie relativement modérée et bien tolérée, en l'absence de modification ECG, une hémodialyse et l'usage des biphosphonates sont récusés par les néphrologues.

Un traitement médical est instauré : cure de diurèse sous LASILIX et compensation par perfusions hydrosodées.

II.2.3- Evolution

Dès le lendemain de l'admission, la calcémie s'est abaissée à 2,75 mmol/l.

Le surlendemain, elle s'est normalisée à 2,45 mmol/l.

L'évolution clinique est lentement favorable : le syndrome confusionnel s'amende progressivement, le discours de Monsieur L. devenant plus clair, cohérent, mieux orienté.

Au cinquième jour d'hospitalisation, le patient semble avoir retrouvé son état antérieur, aux dires de la famille.

La sortie est décidée, et c'est seulement lorsqu'il lui donne les consignes concernant la surveillance biologique et clinique de l'hypercalcémie par son médecin traitant, que l'interne se rend compte des difficultés de son patient à **mémoriser une séquence simple d'actions à prévoir...** des troubles mnésiques sont suspectés. Le retour à domicile de Monsieur L. est différé de 48 heures de manière à initier un **bilan de démence**.

II.2.4- Diagnostic de la démence

⇒ Dépistage clinique :

Quatre tests cliniques de dépistage sont réalisés par notre patient :

- 1- Une échelle d'**activités instrumentales de la vie courante (IADL)** (*annexe 1*) : les réponses de Monsieur L. à ce test, corroborées par celles de l'entourage, donnent un score total de **3/4** pour une normale à **0/4** ;
- 2- Un **test de l'horloge** (*annexe 2*) : le score de Monsieur L. est de **4/7** pour une norme pragmatique comprise entre **4** et **7/7** ;
- 3- Une épreuve des **cinq mots de Dubois** (*annexe 3*) : son score total est de **8/10** pour une normale à **10/10** (deux mots n'ont pu être rappelés malgré l'indication) ;
- 4- Un **MMS** (*annexe 5*) : son score au MMS est de **22/30** (normale : score supérieur à **24/30**) ;
...Les **fluences verbales** (*annexe 4*) n'ont pas été évaluées.

⇒ Bilan biologique :

Des dosages sanguins complètent le bilan de démence :

- 1- T_{4L} et TSH_{US} : normales ;
- 2- Vit B12 et folates : normaux ;
- 3- Sérologie TPHA-VDRL (syphilis) : négative.

⇒ Electro-encéphalogramme :

Aucun signe évocateur d'épilepsie n'est retrouvé.

⇒ Scanner cérébral :

L'examen tomodensitométrique réalisé sans injection conclut :

- pas de lésion hémorragique intra-crânienne visible ;
- pas de zone ischémique focale récente ;
- **atrophie cortico-sous-corticale** ;
- **légère dilatation des cavités ventriculaires** ;
- les structures médianes sont en place.

Lorsqu'on compare les clichés de cet examen avec ceux du scanner précédent réalisé en novembre 1999, on constate une aggravation de l'atrophie corticale pré-existante, avec un élargissement des sillons corticaux et une dilatation des cavités ventriculaires.

Le diagnostic de **démence de type Alzheimer** est porté, un traitement par EXELON est instauré. Monsieur L. rentre à son domicile.

L'HYPERCALCEMIE

III- L'HYPERCALCEMIE

III.1- L'HOMEOSTASIE DU CALCIUM

Le maintien d'une concentration stable du calcium est nécessaire pour l'organisme car le calcium est un élément capital qui participe à de nombreux mécanismes cellulaires primordiaux. Il est donc parfaitement régulé.

Il est l'un des principaux constituants du tissu osseux.

Sous forme ionisée, il constitue l'un des éléments clés de la signalisation intracellulaire, de la coagulation sanguine et d'autres réactions enzymatiques, des processus d'endo- et d'exocytose et de la contractilité musculaire.

III.1.1- Répartition du calcium dans l'organisme

Le calcium est essentiellement réparti sous forme d'hydroxyapatite dans le tissu osseux : 99 % du stock calcique total soit 1000 à 1300 g.

Hors le tissu osseux, le calcium est un ion principalement extracellulaire, sa concentration intracellulaire étant 1000 fois moins importante.

Dans le secteur extracellulaire, le calcium plasmatique, dont l'homéostasie est assurée de manière précise pour maintenir la calcémie entre 2,25 et 2,55 mmol/l, est présent pour 50 % sous forme ionisée (forme active), et pour 50 % lié aux protéines plasmatiques, notamment l'albumine.

La calcémie ionisée varie en fonction du pH (l'alcalose diminuant cette dernière, l'acidose l'augmentant), le pH influant sur la liaison du calcium avec les protéines.

Par ailleurs, les variations de la protidémie ou de l'albuminémie induisent des variations dans le même sens de la calcémie totale (a priori sans variation de la calcémie ionisée).

La concentration extracellulaire du calcium dépend de la variation de trois flux :

- absorption intestinale ;
- réabsorption urinaire ;
- flux osseux.

III.1.1.1- Absorption digestive

L'absorption du calcium dépend de nombreux facteurs :

- de la quantité ingérée, selon les habitudes alimentaires ;
- de la synthèse de vitamine D3 (1-25 OH₂ D3) qui stimule l'absorption du calcium à la partie proximale de l'intestin grêle ;
- du type de calcium : le calcium associé aux phosphates ou sous forme d'oxalate n'est pas absorbé ;
- du flux intestinal : le calcium est mal absorbé lorsque le transit est augmenté comme c'est le cas dans les diarrhées chroniques.

Ainsi, sous l'influence de ces divers facteurs, l'absorption calcique est d'environ 25 % du calcium ingéré qui est lui, en moyenne, de 1000 mg/24h.

III.1.1.2- Réabsorption rénale

L'élimination quotidienne du calcium est de l'ordre de 100 à 300 mg par jour; il s'agit d'une variable adaptable.

Dans des conditions normales de bilan calcique équilibré, la calciurie reflète l'absorption digestive. La calciurie des 24 heures est normalement inférieure à 7,5 mmol chez l'homme et 6,25 chez la femme.

Seul le calcium ionisé est ultra-filtrable. Une quantité équivalente à 10000 mg est filtrée chaque jour au niveau glomérulaire, 98 % étant réabsorbé au niveau tubulaire.

La réabsorption a lieu :

- pour 65 % au niveau du tube contourné proximal (TCP). Elle correspond à un transport actif lié au sodium ;
- pour 25 % au niveau de la partie ascendante de l'anse de Henlé ;
- pour 10 % au niveau du tube contourné distal (TCD). A ce niveau, la réabsorption est soumise à un transfert maximal et est régulée par la parathormone (PTH).

La PTH induit en effet une augmentation de la réabsorption du calcium à ce niveau. Elle induit aussi au niveau rénal une stimulation de la synthèse de 1-25 OH₂ D3), une diminution de la réabsorption des phosphates (d'où hypophosphorémie) et des bicarbonates (d'où acidose métabolique).

Outre la PTH, la réabsorption tubulaire du calcium est augmentée par certains déterminants génétiques (comme dans l'hypercalcémie hypocalciurique familiale), par l'alcalose, par certains médicaments (thiazidiques, lithium), et par le PTHrP (PTH related Peptide) synthétisé par les cellules tumorales.

A contrario, la réabsorption tubulaire peut être diminuée par le furosémide, la calcitonine, l'acidose, l'hypophosphorémie et l'hypomagnésémie.

III.1.1.3- Flux osseux

Le remodelage de l'os est permanent, concernant plus l'os trabéculaire que l'os cortical.

Il existe un couplage de l'ostéorésorption (réalisée par les ostéoclastes) et de l'ostéosynthèse (assurée par les ostéoblastes) de manière à rendre ces deux processus intimement liés, grâce à des facteurs de croissance locaux.

La minéralisation osseuse se produit au niveau de la bordure ostéoïde non calcifiée synthétisée par les ostéoblastes.

Les principaux régulateurs systémiques du remodelage osseux sont la PTH et la 1-25 OH₂ D₃, ainsi que la calcitonine (qui inhibe l'ostéoclastose). Les hormones thyroïdiennes, les hormones sexuelles, les glucocorticoïdes, l'hormone de croissance, et certains agents pharmacologiques comme les biphosphonates sont d'autres facteurs de régulation.

La PTH induit une activation des ostéoblastes et des ostéoclastes, augmentant ainsi le remodelage osseux. Des taux élevés de PTH vont entraîner une résorption osseuse très importante, dépassant les capacités d'ostéoformation, ce qui explique l'hypercalcémie et l'atteinte osseuse de l'hyperparathyroïdisme.

La 1-25 OH₂ D₃ augmente la résorption osseuse, par un mécanisme indépendant de la PTH, ce qui peut paraître paradoxal pour une vitamine anti-rachitique. Mais ceci permet la libération de calcium et de phosphore pour la minéralisation : en effet, la vitamine D₃ a une action directe sur la minéralisation osseuse et l'ostéoformation.

La résorption osseuse peut être appréciée par la mesure de la calciurie après une nuit de jeûne, par la mesure du rapport calcium/créatinine sur des urines fraîches, ou par la mesure de l'hydroxyprolinurie (l'hydroxyproline étant une protéine de la matrice osseuse).

Au total, à l'état physiologique, le flux osseux calcique quotidien est équilibré, environ 500 mg de calcium étant résorbé de l'os et réorienté vers le secteur plasmatique, la même quantité étant fixée par l'os en provenance du secteur plasmatique.

III.1.2- Régulation de la calcémie (figure 1)

De nombreuses substances telles que les hormones thyroïdiennes, la calcitonine, les hormones sexuelles, les glucocorticoïdes, l'hormone de croissance, certaines cytokines sont capables d'influer sur le métabolisme du calcium.

Par contre, leur synthèse n'est pas modifiée par les modifications de la calcémie.

Seuls les deux principaux régulateurs de la calcémie que sont la **vitamine D₃** et la PTH voient leur synthèse modulée par les variations de la calcémie.

La PTH induit une augmentation de la calcémie par mobilisation osseuse et augmentation de la réabsorption tubulaire distale du calcium.

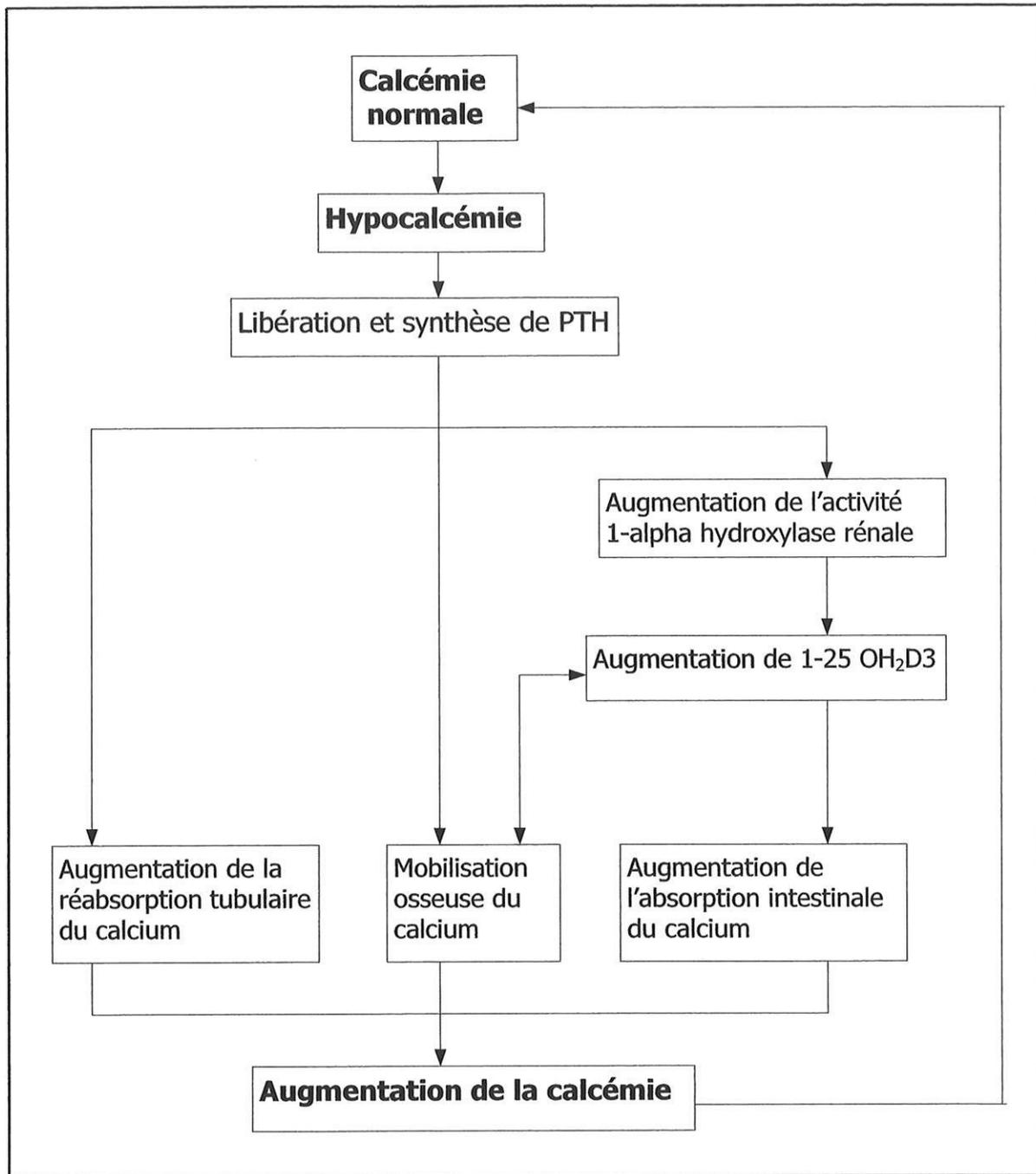


Figure 1. La régulation de la calcémie.

La vitamine D3 induit une augmentation de la calcémie par mobilisation du stock osseux et augmentation de l'absorption digestive.

A l'inverse, toute augmentation de la calcémie met au repos la parathyroïde et l'activité de la 1-alpha hydroxylase rénale, avec augmentation de la synthèse de calcitonine, ce qui induit les mécanismes inverses à ceux décrits sur le schéma et concourt à la normalisation de la calcémie.

Ainsi, le pool calcique est l'objet d'une régulation très précise et la calcémie une des constantes les plus ajustées de l'organisme.

Une hypercalcémie peut être secondaire à un ou plusieurs mécanismes physiopathologiques :

- une augmentation de l'absorption digestive;
- une augmentation de la résorption osseuse;
- une augmentation de la réabsorption tubulaire rénale.

III.2- HYPERCALCEMIES

Elles sont définies par une élévation de la **calcémie ionisée** au-delà de **1,32 mmol/l** ou **53 mg/l**. Pourtant, c'est le plus souvent la calcémie totale qui est mesurée, dont la zone normale est située entre 2,1 et 2,55 mmol/l.

Dès lors, il ne faut pas omettre les facteurs influençant :

- la fraction ionisée sans modification de la calcémie totale, comme l'équilibre acido-basique (l'acidose augmentant la calcémie ionisée, et réciproquement);
- la calcémie totale sans influencer la calcémie ionisée, comme l'albuminémie (attention à une calcémie normale chez un patient sévèrement hypoalbuminémique).

Les causes les plus fréquentes d'hypercalcémie sont l'hyperparathyroïdie (représentant plus de 50 % des cas) et les affections néoplasiques (30 à 35 %), l'intoxication à la vitamine D venant ensuite.

III.2.1- Signes cliniques

L'hypercalcémie peut être strictement asymptomatique, découverte uniquement sur un bilan biologique. Lorsqu'il existe des symptômes, ils sont nombreux, non spécifiques, et affectent de multiples organes.

La sévérité de ses signes dépend :

- du degré de gravité de l'hypercalcémie, les troubles étant proportionnels au niveau de la calcémie. En deçà de 3 mmol/l, les symptômes sont quasiment

absents. Au-delà de 3,25 mmol/l, le trouble ionique est en général mal toléré, avec un cortège important de symptômes;

- du mode d'installation : ainsi, l'hypercalcémie aiguë est bruyante et mal tolérée, l'hypercalcémie chronique étant plus discrète. Par ailleurs, les signes cliniques dans l'hypercalcémie aiguë sont en général de nature différente de ceux observés dans l'hypercalcémie chronique.

III.2.1.1- Manifestations neuro-psychiques et musculaires

Le plus souvent, il s'agit d'asthénie physique et psychique, voire de léthargie, d'état stuporal.

Parfois, il existe des **troubles psychiatriques à type de dépression, détérioration intellectuelle, confusion** - nous avons pu observer ces symptômes chez notre patient. On peut trouver aussi un état d'agitation voire un délire.

Une hyporéflexie et une hypotonie musculaire peuvent exister, (non retrouvées chez notre patient).

Enfin, dans les formes sévères (calcémie au-dessus de 3,5 mmol/l), un coma peut apparaître engageant le pronostic vital.

III.2.1.2- Manifestations cardio-vasculaires

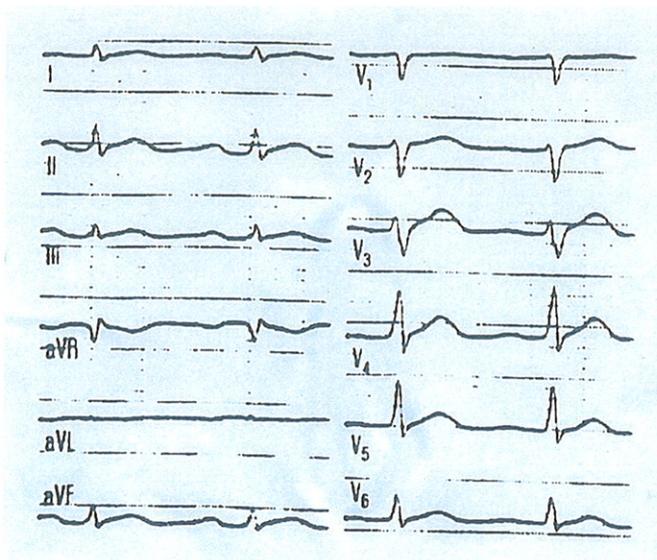
Elles sont relativement pauvres.

L'hypertension artérielle peut exister lors des hypercalcémies aiguës.

La manifestation la plus caractéristique est électrocardiographique avec un raccourcissement de l'espace QT, avec parfois un aplatissement de l'onde T et un raccourcissement de l'espace PR (*figure 2*). Dans le cas de notre patient, aucun de ces signes n'apparaissait à l'électrocardiogramme.

Rares sont les arythmies, les blocs auriculo-ventriculaires (BAV). Il faut rappeler que l'utilisation des digitaliques est formellement contre-indiquée en cas d'hypercalcémie (risque d'arrêt cardiaque).

Figure 2 : MODIFICATIONS ECG DE L'HYPERCALCEMIE



III.2.1.3- Manifestations digestives

Anorexie et constipation sont les manifestations les plus habituelles. Lors d'hypercalcémies sévères, le tableau digestif peut se compléter avec des nausées et des vomissements, parfois des douleurs abdominales pouvant en imposer pour un tableau chirurgical.

L'ulcère gastro-duodéal et la pancréatite aiguë semblent favorisés dans les formes chroniques.

III.2.1.4- Symptomatologie rénale

L'hypercalcémie crée un diabète néphrogénique responsable d'une polyurie qui peut conduire à une déshydratation, dès lors qu'elle n'est plus compensée par la polydypsie, notamment quand s'installent des troubles neurologiques.

L'hypercalcémie produit une atteinte tubulaire avec une alcalose métabolique et une acidurie hormis lors des hyperparathyroïdies (HPT) où l'inverse se produit (acidose par perte urinaire de bicarbonates).

Lors des formes chroniques, l'hypercalciurie, induite par toute hypercalcémie du fait de l'augmentation de la fraction filtrée, favorise la survenue de lithiases rénales, d'une néphrocalcinose et d'une néphropathie interstitielle chronique. Il peut donc y avoir une évolution vers l'insuffisance rénale chronique.

III.2.1.5- Calcifications métastatiques

L'hypercalcémie chronique peut provoquer des calcifications de divers tissus : cornée et conjonctives (maladie des yeux rouges), paroi vasculaire (médiacalcoses), cartilage (chondrocalcinose), viscères (calcinose pulmonaire)... notamment quand le produit phosphocalcique est élevé c'est-à-dire lorsqu'elle est associée à une hyperphosphorémie.

III.2.2- Etiologies

80 à 90 % des causes sont représentées par l' HPT et les causes malignes.

Les hypercalcémies mises en évidence chez un malade ambulatoire sont le plus souvent liées à une HPT alors que celles mises en évidence chez un patient hospitalisé sont le plus souvent secondaires à une pathologie maligne.

Il est aisé de séparer ces étiologies selon que l'hypercalcémie est médiée par la PTH ou ne l'est pas. C'est le dosage radio-immunologique de la PTH qui permettra de trancher. Ce dosage ne sera effectué que s'il n'existe pas de cause évidente comme cela peut être le cas lors des affections malignes ou des **intoxications à la vitamine D.**

Les causes principales d' hypercalcémie sont regroupées dans le tableau 1.

Tableau 1 : LES CAUSES D'HYPERCALCEMIE

<i>Liée à une augmentation de la PTH</i>	<i>Causes sans augmentation de la PTH</i>
<p>Hyperparathyroïdie primaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adénome sporadique (85 %) • Hyperplasie (10 %) parfois associée aux NEM de type I ou II • Carcinome (5 %) <p>Hypercalcémie hypocalciurique familiale</p>	<p>Affections néoplasiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Myélome • Cancers, notamment épidermoïdes <p>Hypervitaminose D :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Intoxication • Synthèse excessive par des affections granulomateuses (sarcoïdose, tuberculose, berylliose, certains lymphomes tels le Hodgkin) <p>Endocrinopathies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hyperthyroïdie • Insuffisance surrénalienne <p>Immobilisation prolongée chez des sujets à remodelage osseux élevé (Paget, sujet jeune)</p> <p>Thérapeutique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thiazides • Lithium <p>Intoxication vitamine A</p> <p>« Milk and Alkali » syndrome (syndrome de Burnett)</p>

III.2.2.1- Hyperparathyroïdie primaire

L'incidence de cette pathologie est de 25 à 50 pour 100000. Le ratio est de 2 femmes pour 1 homme.

Le plus souvent, elle est liée à un adénome solitaire (85 %). Dans le cadre de l'hyperplasie, l'HPT peut s'intégrer dans les néoplasies endocriniennes multiples (NEM) :

- NEM de type I : HPT + tumeur du pancréas endocrine [gastrinome (syndrome de Zollinger-Elison) ou insulinome] + tumeur hypophysaire (prolactinome ou acromégalie);
- NEM de type II : HPT + carcinome médullaire de la thyroïde + phéochromocytome.

Le tableau clinique n'a rien de particulier, la plupart des patients étant asymptomatiques.

Par contre, il existe des signes radiologiques lors des formes avancées. Ces signes sont soit une déminéralisation diffuse pseudo-ostéoporotique, soit des images lacunaires et géodiques (ostéite fibrokystique spécifique mais rare que l'on retrouve notamment au niveau du crâne et des mains sous forme de résorption sous-périostée), soit des images pseudo-tumorales (tumeurs brunes).

Le tableau biologique est assez spécifique, associant à l'hypercalcémie une hypophosphorémie, une acidose, une hypercalciurie et une hyperphosphaturie.

Traduisant l'action tubulaire de la PTH, on note une augmentation de l'AMPc urinaire.

La localisation de la ou des parathyroïdes anormales s'effectuera par une échographie cervicale, une tomодensitométrie, voire une scintigraphie au MIBI.

Par ailleurs, le trouble de la calcémie dans les hyperparathyroïdies secondaires (liées à l'insuffisance rénale chronique) et tertiaires induit des troubles complexes du bilan phospho-calcique qui ne seront pas abordés ici.

III.2.2.2- Les hypercalcémies des affections malignes

Les hypercalcémies dans ce cadre se développent le plus souvent de façon aiguë et peuvent être sévères. Elles sont fréquentes car se développent chez 10 à 20 % des patients cancéreux.

Les signes cliniques liés à la pathologie tumorale dominant le plus souvent la scène clinique. Il peut s'agir de cancers solides (notamment les carcinomes épidermoïdes de sein et du poumon, ainsi que les carcinomes prostatiques ou thyroïdiens) mais également les hémopathies, notamment les myélomes.

Les mécanismes expliquant l'hypercalcémie sont triples :

- ostéolyse locale par les cellules tumorales au cours des métastases osseuses, l'ostéolyse étant médiée par des cytokines telles TNF et IL1;

- synthèse de 1-25 OH₂ D₃ (calcitriol) par certaines tumeurs hématologiques, en particulier certains lymphomes;
- mécanisme paranéoplasique (humoral) : certaines tumeurs non métastatiques peuvent synthétiser un polypeptide apparenté à la PTH (PTHrP pour PTH related Peptide) qui mime l'action de la PTH. Dans ce cadre, un tableau similaire à celui de l'hyperparathyroïdie primaire est noté mais le dosage de la PTH est effondré (alors qu'il existe une élévation de l'AMPc urinaire, qui reflète la fixation du PTHrP sur le récepteur tubulaire de la PTH, ce qui permet le diagnostic différentiel).

III.2.2.3- Les hypervitaminoses D

Il peut s'agir d'une **intoxication** comme c'est le cas pour notre patient. Le diagnostic peut être évident lorsque le dérivé de la vitamine D est prescrit seul, mais le diagnostic est parfois plus délicat lorsque la vitamine D est contenue dans une préparation pharmaceutique où elle ne représente pas le produit actif principal (la vitamine D est contenue dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques).

Il peut s'agir d'une synthèse non contrôlée de vitamine D (1-25 OH₂ D₃) par les cellules macrophagiques d'un granulome, ayant acquis une activité de 1-alpha hydroxylation. Les principales causes de maladies granulomateuses sont la sarcoïdose, la tuberculose, les infections fongiques chroniques, certains lymphomes, la beryllose. Les stéroïdes sont efficaces pour diminuer la calcémie car ils modèrent l'absorption digestive du calcium ainsi que l'activité macrophagique.

III.2.2.4- L'immobilisation prolongée

Ceci peut produire une hypercalcémie chez des patients au remodelage osseux accéléré, tels les sujets jeunes ou ceux atteints d'une maladie de Paget.

III.2.2.5- L'hypercalcémie hypocalciurique familiale

C'est une maladie génétique rare, autosomique dominante (chromosome 3). Il existe une double anomalie :

- la première rénale, consiste en une réabsorption tubulaire exagérée du calcium ;
- la deuxième parathyroïdienne, concerne une incapacité pour cette glande de freiner la sécrétion de PTH malgré l'hypercalcémie.

Il s'agit d'une maladie bénigne, de diagnostic difficile, à étayer par la recherche des antécédents familiaux.

III.2.3- Traitement

Le traitement de l'hypercalcémie est parfois une urgence. Il a deux aspects :

- le versant étiologique;
- le versant symptomatique.

III.2.3.1- Traitement étiologique

Le traitement étiologique fait appel à des mesures de bon sens (arrêt d'un médicament hypercalcémiant comme la vitamine D...), à des mesures chirurgicales (exérèse d'un adénome parathyroïdien, tumeur extirpable...), à des traitements médicaux (traitement d'une hyperthyroïdie, d'une insuffisance surrénalienne, chimiothérapie ou radiothérapie d'une néoplasie...).

Il est primordial et doit être effectué chaque fois que possible sous peine de voir l'hypercalcémie mettre en jeu le pronostic vital ou devenir chronique. Lorsque la maladie causale est incurable, le traitement symptomatique est alors poursuivi aussi longtemps que nécessaire.

III.2.3.2- Traitement symptomatique

Les traitements peuvent être répartis en cinq groupes selon le mode d'action hypocalcémiant.

III.2.3.2.a- Les traitements inhibant la résorption osseuse

➤ **La calcitonine :**

Elle s'utilise à la dose de 4 UI/kg/jour par voie intramusculaire ou sous-cutanée (voire en perfusion dans la crise hypercalcémique), réparties en 2 à 4 injections quotidiennes.

C'est un produit sûr, non toxique, efficace le plus souvent (dans 70 % des cas). Le seul problème est une perte d'efficacité au terme de 3 à 4 jours, due à une tachyphylaxie. Ceci rend inadéquate son utilisation prolongée.

➤ **Les biphosphonates :**

Puissants inhibiteurs de la résorption ostéoclastique, les biphosphonates sont des produits relativement peu toxiques, très efficaces, mais dont le délai d'action est décalé de 2 à 4 jours par rapport à leur administration (ce qui justifie leur administration conjointe avec d'autres traitements hypocalcémiants, d'action plus immédiate comme la calcitonine ou la réhydratation).

Les indications principales sont les hypercalcémies malignes et l'HPT. Ils sont également utilisés en perfusions régulières toutes les 3 à 4 semaines pour éviter les rechutes lors des hypercalcémies malignes incurables.

Deux molécules sont disponibles : l'acide clodronique (CLASTOBAN) et le pamidronate (AREDIA), cette dernière molécule étant le meilleur choix car plus efficace, d'action plus prolongée (2 à 4 semaines) et d'utilisation plus simple (une perfusion sur 4 ou 24 heures contre une perfusion de 4 heures 3 jours consécutifs).

La posologie du pamidronate est à adapter selon le niveau de calcium.

➤ ***La mithramycine :***

Non disponible en France, utilisé à la dose de 25 µg/kg/j, ce médicament antimétabolique est rarement employé en raison de sa toxicité hépatique, rénale et hématologique.

➤ ***Le nitrate de gallium :***

C'est un inhibiteur puissant de la sécrétion de PTH, ce qui rend son utilisation particulièrement intéressante dans l' HPT.

III.2.3.2.b- Les traitements augmentant l'excrétion urinaire du calcium

La calciurie dépend de la natriurèse et varie dans le même sens que cette dernière. Tous les facteurs augmentant la natriurèse vont donc conduire à une augmentation de la calciurie.

Il est possible d'utiliser :

➤ ***L'expansion volémique par perfusion de sérum salé isotonique :***

C'est une étape cruciale et obligatoire du traitement de l'hypercalcémie.

En effet, l'hypercalcémie induit une déshydratation par la polyurie et par les troubles digestifs (anorexie voire vomissements) qu'elle provoque. La correction de cette déshydratation est donc un préalable à tout autre traitement.

La perfusion d'environ 2 litres de **sérum salé à 9 ‰** est nécessaire chez tous les patients hormis chez ceux ayant une insuffisance cardiaque ou rénale. La restauration de la volémie permet de diminuer la réabsorption tubulaire proximale de sel et donc celle du calcium.

➤ ***Les diurétiques de l'anse :***

Dès la restauration volémique effectuée, une stimulation artificielle de la diurèse est mise en œuvre de façon à créer une excrétion urinaire de sodium et de calcium. On parle alors de « **diurèse forcée** ».

Ainsi, 20 à 40 mg de Furosémide sont utilisés toutes les 2 heures de manière à obtenir une diurèse de 250 ml/h associés à une compensation de la diurèse et des pertes ioniques (notamment potassiques et magnésiennes).

III.2.3.2.c- Diminution de l'absorption intestinale

➤ ***Régime pauvre en calcium***

➤ ***Les stéroïdes (20 à 40 mg/24 h) :***

Ils inhibent l'absorption digestive du calcium d'une part par action directe, et d'autre part par diminution de la production de calcitriol par les cellules granulomateuses.

Ils sont donc particulièrement indiqués lors des intoxications à la vitamine D ainsi que lors des hypercalcémies des affections granulomateuses.

➤ **Le phosphore per os (250 à 500 mg x 4/j) :**

Ce dernier forme, avec le calcium, des complexes insolubles à la fois dans le tube digestif (d'où moindre absorption) et le sérum (toutefois le risque de calcifications tissulaires semble moins important qu'avec la forme intraveineuse).

Son utilisation peut donc apporter une aide partielle appréciable, notamment lors des formes chroniques des causes malignes incurables.

III.2.3.2.d- L'élimination de calcium par la dialyse

Une dialyse, sur un bain sans calcium ou seulement appauvri, permet une correction rapide de la calcémie. Elle est surtout utilisée dans les crises hypercalcémiques majeures ou chez les patients en insuffisance cardiaque ou rénale.

III.2.3.2.e- Chélation du calcium ionisé

L' EDTA, de même que le phosphore intraveineux, permet une telle action qui a l'avantage d'être très rapidement efficace. Toutefois, la précipitation de calcium dans les tissus mous, et notamment la paroi vasculaire, rend ces thérapeutiques d'usage exceptionnel.

Les modalités de mise en route de ces traitements dépendront de la cause et de la sévérité de l'hypercalcémie et sont répertoriées dans le tableau 2.

Tableau 2 : LES MOYENS THERAPEUTIQUES DANS LES HYPERCALCEMIES

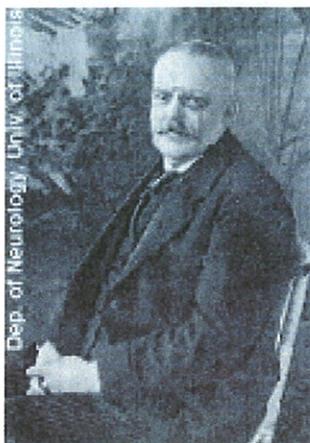
Hypercalcémies modestes ou asymptomatiques	Hypercalcémies sévères ou symptomatiques	Hypercalcémies graves
2,6 – 3 mmol/l	3 à 4 mmol/l	> 4 mmol/l
Régime Hydratation le plus souvent orale Stéroïdes (si étiologie <i>ad hoc</i>) Phosphates oraux	Hydratation intraveineuse puis diurétiques de l'anse et hydratation Calcitonine Biphosphonates	Les thérapeutiques précédentes Hémodialyse

Sources : SUC JM, DURAND D. Manuel de Néphrologie clinique ; 2001. Ed Ellipses.

LA MALADIE D'ALZHEIMER

IV- LA MALADIE D'ALZHEIMER

IV.1- HISTORIQUE



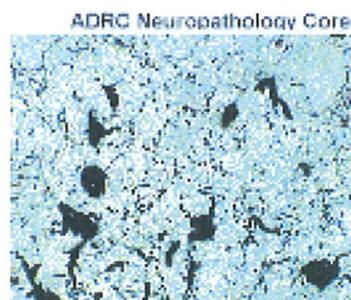
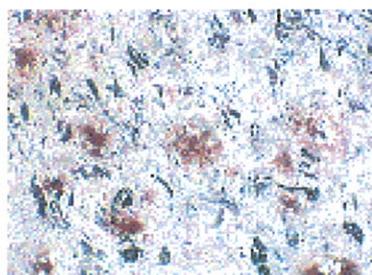
Alois Alzheimer (1862-1915)

Alois ALZHEIMER, psychiatre allemand du début du siècle, a fait ses études médicales à Berlin, Würzburg et Francfort.

Alors que la démence des sujets âgés était considérée à l'époque par la majorité des psychiatres comme un état normal, lié à l'usure du temps et à l'artériosclérose, il fut l'un des premiers à s'intéresser, grâce à la coloration à l'aniline et aux imprégnations argentiques, à l'étude microscopique du cerveau. Il travailla aux côtés de Franz NISSL, un des fondateurs de cette discipline histologique.

En 1906, à l'âge de 42 ans, le Docteur ALZHEIMER fait l'étude microscopique du cerveau d'une de ses patientes, Madame AUGUSTE, décédée à l'âge de 51 ans.

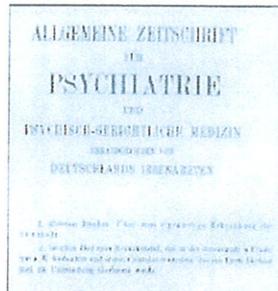
Cette femme avait présenté un délire de jalousie suivi d'une désintégration des fonctions intellectuelles. A l'examen de son cortex cérébral, il retrouve des lésions analogues à celles observées dans la démence sénile : les **plaques séniles**, associées à des lésions jusque-là inconnues, caractérisées par des amas de fibrilles dans les neurones : les **dégénérescences neurofibrillaires**.



Plaques séniles (gauche) et dégénérescences neurofibrillaires (droite) caractérisent la maladie d'Alzheimer

Le concept de démence sénile avait déjà été décrit par **Jean-Etienne ESQUIROL** et Karl WERNICKE bien avant ce siècle. Puis plusieurs auteurs, notamment Fischer, avaient observé des plaques séniles sur le cerveau de patients atteints d'une démence du sujet âgé. FISCHER publie en 1907 l'observation de 12 cas de démence du grand âge, qu'il nomme « presbyophrénie » ; on commence alors à parler de « maladie de Fischer ».

En 1911, les élèves d'Emil KRAEPELIN montrent que les dégénérescences neurofibrillaires sont aussi présentes dans la maladie de Fischer, et en **1912**, dans son *TRAITE DE PSYCHIATRIE*, **KRAEPELIN** individualise la « maladie d'Alzheimer » comme une démence du sujet jeune, rare et dégénérative, réservant le terme de « démence sénile » aux démences vasculaires du sujet âgé.



Emil KRAEPELIN

Cette opposition sera reprise sans discussion par la majorité des écoles européennes ; Alzheimer ne se doutait probablement pas que son nom allait ainsi passer à la postérité.

Quinze ans s'écoulaient avant que DIVRY montre que le rouge Congo peut colorer les plaques cérébrales de la maladie d'Alzheimer comme certaines substances amyloïdes. On leur donne alors le nom de **plaques amyloïdes**.

Au début des années soixante, KIDD observe que la dégénérescence neurofibrillaire est caractérisée par des filaments disposés en paires hélicoïdales, les **PHF**.

Entre 1965 et 1990, les progrès des neurosciences ont permis des avancées importantes dans les connaissances physiopathologiques de la maladie, notamment grâce à ROTH et son équipe, qui, entre 1960 et 1980 précisent la nature et la localisation des lésions histologiques.

C'est en 1976-1977 que trois équipes (celles de BOWEN, de PERRY et de DAVIES) démontrent l'altération des systèmes cholinergiques centraux dans la maladie d'Alzheimer. De là est née la première piste de recherche pour une thérapeutique rationnelle, imposant de fait une identification fiable et reproductible des patients, de la nature et de la sévérité de leurs troubles.

En 1983, GLENNER et WONG purifient le **peptide « amyloïde Ab »**, principal constituant des protéines amyloïdes.

Cinq ans plus tard, on doit à Stéphane FLAMENT et ses collègues la preuve que les **protéines Tau** pathologiques sont des marqueurs de la dégénérescence neurofibrillaire.

La maladie d'Alzheimer est désormais considérée comme une **démence dégénérative** touchant plus particulièrement les personnes âgées.

Si la description sémiologique ne s'est pas beaucoup modifiée depuis le début du siècle, la façon de concevoir l'évaluation clinique des patients atteints de la maladie d'Alzheimer a considérablement changé, notamment durant les trente dernières années.

En effet, jusqu'aux années 1965, les études cliniques de la maladie d'Alzheimer ont surtout porté sur les troubles cognitifs, avec une méthodologie descriptive et peu homogène, aucun outil standardisé et spécifique n'étant disponible.

Dans un premier temps, sont apparus des tests cognitifs simples comme les échelles de Blessed (1968), de Pfeiffer (1975), et le célèbre Mini Mental Status Examination de FOLSTEIN (**MMSE**) (1975).

Ces tests, qui ont été conçus comme des outils de dépistage rapide et des indicateurs de sévérité de la démence, ne sont donc pas spécifiques de la maladie d'Alzheimer.

En 1984, le **NINCDS-ADRDA**, groupe américain de spécialistes de la maladie d'Alzheimer, propose les premiers **critères de diagnostic** de la maladie.

Peu à peu, se dégage un consensus pour l'élaboration d'outils d'évaluation performants, autour de quatre axes :

- tests cognitifs,
- évaluation fonctionnelle explorant les activités de la vie quotidienne,
- évaluation comportementale et thymique,
- échelles de classification globale de sévérité.

Nombre de ces tests sont encore utilisés de nos jours, tels que l' **IADL** (Instrumental Activities of Daily Living) et le **GDS** (Global Deterioration Scale) pour ne citer que les principaux.

Depuis 1990, le développement de la recherche de **traitements spécifiques** « anti-Alzheimer » a fait de grands progrès avec la multiplication des **molécules anti-cholinestérasiques**.

Ces avancées thérapeutiques ont conduit les autorités administratives de plusieurs pays à proposer une série de recommandations concernant la rigueur des critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (DSM-III, DSM-III-R, **DSM-IV**).

En France, l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation des Etablissements de Santé (ANAES) a publié en septembre 2000, des RECOMMANDATIONS PRATIQUES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER (*annexe 8*).

Et si l'on ne guérit toujours pas cette maladie, ces médicaments peuvent en ralentir l'évolution et faire progresser l'espérance de vie sans incapacité des patients déments. Prescrits dans le cadre d'une prise en charge globale de la personne dans son environnement, ils permettent de retarder son entrée en institution.

Mais le problème de santé publique actuel est que la maladie d'Alzheimer reste sous-diagnostiquée malgré toutes ces avancées, et que le coût de la dépendance qu'elle engendre, à l'échelon de la société, pourrait encore être réduit par la sensibilisation à l'intérêt d'un repérage précoce.

HISTORIQUE DES FAITS (MOLECULAIRES) MARQUANTS

1907: Aloïs Alzheimer démontre la présence de lésions cérébrales caractéristiques (plaques séniles et dégénérescence neurofibrillaire) chez certains déments, relativement jeunes (Auguste D., 51 ans)

1927: Divry montre que les plaques cérébrales de la maladie d'Alzheimer peuvent être colorées électivement par le rouge Congo, comme certaines substances amyloïdes, d'où le nom de plaques amyloïdes.

1963: Kidd démontre que la dégénérescence neurofibrillaire est constituée, à l'échelle de la microscopie électronique, de filaments caractéristiques: les PHF (paires hélicoïdales de filaments, paired helical filaments en anglais)

1984: Début de l'histoire moléculaire: Glenner et coll. démontrent que le constituant principal de la substance amyloïde est un peptide, nommé Abéta (amyloïde bêta)

1985: Brion et coll. démontrent la présence majeure de protéines Tau dans les PHFs

1986: phosphorylation anormale des protéines Tau des PHFs (Iqbal et coll.)

1987: Le peptide Abéta provient d'un fragment plus grand, la protéine APP (amyloid protein precursor)

1987: Le gène APP se trouve sur le chromosome 21 (Robakis, etc)

1989: Les protéines tau pathologiques sont des marqueurs de la dégénérescence neurofibrillaire (Flament et al)

1991: Des mutations sur le gène de APP sont directement responsables de formes familiales jeunes de maladie d'Alzheimer (Hardy et coll.)

1991, etc: Les protéines tau sont des marqueurs différentiels des maladies neurodégénératives avec pathologie tau, nommées Tauopathies (1998): profil type 1: Alzheimer 1991; type 2, PSP 1991, CBD: 1993; type 3: Pick (1996); type 4: Steinert (1996); mutations sur le gène Tau: FTDP-17:1999.

1996: Des mutations sur le gène de la préséniline, situé sur le chromosome 14, sont directement responsables de formes familiales jeunes de maladie d'Alzheimer (St Goerges Hyslop et coll.)

1997: élaboration de critères corrects pour le diagnostic neuropathologique (Consensus report NIA, Ass. Ronald Reagan)

1999: La préséniline est une gamma secrétase. C'est l'enzyme qui coupe (directement ou indirectement) Abeta de la protéine APP, en position gamma (plusieurs laboratoires)

1999: découverte de la bêta-secrétase, nommée BACE

1999: la vaccination (injection sous cutanée du peptide synthétique Abeta) fait disparaître les plaques amyloïdes des souris transgéniques APP*717 (Schenck et coll.)

2001: premiers essais thérapeutiques de la vaccination

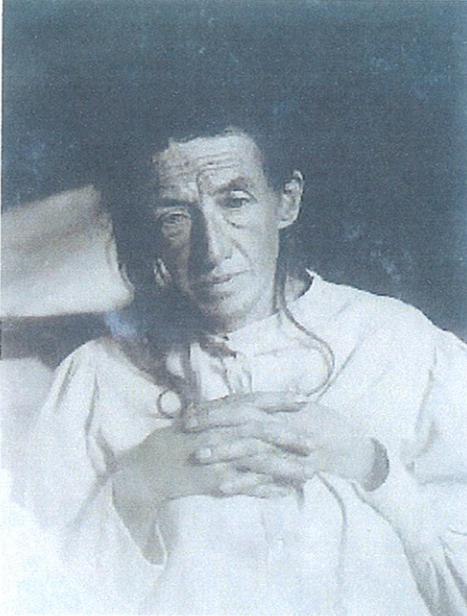
2002: arrêt brutal des essais thérapeutiques de vaccination

2003: reprise de la stratégie. De nombreux laboratoires proposent des modifications. Nous proposons une approche vaccinale plus efficace et moins dangeureuse (Sergeant et al, 2003).



LE CAS AUGUSTE D...

Alois ALZHEIMER présenta ce cas en 1906, lors d'une réunion scientifique.



" Bientôt apparurent des absences de mémoire de plus en plus graves. Elle ne se retrouvait plus dans son appartement, traînait les objets ici et là, les dissimulait, croyait parfois qu'on voulait la tuer et se mettait alors à crier. Son comportement à l'asile donne la preuve d'une totale confusion.

Elle est complètement désorientée dans le temps comme dans l'espace. Il lui arrive parfois de déclarer qu'elle ne comprend plus rien, qu'elle ne s'y reconnaît plus. [...]

Sa perception est complètement perturbée. Si on lui montre certains objets, elle les

désigne souvent correctement, mais aussitôt après, elle a tout oublié. Quand elle lit, elle saute d'une ligne à l'autre, à nonne les mots avec une intonation erronée. En écrivant, elle répète plusieurs fois les mêmes syllabes, en oublie d'autres et s'égaré rapidement. En parlant, elle s'embrouille ou utilise des paraphrases à la place d'un mot (verseur à lait pour tasse, par exemple). Manifestement, elle ne comprend pas le sens de nombreuses questions.

Elle semble avoir oublié l'usage de certains objets. La marche est normale et elle se sert correctement de ses mains. Le réflexe rotulien existe, les pupilles réagissent. Les artères radiales sont un peu rigides, le rythme cardiaque est normal, pas d'albumine. Les symptômes se manifestent de manière plus ou moins aiguë mais l'hébétude progresse en général. La mort intervient après quatre années de maladie. A la fin, la malade était totalement apathique, étendue sur son lit, les jambes allongées, incontinente et, malgré les soins, elle finit par avoir des escarres. [...] L'autopsie révéla une atrophie régulière du cerveau sans foyer macroscopique."



Konrad et Ulrike MAURER "ALZHEIMER" Ed. Michalon, 1999 [extraits]

IV.2- DEFINITIONS

IV.2.1- Les démences

- **Selon Jean-Etienne ESQUIROL** (médecin « aliéniste », 1772-1840) :

« L'homme en démence est privé des biens dont il jouissait autrefois. C'est un riche devenu pauvre ; l'idiot a toujours été dans l'infortune et la misère. »

➤ **Définition neurologique** : le terme démence désigne l'affaiblissement progressif de l'ensemble des fonctions intellectuelles, mémoire, attention, jugement, capacité de raisonnement et les perturbations des conduites qui en résultent.

L'accès à la représentation symbolique et l'organisation programmée du comportement sont sous la dépendance du néocortex, notamment des zones d'association temporales, pariétales et frontales.

La démence manifeste la dissolution de ce niveau d'organisation : la régression des capacités intellectuelles et les perturbations des fonctions cognitives résultent le plus souvent d'une disparition des neurones et d'une dégradation des réseaux synaptiques intéressant des régions étendues du cortex de l'un et l'autre hémisphère.

Plus rarement, des lésions sous-corticales sont responsables d'une démence : ces lésions intéressant les noyaux gris centraux ou le thalamus sont toujours bilatérales mais elles peuvent être relativement limitées ; il suffit qu'elles entravent les mécanismes responsables de l'activation ordonnée et cohérente du cortex.

- **Selon l'OMS**, dans sa Classification Internationale des Maladies 10^{ème} édition (CIM-10), la définition suivante est donnée :

« Altération progressive de la mémoire et de l'idéation, suffisamment marquée pour handicaper les activités de la vie quotidienne, apparue depuis au moins 6 mois, et présence d'au moins un trouble suivant : langage, calcul, jugement, altération de la pensée abstraite, praxies, gnosies ou modification de la personnalité. »

C'est une définition large qui ne suppose pas une dégradation intellectuelle importante mais une dégradation par rapport à l'état antérieur et une gêne dans le fonctionnement quotidien.

Le caractère global et acquis du déficit s'oppose :

- à l'atteinte élective d'une des fonctions cognitives par lésion localisée de l'encéphale ;
- au déficit global mais congénital des arriérations mentales.

Contrairement à ce que l'on observe dans la confusion mentale, autre cause fréquente d'altération globale des fonctions cognitives, l'évolution progressive et chronique vers un état le plus souvent spontanément irréversible, ainsi que l'absence de troubles marqués et persistants de la vigilance, caractérisent la démence.

« La démence » n'est qu'une définition syndromique et non un diagnostic ; les causes sont multiples même si certaines sont exceptionnelles.

Deux grandes catégories de démences peuvent être définies sur le plan étiologique : les **démences dégénératives** et les **démences non dégénératives** (tableaux 3 et 4).

Tableau 3 : ETIOLOGIES DES DEMENCES DEGENERATIVES

Démences dégénératives
<ul style="list-style-type: none"> ▪ maladie d'Alzheimer ▪ démences frontotemporales (dont maladie de Pick) ▪ démences à corps de Lewy ▪ dégénérescence cortico-basale ▪ démence avec maladie de Parkinson ▪ Paralyse Supranucléaire Progressive (Steele-Richardson-Oslewski) ▪ maladie de Huntington ▪ syndrome de Down (trisomie 21) ▪ syndrome de Gertsmann-Straussler-Scheinker ▪ autres causes

Tableau 4: ETIOLOGIES DES DEMENCES NON DEGENERATIVES

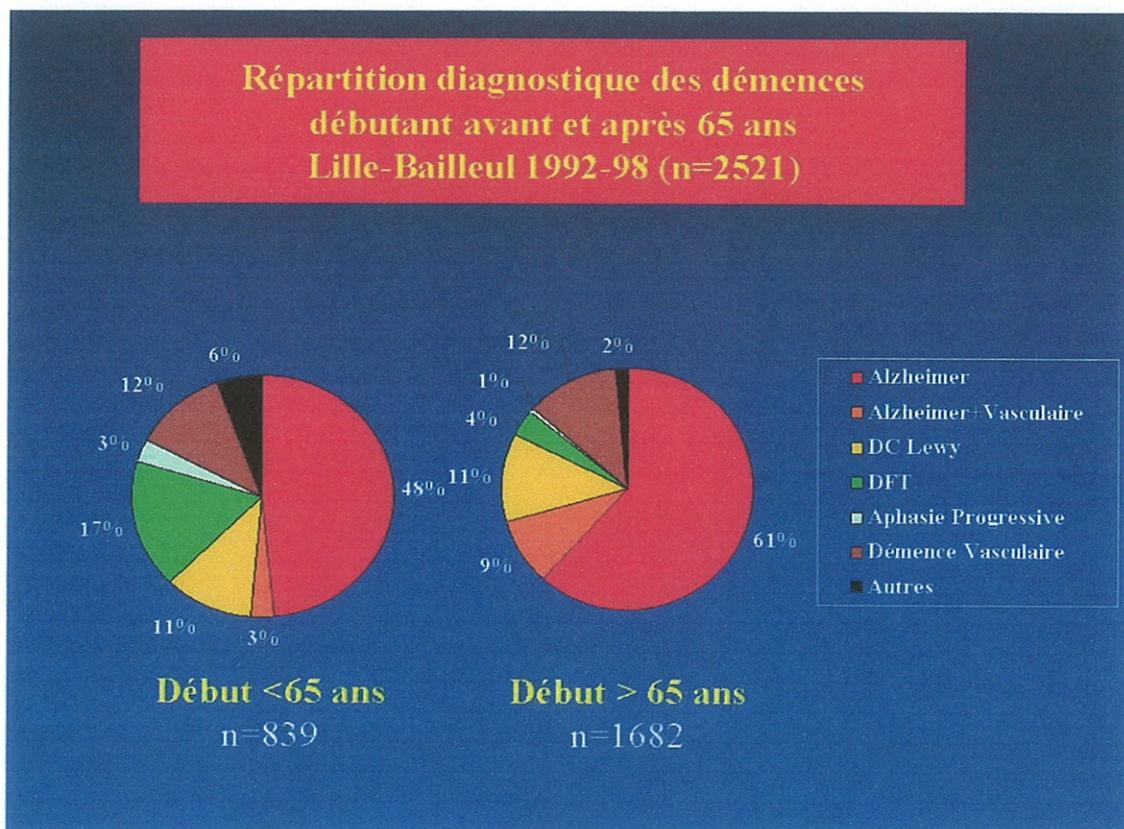
Démences non dégénératives	
<p><u>vasculaires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ infarctus multiples ▪ état lacunaire ▪ maladie de Binswanger ▪ angiopathie amyloïde ▪ démence hémodynamique <p><u>carencielles</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ vitamine B1 ▪ vitamine B12 (anémie macrocytaire) ▪ folates ▪ vitamine PP (pellagre) <p><u>métaboliques, endocriniennes</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ dysparathyroïdie ▪ dysthyroïdie ▪ séquelles d'anoxie ▪ encéphalopathie hépatique ▪ troubles hydro-électrolytiques ▪ processus expansif ▪ séquelles de traumatisme crânien 	<p><u>infectieuses et inflammatoires</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ démence du SIDA ▪ neuro-syphilis (paralysie générale) ▪ maladie de Creutzfeldt-Jakob ▪ maladie de Whipple ▪ leucoencéphalopathie multifocale ▪ sclérose en plaques <p><u>toxiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ iatrogène (neuroleptiques, anticholinergiques) ▪ toxiques (CO, C Cl₄, mercure) ▪ alcoolisme chronique ▪ syndrome de Korsakoff ▪ maladie de Marchiafava-Bignami ▪ dialyse chronique (aluminium) <p><u>mécaniques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ hydrocéphalie chronique de l'adulte (HPN)

Les démences dégénératives, où prédomine la démence de type Alzheimer, représentent 60 % de l'ensemble des démences. Les démences non dégénératives sont dominées en terme de fréquence par les démences vasculaires. Au processus pathogène vasculaire peut être associé un processus dégénératif ; on parle alors de démence mixte.

Quatre étiologies se partagent la majorité des étiologies des démences :

- la maladie d'Alzheimer ;
- la démence fronto-temporale ;
- la démence à corps de Lewy ;
- la démence vasculaire.

Comme nous le montre la figure suivante, la répartition diagnostique des différents types de démences varie selon l'âge de début de la maladie.



Source : Unité INSERM 422, Lille, équipe « VCDN » (Vieillesse Cérébrale et Dégénérescence Neuronale) dirigée par André Delacourte.

IV.2.2- Définitions selon le « DSM-IV »

Aujourd'hui, les démences ont des définitions bien codifiées par des critères diagnostiques internationaux établis par le National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke – Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) (Mckhann et al.) et le **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4^{ème} édition** (DSM-IV) (Guelfi et al. 1996 - American Psychiatric Association).

Le DSM-IV, présente les démences sous forme de traits cliniques plus que sous forme de critères de diagnostic comme dans les versions précédentes (DSM-III, DSM-III R) que nous ne détaillerons pas ici.

Cependant, les notions essentielles demeurent :

« La démence est un syndrome caractérisé par des déficits cognitifs multiples au sein desquels les troubles de mémoire sont nécessaires et prédominants ; ces déficits cognitifs restreignent l'activité du sujet par rapport à son activité antérieure, et ne sont pas liés à une confusion ou à une affection psychiatrique. »

L'accent est mis sur les troubles de la mémoire, et les troubles de la pensée abstraite comme ceux des fonctions exécutives sont considérés comme contingents.

Cette définition a l'inconvénient de ne pas être adaptée à certains types de démence où la mémoire est relativement conservée.

Par contre, l'intérêt de la version récente du DSM est d'essayer de remplacer les critères de diagnostic de « démence » par des critères organisés autour du **concept d'étiologie** : démence de type Alzheimer, démence vasculaire... En effet, la multiplicité des étiologies et des mécanismes physiopathologiques en cause, la variabilité des tableaux cliniques et des profils évolutifs permettent de comprendre qu'il n'y a pas une démence, mais des syndromes démentiels.

Les tests cognitifs utilisés en France dans le dépistage de la démence s'appuient sur la définition du DSM-IV, qui comprend une partie commune à l'ensemble des démences (*les critères « (A)...(1)...(a)... » ci-dessous sont ainsi nommés dans la définition-même du DSM-IV*) :

(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 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.

La deuxième partie de la définition du DSM-IV concerne les particularités propres aux étiologies de la démence : dégénératives, vasculaires, affections médicales générales, induites par une substance, étiologies multiples ou démence non spécifiée...

La maladie d'Alzheimer répond aux critères suivants :

(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, hématome 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 delirium.

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

La démence vasculaire répond aux critères suivants :

(C) Signes et symptômes neurologiques en foyer (exagération des réflexes ostéo-tendineux, réflexe cutané plantaire en extension, paralysie pseudo-bulbaire, troubles de la marche, faiblesse d'une extrémité...) ou mise en évidence d'après les examens complémentaires d'une maladie cérébro-vasculaire (par exemple infarctus multiples dans le cortex et la substance blanche sous-corticale) jugée liée étiologiquement à la perturbation.

(D) Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un delirium.

La démence mixte répond aux critères suivants :

(C) Mise en évidence, d'après l'histoire de la maladie, l'examen clinique ou les examens complémentaires que la perturbation a plusieurs étiologies.

IV.2.3- La maladie d'Alzheimer

La **maladie d'Alzheimer** (MA) est la cause la plus fréquente des démences (environ 60 %).

C'est la similarité des lésions neuropathologiques qui a permis de réunir sous le même nom l'objet rare qu'était la démence pré-sénile décrite par Aloïs Alzheimer en 1907 et la démence sénile sous l'appellation « **démence de type Alzheimer** » (DTA).

La MA est une démence dégénérative primaire. Elle consiste globalement en une atrophie et une mort neuronale progressive qui perturbent les circuits neuronaux surtout dans le système hippocampo-amygdalien et le néocortex associatif. Avant la mort du neurone, il existe une réduction de l'arborisation dendritique.

Les lésions les plus caractéristiques de la MA : dégénérescences neurofibrillaires, plaques séniles et angiopathies amyloïdes sont dites « séniles » car elles sont qualitativement identiques à certaines de celles observées au cours du vieillissement cérébral normal. En revanche, leur densité et leur répartition sont différentes.

Cependant, la MA n'est probablement pas l'évolution inéluctable du vieillissement cérébral mais une pathologie distincte dont le pic de fréquence est particulièrement tardif (80 à 90 ans).

Son diagnostic est ainsi l'un des plus précis et structuré en gériatrie et en particulier dans les démences.

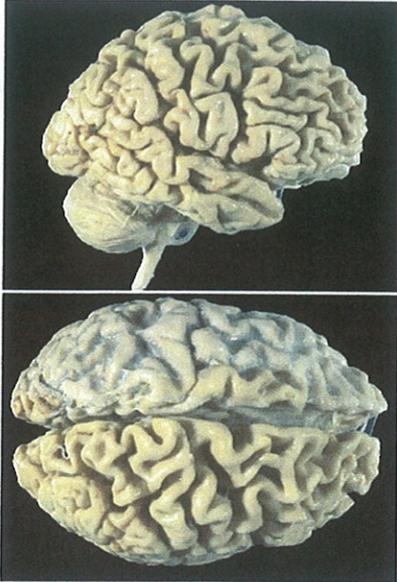
Sa physiopathologie est en partie élucidée, et son étiologie paraît multifactorielle : plusieurs hypothèses ont été émises sur l'origine de la maladie.

Sa prise en charge thérapeutique et socio-environnementale s'est considérablement améliorée au cours des deux dernières décennies.

IV.3- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

IV.3.1- Les lésions spécifiques

IV.3.1.1- L'atrophie corticale

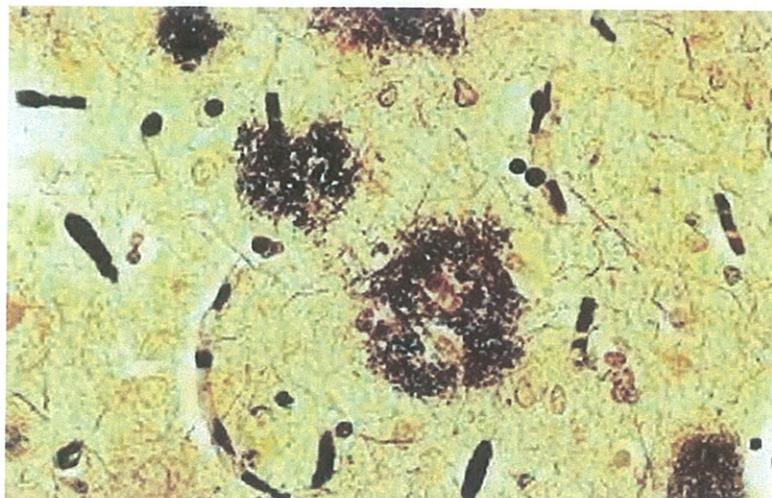


Chez les patients atteints de MA, le cerveau peut perdre 8 à 10 % de son poids tous les dix ans alors que chez des sujets sains cette perte n'est que de 2%.

L'atrophie corticale s'accompagne d'une dilatation des ventricules cérébraux et des sillons corticaux ainsi que d'une perte neuronale affectant particulièrement le système cholinergique (noyau basal de Meynert, septum, cortex entorhinal, amygdale et hippocampe).

IV.3.1.2- Les plaques séniles (PS)

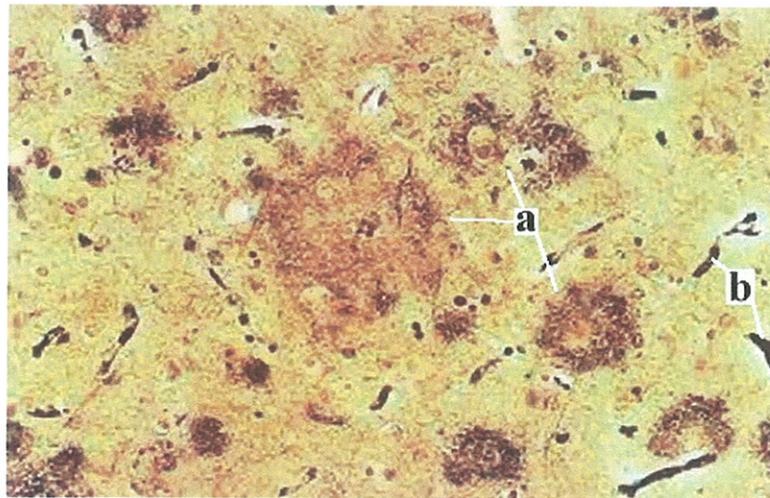
Ce sont des dépôts extracellulaires de substance amyloïde de forme sphérique. La substance amyloïde est formée de filaments d'un polypeptide de 39 à 43 acides aminés (42 AA dans sa forme la plus toxique) appelé protéine bêta-amyloïde (ou peptide β -A4 ou Ab) et dont la conformation en feuillets bêta-plissés lui confère son caractère insoluble et, probablement, sa toxicité.



Ce peptide provient d'un clivage anormal d'une glycoprotéine membranaire appelée *Amyloid Precursor Protein* (APP).

Les amas amyloïdes sont entourés de prolongements neuritiques et de cellules gliales, preuves de la mort cellulaire.

Les plaques séniles surviennent habituellement dix ans environ avant les dégénérescences neurofibrillaires (DNF). Leur corrélation avec la détérioration intellectuelle est plus faible que celle des DNF.



Marquage à l'imprégnation argentique d'une coupe de cortex humain.

Les vaisseaux sanguins (**b**) sont fortement marqués par la technique d'imprégnation argentique.

De multiples plaques séniles sont visibles (**a**).

Elles sont d'âge différent (aspect et taille variable). Leur centre, le coeur, est plus clair.

(Crédit photographique : Université Montpellier II – Noëlle BONS)

IV.3.1.3- Les dégénérescences neurofibrillaires (DNF)

A l'inverse des plaques séniles, les DNF se situent à l'intérieur des neurones.

Ce sont des écheveaux de filaments anormaux constitués, entre autres, d'une forme hyperphosphorylée de la protéine TAU qui prend alors l'aspect de paires de filaments hélicoïdaux. La protéine TAU normalement phosphorylée (2 ou 3 fois contre 5 à 9 fois dans la MA) joue un rôle dans la polymérisation-dépolymérisation des microtubules du cytosquelette neuronal et de fait, dans le transport axonal.

La substance bêta-amyloïde semble jouer un rôle indirect dans l'hyperphosphorylation de la protéine TAU alors que les apolipoprotéines E2 et E3 empêchent cette phosphorylation en formant un complexe avec la protéine TAU.

A l'inverse, l'apo E4 n'a pas d'affinité pour la protéine TAU et ne peut donc jouer ce rôle de protection.

Les DNF sont peu spécifiques puisqu'on les observe dans d'autres affections mais leur présence est très fortement liée à la diminution des fonctions intellectuelles.

IV.3.1.4- L'amylose vasculaire cérébrale

Des dépôts amyloïdes sont observés dans les artères de petit calibre (artères perforantes). La protéine amyloïde vasculaire est identique à celle des plaques séniles.

Inconstante dans le vieillissement « normal », elle est très souvent rencontrée dans la maladie d'Alzheimer.

IV.3.2- La biochimie de la maladie d'Alzheimer

Plusieurs molécules interviennent dans le processus physiopathologique de la MA. Leur rôle dans le déclenchement de ce processus n'est pas bien établi à l'heure actuelle.

IV.3.2.1- La cascade amyloïde

L'APP est une protéine très répandue dans l'organisme jouant plusieurs rôles dans les cellules, dans le SNC en particulier.

C'est une molécule d'interaction cellule-cellule, un récepteur de surface et un facteur de croissance (formation du cytosquelette, régulation du calcium intracellulaire, formation des synapses, modulation des cholinestérases...). Elle est véhiculée dans l'axone vers l'extrémité nerveuse et la synapse où elle joue un rôle important dans la plasticité neuronale et la neurotransmission.

Cette molécule existe sous trois formes provenant du *splicing* de l'ARN messenger : l'APP 695 (majoritaire dans le cerveau), l'APP 751 et l'APP 770 (toutes deux minoritaires mais possédant un domaine similaire aux inhibiteurs de protéases de la famille Kunitz). Ces deux dernières isoformes sont sur-exprimées dans la trisomie 21 et dans la MA.

Le clivage anormal de l'APP pourrait être dû soit à une mutation du gène codant (cette mutation n'est ni nécessaire, ni suffisante), soit à la présence d'un inhibiteur de protéase KPI (*Kunitz-type protease inhibitor*) qui pourrait empêcher l'action de l'alpha-sécrétase (protéase assurant le clivage non pathologique de l'APP) laissant ainsi le champ libre aux bêta-sécrétases et gamma-sécrétases produisant le fragment β -A4.

Ainsi, l'altération du transport de l'APP vers la synapse ou l'altération de son métabolisme aboutit à des pertes synaptiques se traduisant par un dysfonctionnement précoce dans le cerveau des patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Enfin, la mutation du gène de l'APP diminue la production de l'APP soluble sécrétée qui protège le neurone contre le stress oxydatif.

Les radicaux libres ont également été cités pour expliquer la formation de la protéine Ab et son agrégation via l'augmentation excessive de l'oxydation protéique et du potentiel redox.

La protéine bêta-amyloïde s'accumule dans le milieu extracellulaire puis s'agrège avec différentes substances (l'apolipoprotéine E, l'alpha-antichymotrypsine, l'acétylcholinestérase, la laminine, la fibronectine, l'ubiquitine, les protéoglycannes, l'aluminium, le fer, la protéine TAU...) (Beyreuther et al. 1997).

L'effet neurotoxique de ces dépôts amyloïdes serait à la fois direct et indirect, par induction d'une entrée massive de calcium dans la cellule (altération de la membrane cellulaire et stimulation des aminoacides excitateurs comme le glutamate) et par activation de la microglie qui provoque une augmentation des radicaux libres et des réactions inflammatoires (Yan et al. 1997).

Le résultat final de cette cascade est la mort neuronale.

IV.3.2.2- L'hyperphosphorylation de la protéine TAU

La protéine TAU est une protéine associée aux microtubules du cytosquelette. Son affinité pour ces structures est régulée par phosphorylation.

Une hyperphosphorylation de la protéine TAU empêche celle-ci d'exercer son rôle de polymérisation et de stabilisation des microtubules du cytosquelette neuronal. Il s'ensuit une perturbation du réseau microtubulaire et donc du transport axonal. L'atteinte de ce système vital entraînerait la dégénérescence du neurone.

Il se forme trois variants intracellulaires insolubles et pathologiques de la protéine TAU (TAU 55, TAU 64, TAU 69) qui s'agrègent par paires hélicoïdales de filaments et qui, après glycosylation, constituent les dégénérescences neurofibrillaires (DNF).

Les kinases impliquées dans l'hyperphosphorylation de la protéine TAU sont essentiellement des MAP-kinases (*Mitogen Activated Protein*). L'activation de ses MAP-kinases peut être due à différents facteurs : diffusion intraneuronale de substance amyloïde soluble, stimulation du glutamate induisant une entrée calcique.

Il existe un mécanisme de dégradation de la protéine TAU anormale : liaison à l'ubiquitine qui signale ainsi les protéines à dégrader aux protéasomes 26 S ATP-dépendants. Il a été montré que les taux d'ubiquitine libre et conjuguée augmentent lors de la réponse cellulaire normale aux stress de type oxydatifs, ischémiques et excitotoxiques. Cependant, dans la maladie d'Alzheimer, l'Ab inhibe le fonctionnement du protéasome conduisant ainsi à l'accumulation et à l'agrégation des protéines TAU hyperphosphorylées dans les DNF.

IV.3.2.3- L'hypométabolisme cérébral

Aux stades précoces de la MA, des études par PET-scan (Tomographie par Emission de Positons) ont montré une réduction de l'utilisation du glucose dans le cerveau des patients. Des auteurs ont montré que ce phénomène est dû, pour une large part, à une diminution de l'activité du signal de transduction des récepteurs à l'insuline.

Dans certaines formes de démence, une mutation dans un gène mitochondrial codant pour la cytochrome oxydase semble être la cause à la fois d'une production de radicaux libres et d'un dysfonctionnement métabolique du neurone qui le fragilise face aux différents stress.

IV.3.2.4- Le stress oxydatif

Une corrélation entre des mutations héréditaires de l'ADN mitochondrial et certaines formes de la MA a été mise en évidence (Mattson 1997). Les gènes mis en cause sont ceux des cytochrome-oxydases (CO) I et II qui font partie de la chaîne de transport d'électrons de la mitochondrie.

Ces mutations ont pour conséquence une réduction de l'activité des CO et donc une accumulation des radicaux oxygénés actifs. Ces résultats sont à mettre en parallèle avec la baisse des taux des CO dans le cerveau des patients atteints de MA, les déficits du métabolisme énergétique et le rôle des radicaux libres dans cette pathologie.

Le schéma physiopathologique serait le suivant :

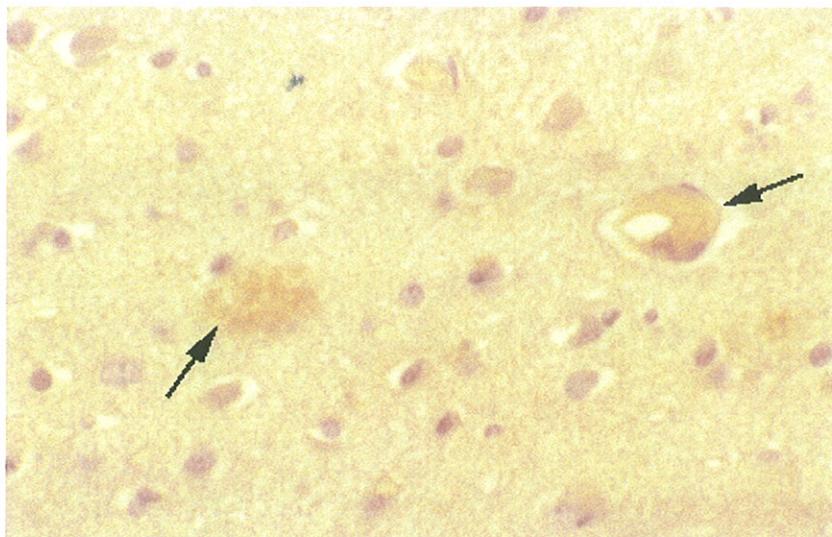
- mutation du mt-DNA => baisse des CO => augmentation des RL => augmentation de la peroxydation lipidique membranaire => diminution de l'entrée du glucose dans le neurone => baisse de l'activité des ATPases => augmentation de la vulnérabilité des neurones à l'excitotoxicité et à l'apoptose.

IV.3.2.5- L'inflammation

Des études épidémiologiques ont montré un effet protecteur des anti-inflammatoires contre la survenue de la MA chez les patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde.

A partir de cette donnée, il a été mis en évidence la présence en abondance de cytokines (en particulier l'interleukine-1-bêta) dans le cerveau atteint de MA. Cette cytokine ou un autre médiateur de l'inflammation (complément...) pourrait jouer un rôle dans la neurotoxicité de la protéine amyloïde.

L'accumulation de l'A-bêta semble induire une activation locale de la microglie et des astrocytes qui libèrent alors des cytokines et des protéines de phase aiguë. L'interleukine-1 (IL-1) active la synthèse de l'APP. Sa production en excès pourrait saturer l' α -sécrétase et dévier le métabolisme de l'APP vers la β -amyloïde.



Coupe de **cortex humain** marqué par immunocytochimie avec un **anticorps anti-A β** .

Dépôts diffus (flèche de gauche) et dépôts vasculaires (flèche de droite)
(Crédit photographique : Université Montpellier II – Noëlle BONS)

D'autre part, les cellules gliales sont responsables de la synthèse des apo E qui elles-mêmes jouent un rôle important dans l'amyloïdogénèse. En effet, l'isoforme la plus fréquente apo E3 se lie à la forme a de l'APP soluble en masquant le(s) domaine(s) responsable(s) de l'activation de la microglie.

De ce fait, la réaction inflammatoire n'a pas lieu. L'apo E4 possède une affinité beaucoup plus faible pour la APP- α permettant ainsi l'inflammation.

Ce processus inflammatoire peut enfin générer une augmentation locale des radicaux libres.

IV.3.2.6- Les neurotransmetteurs

Les lésions de la MA touchent principalement les voies cholinergiques mais d'autres régions sont atteintes également. Il en résulte une diminution parfois massive des taux de neurotransmetteurs circulant dans le cerveau.

Le déficit cholinergique peut atteindre jusqu'à 90 % dans les stades sévères de la maladie et concerne le néocortex, l'hippocampe, le noyau basal de Meynert, la bandelette diagonale de Broca, le septum, le striatum et le thalamus.

Le déficit somatostatinergique touche le néocortex et l'hippocampe. La baisse des concentrations peut atteindre 60 %.

Tableau 5 : DEFICITS EN NEUROTRANSMETTEURS AUTRES QUE CHOLINERGIQUES ET SOMATOSTATINERGIQUES

Neurotransmetteur	Evolution dans la maladie d'Alzheimer
Neuropeptide Y	diminution dans le cortex temporal, l'hippocampe
Substance P	diminution dans le néocortex et l'hippocampe
Corticolibérine (CRF)	diminution dans le cortex, le noyau caudé
Noradrénaline	diminution de 30-40% dans le cortex, l'hippocampe
Sérotonine	diminution dans les structures corticales et sous-corticales
Dopamine	pas d'altération
Gaba	diminution modeste dans le cortex et l'hippocampe

Il existe également des modifications concernant les récepteurs, en particulier à l'acétylcholine. La densité des récepteurs nicotiniques baisse au niveau du cortex, alors que celle des récepteurs muscariniques se maintient dans les régions corticales et hippocampiques.

Ceci a résulté dans le développement d'agonistes muscariniques.

La répercussion de la MA sur plusieurs systèmes de neurotransmission explique les limitations des traitements exclusivement cholinomimétiques.

IV.3.2.7- La génétique de la MA

Plusieurs mutations génétiques ont été associées à la MA grâce à l'étude de cas familiaux de cette maladie (Hardy 1997 ; Selkoe 1997). Cependant, l'existence de formes familiales ne doit pas conduire à conclure que c'est une maladie héréditaire. Cinq gènes ont été identifiés (*tableau 6*).

Tableau 6 : MUTATIONS GENETIQUES CORRELEES A LA MA ET LEURS CONSEQUENCES

Gène	Chromosome	Molécule	Age moyen de survenue	Conséquence biologique	Conséquence clinique
APP	21	APP	50aine	Augmentation de la production de Ab totale et Ab 42	MA familiale et/ou angiopathie amyloïde
S 182	14	Préséniline-1	40aine 50aine	Augmentation de la production de Ab 42	MA familiale
STM2 ou E5-1	1	Préséniline-2	50aine	Augmentation de la production de Ab 42	MA familiale
Apo E4	19	Apo E4	60aine et plus	Augmentation de la densité des plaques de Ab et des dépôts vasculaires	Risque supérieur de MA
CO I, CO II	mt-DNA	Cytochrome oxydases I et II	60aine et plus	Stress oxydatif Déficits métaboliques	Risque supérieur de MA

Dans les formes familiales, les mutations sur le gène de la PS-1 sont les plus fréquentes, aboutissant en règle générale à un début précoce de la maladie (il a été rapporté des cas de début à 30 ans). L'évolution est rapide et peut comporter des myoclonies et des crises d'épilepsie.

Les mutations du gène de la PS-2 sont plus rares (cas des « allemands de la Volga »). La maladie se déclare vers 55 ans mais ne montre aucune différence clinique avec la forme sporadique.

Les mutations des gènes des présénilines auraient pour conséquence une altération de l'homéostasie calcique dans le réticulum endoplasmique, une augmentation du stress oxydatif mitochondrial et de l'apoptose.

Le gène de l'APP présente de rares mutations (moins de trente familles connues aujourd'hui dans le monde). La maladie débute vers 50 ans et présente une évolution classique.

L'apolipoprotéine E est une molécule très répandue dans l'organisme où elle joue notamment un rôle de transporteur du cholestérol. Le gène de l'apo E existe sous la forme de trois allèles : e2, e3, e4. L'apo E4 est un facteur de risque majeur de MA tardive, qu'elle soit familiale ou sporadique. Inversement, l'apo E2 semble être un facteur protecteur. L'isoforme la plus répandue de cette protéine est l'apo E3. L'apo E4, après oxydation, forme un complexe avec la protéine amyloïde qui se retrouve dans les plaques séniles.

IV.4- FACTEURS DE RISQUE

Même si les connaissances sur la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer ont beaucoup progressé depuis une dizaine d'années, les mécanismes à l'origine de cette pathologie sont loin d'être élucidés. La connaissance des différents facteurs de risque de cette pathologie semble primordiale, non seulement dans le but de mieux connaître la maladie, mais également pour ouvrir des pistes de prévention afin d'en diminuer l'incidence.

De nombreux facteurs ont été impliqués dans la survenue d'une démence de type Alzheimer (DTA) (Breteler et al. 1992 ; Fratiglioni 1996 ; Cummings et al. 1998). C'est en fait une pathologie multifactorielle, où interviennent des combinaisons de facteurs à la fois individuels (avec probablement des prédispositions génétiques) et environnementaux, qui interagissent dans la pathogénèse de la MA.

Il existe un consensus sur le rôle de certains d'entre eux : c'est le cas notamment pour l'âge (l'incidence augmente de façon linéaire après 75 ans) et l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E, qui sont reconnus comme associés à un risque accru de DTA.

D'autres facteurs sont plus controversés, ou ont été plus rarement étudiés.

Notamment, le rôle de certains facteurs, mis en évidence à partir d'études cas-témoins en milieu hospitalier sur des cas prévalents de démence, n'a pas été confirmé par des études de cohorte sur des cas incidents de démence au sein d'une population. Si les études de cohorte nécessitent des efforts importants à la fois financiers et logistiques, ce sont pourtant celles qui présentent le moins de biais pour l'étude des facteurs de risque d'une maladie comme la démence (Evans et al. 1997).

Il ne s'agit pas ici de faire une revue exhaustive de tous les facteurs impliqués dans la survenue d'une DTA, la littérature sur ce thème étant devenue considérable ces dernières années ; nous présenterons uniquement les principaux facteurs de risque potentiels.

Il convient tout d'abord de bien différencier les maladies d'Alzheimer à début précoce, d'origine principalement génétique, des formes sporadiques à début plus tardif. En effet, nous avons vu que certaines formes de MA peuvent être attribuées à des mutations génétiques identifiées au niveau des chromosomes 21, 14 ou 1. Ces mutations sont responsables du développement de MA bien avant 65 ans, mais qui représentent au total moins de 5 % des cas recensés de la maladie.

Nous nous limiterons ici aux formes dites « sporadiques » de la MA, survenant après 65 ans, et représentant la plus grande majorité des cas.

IV.4.1- L'âge

L'âge est sans conteste le principal facteur de risque de MA (Letenneur et al. 1994a ; Launer et al. 1999), avec une incidence doublant pratiquement par tranche d'âge de 5 ans.

IV.4.2- Le sexe féminin

Les femmes ont un risque de maladie d'Alzheimer accru par rapport aux hommes (Fratiglioni et al. 1997 ; Launer et al. 1999), particulièrement après l'âge de 75-80 ans (Letenneur et al. 1999 ; Fratiglioni et al. 2000a).

Dans l'étude **PAQUID**, l'incidence de la MA était plus élevée chez les hommes que chez les femmes avant 80 ans, mais plus élevée chez les femmes que chez les hommes après 80 ans. Le risque relatif de développer une MA pour une femme a été estimé à 0,82 à 75 ans, et à 1,71 à 85 ans, par rapport à un homme du même âge.

Beaucoup de différences existent entre hommes et femmes, qui expliquent potentiellement cette différence d'incidence en fonction du sexe : différences biologiques et hormonales, avec notamment un possible effet protecteur des oestrogènes, différences génétiques, mais également différences socio-culturelles.

L'écart d'espérance de vie entre les deux sexes peut aussi expliquer les résultats observés, les hommes survivants étant sans doute plus résistants aux maladies dégénératives. Il faut noter que dans certains pays où l'écart d'espérance de vie est moindre, comme aux Etats-Unis, la différence d'incidence entre hommes et femmes n'a pas été retrouvée (Edland et al. 2000).

IV.4.3- Les facteurs génétiques

Ils sont également reconnus comme des déterminants de démence et en particulier dans la MA ; mais un seul fait l'objet d'un consensus général, en dehors des formes héréditaires autosomiques dominantes : la présence de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E (Farrer et al. 1997).

L'effet de l'allèle e4 est présent à tout âge, de 40 à 90 ans, mais bien moindre après 70 ans.

De multiples polymorphismes génétiques ont été étudiés dans différentes populations, mais presque tous les résultats sont controversés ou encore non reproduits. De même, de multiples travaux ont été publiés sur des interactions possibles entre gènes et gènes ou gènes et facteurs environnementaux, mais aucun résultat ne fait encore l'objet d'un consensus.

IV.4.4- Les antécédents familiaux de démence

Plusieurs études, essentiellement transversales, ont mis en évidence un risque accru de MA chez les sujets ayant un parent au 1^{er} degré atteint de cette pathologie (Mohs et al. 1987 ; Breitner et al. 1988), le risque relatif ayant été estimé chez ces sujets entre 2 et 4 par rapport aux sujets n'ayant pas d'antécédents familiaux de MA. Cependant, dans le cadre de l'étude EURODEM, la ré-analyse des données groupées de plusieurs grandes cohortes européennes prospectives en population n'a pas retrouvé d'association entre antécédents familiaux et risque de MA (Launer et al. 1999).

Ce facteur de risque reste donc actuellement controversé dans les formes tardives de la MA par rapport à l'aspect contradictoire de certaines études statistiques, même si l'existence d'une prédisposition génétique est clairement établie (apo E4).

IV.4.5- La taille de la tête

Plusieurs études ont mis en évidence une association entre petit périmètre crânien et risque accru de MA, association persistant après ajustement sur différents facteurs de confusion possibles (Graves et al. 1996 ; Mori et al. 1997 ; Schofield et al. 1997). Par ailleurs, une petite taille cérébrale a également été associée à un début plus précoce de MA (Schofield et al. 1995).

Ces associations pourraient être le fait d'une population neuronale plus importante dans les cerveaux de taille plus grosse, avec plus de connexions cérébrales, protégeant contre, ou retardant le début de la MA.

Cependant, ces résultats préliminaires devront être confirmés.

IV.4.6- Principale profession exercée – niveau d'éducation

La relation entre principale profession exercée et risque de démence ou de MA est elle aussi controversée.

Si certains auteurs ont mis en évidence un risque accru de démence parmi les travailleurs manuels, versus les non-manuels (Bickel et al. 1994 ; Stern et al. 1994a ; Bonaiuto et al. 1995 ; Mortel et al. 1995), d'autres n'ont pas retrouvé une telle association (Paykel et al. 1994, Callahan et al. 1996 ; Evans et al. 1997 ; Jorm et al. 1998). De nombreuses différences méthodologiques et notamment l'ajustement plus ou moins précis sur le niveau d'éducation des sujets, facteur principal à prendre en compte, peuvent en partie expliquer ces résultats discordants.

Par contre, on parle de « **plasticité neuronale** », ou « réserve neuronale » comme facteurs neuroprotecteurs : même si ces facteurs sont difficiles à quantifier et à apprécier chez un individu, on suppose que le niveau d'éducation et/ou d'entraînement intellectuel freineraient l'évolution de la maladie.

A niveau égal de pathologie, un bon développement cérébral et/ou un réseau neuronal dense assureraient le pouvoir de compensation et préserveraient plus longtemps de l'avancée dans la maladie.

IV.4.7- Activités de loisirs

La pratique d'activités telles que jardiner, voyager, bricoler ou tricoter, est également associée à un risque moindre de démence et de maladie d'Alzheimer (Fabrigoule et al. 1995). La pratique de ces activités, ayant en commun la nécessité de planifier les tâches, pourrait constituer un entraînement permettant au sujet de maintenir ses capacités, retardant ainsi l'apparition de la démence.

IV.4.8- Statut matrimonial et environnement social

Des associations ont été mises en évidence entre risque de démence ou de maladie d'Alzheimer et à la fois le statut matrimonial (Helmer et al. 1999) et le réseau social (Fratiglioni et al. 2000b). Les sujets célibataires ou vivant seuls ont un risque double de développer une démence par rapport à des sujets vivant en couple ; un faible réseau social augmente le risque de démence de 60 %.

Ces éléments pourraient favoriser la stimulation cognitive, soit à l'intérieur du couple, soit par un réseau social plus développé, et ainsi protéger contre, ou retarder, la phase clinique. D'où l'importance du maintien d'une vie harmonieuse chez les sujets âgés.

IV.4.9- Personnalité antérieure et événements de vie

Pour certains auteurs, la plus grande fréquence d'événements de vie défavorables chez des sujets devenus déments par rapport à des sujets témoins étaye l'hypothèse d'un mécanisme biologique commun aux deux pathologies et lié au stress (Persson et al. 1996).

Ainsi, les réactions de stress précoces et ensuite répétées dans l'existence feraient d'abord le lit de la dépression en augmentant les taux de glucocorticoïdes au niveau de l'hippocampe, puis celui de la démence par un effet délétère (Raskind 1998).

D'autres hypothèses plus psychodynamiques sont avancées : la dépression du sujet âgé et la démence constitueraient deux stades successifs d'adaptation précaire d'un sujet incapable de se soumettre aux exigences du milieu (Clément 1997).

IV.4.10- Les antécédents de traumatisme crânien

L'association entre démence et traumatisme crânien (TC) est largement controversée. Si des études ont révélé un risque augmenté de MA chez les sujets ayant des antécédents de TC (Heyman et al. 1984 ; French et al. 1985 ; Mayeux et al. 1993), d'autres n'ont pas retrouvé cette association (Chandra et al. 1989 ; Broe et al. 1990 ; Li et al. 1992).

En outre certains auteurs ont mis en évidence une interaction avec le gène de l'apolipoprotéine E, l'effet du TC étant majoré chez les sujets porteurs de l'allèle e4 (Mayeux et al. 1995).

La plupart de ces études antérieures sont des études transversales sur des cas prévalents de démence.

Les résultats obtenus à partir des données d'incidence en population d'EURODEM (Launer et al. 1999) et de la Rotterdam Study (Mehta et al. 1999) n'ont retrouvé aucune association significative entre TC et risque de MA ou de démence, ni d'interaction entre TC et apolipoprotéine E (Mehta et al 1999).

IV.4.11- La dépression

Tony JORM (Jorm 2000) a publié en 2000 une revue de la littérature sur l'association entre dépression et démence. Si cette association est confirmée par cette revue avec un risque relatif de 1,16 à 3,50 pour les études cas-témoins et 1,08 à 3,20 pour les études de cohorte, l'auteur pose le problème de l'interprétation de ces résultats.

Selon lui, six hypothèses sont envisageables :

- 1- Les traitements anti-dépresseurs sont des facteurs de risque de démence ;
- 2- La démence et la dépression ont des facteurs de risque communs ;
- 3- La dépression est un syndrome prodromique de la démence ;
- 4- La dépression est réactionnelle à des troubles cognitifs précoces ;
- 5- La dépression abaisse le niveau de détection de la démence ;
- 6- La dépression est un facteur causal de la démence (Clément et al. 1997).

Les quatre dernières hypothèses paraissent les plus crédibles selon JORM.
Cette discussion est exemplaire et pourrait s'appliquer à beaucoup de facteurs de risque.

IV.4.12- Consommation de vin et autres facteurs diététiques

Une consommation modérée de vin pourrait avoir un effet protecteur sur la survenue d'une démence ou d'une maladie d'Alzheimer (Orgogozo et al. 1997).

Le risque relatif associé à une consommation de 2 à 4 verres de vin par jour a été estimé à 0,28 pour la MA. La mise en évidence d'une telle association incite à la prudence en raison des risques pour la santé publique qu'elle pourrait générer, particulièrement par ses effets néfastes possibles sur la prévention de l'alcoolisme.

Les données de PAQUID ont été ré-analysées par un épidémiologiste américain reconnu (Lemeshow et al. 1998) en tenant compte de tous les facteurs d'ajustement possibles inclus dans les données de la cohorte, en particulier les performances cognitives initiales et la technique d'échantillonnage. Les résultats sont identiques.

Plusieurs mécanismes peuvent être évoqués : un rôle anti-oxydant de certains composants du vin, notamment les tanins, un effet pseudo-œstrogène de l'alcool ; d'autres facteurs indirects pourraient également intervenir comme la convivialité associée à une consommation modérée de vin autour de repas équilibrés.

Ces résultats ont été reproduits par la cohorte de Rotterdam, mais ne semblent pas être liés au vin mais à l'alcool.

Quoiqu'il en soit, il s'agit de résultats d'observation qui ne permettent pas de conclure formellement à la causalité.

D'autres facteurs diététiques ont été étudiés comme la consommation de poisson (Kalmijn et al. 1997) ou d'anti-oxydants qui seraient associée à un risque moindre de MA. Mais ces résultats doivent être reproduits.

IV.4.13- Composition de l'eau de boisson

L'hypothèse d'une relation entre aluminium et risque de démence est ancienne, basée sur la neurotoxicité de l'aluminium. Cependant, cette relation est très controversée : des études antérieures ont pour certaines trouvé une association (Martyn et al. 1989 ; Flaten 1990 ; McLachlan et al. 1996), pour d'autres le rôle de l'aluminium n'a pas été mis en évidence dans la pathogénèse de la MA (Forster et al. 1995 ; Martyn et al. 1997).

Par contre, des résultats de PAQUID montrent une association entre un taux élevé d'aluminium (>100 µg/l) dans l'eau de boisson et un risque accru de MA, avec un risque relatif à 2 (Rondeau et al. 2000).

Si un tel facteur de risque est confirmé, des mesures pourraient être prises (modification du traitement de l'eau), permettant de réduire l'incidence de la MA.

IV.4.14- Les oestrogènes

Le traitement substitutif de la ménopause par oestrogénothérapie a été associé à un risque moindre de développer une MA par plusieurs auteurs (Paganini-Hill et al. 1994 ; Kawas et al. 1997).

Cette propriété protectrice des oestrogènes pourrait être expliquée par des effets à la fois neurotrophiques, neuroprotecteurs, et par une amélioration de la circulation cérébrale.

Cependant, l'effet protecteur des traitements hormonaux substitutifs (THS) de la ménopause a récemment été remis en cause. Les oestrogènes apparaîtraient comme un facteur de risque potentiel de démence pour certains auteurs (Schumaker et al. 2004).

IV.4.15- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Plusieurs études ont montré une association entre consommation régulière d'AINS et risque moindre de MA (Breitner 1996).

Les AINS agiraient par le biais d'une diminution des phénomènes d'inflammation mis en cause dans la physiopathologie de la maladie ; ils offrent donc des pistes de prévention intéressantes.

IV.4.16- Les facteurs vasculaires

Si le rôle des facteurs de risque vasculaires, dont l'hypertension artérielle, est reconnu comme majeur dans la survenue des démences vasculaires, la relation entre facteurs vasculaires et MA est moins claire.

Alors que dans les années 1980, les critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA excluait toute pathologie vasculaire pour porter un diagnostic de maladie d'Alzheimer probable, la place des facteurs de risque vasculaires a été plus récemment remise en lumière dans la survenue d'une MA.

L'hypertension artérielle et l'athérosclérose semblent associées à un risque accru de MA (Skoog et al. 1996 ; Hofman et al. 1997), et le traitement de l'hypertension artérielle pourrait entraîner une réduction importante de l'incidence de la MA (Forette et al. 1998).

Le diabète majorerait également le risque de survenue de MA, les sujets diabétiques ayant un risque de MA multiplié par 1,9 (Ott et al. 1999, Rotterdam Study).

Pour **le tabac**, les premières études cas-témoins sur la relation entre consommation tabagique et apparition d'une MA montraient un effet protecteur de cette consommation (Lee 1994). L'explication proposée était alors une probable compensation du déficit cholinergique existant dans la MA par la nicotine contenue dans le tabac, stimulant les récepteurs cholinergiques nicotiniques.

Plus récemment, des résultats inverses ont été trouvés dans le cadre d'études de cohortes prospectives en population (Ott et al. 1998 ; Merchant et al. 1999), montrant un effet néfaste de la consommation tabagique sur la survenue d'une MA (risque relatif=2,3), particulièrement chez les sujets non porteurs de l'allèle e4 de l'apolipoprotéine E.

Enfin, les résultats sont très controversés sur le lien entre marqueurs biologiques du **métabolisme lipidique** et risque de MA. Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte PAQUID montre une relation inverse entre taux d'HDL-cholestérol et risque de démence, avec un risque relatif de 0,1 chez les sujets ayant un taux d'HDL élevé (Bonarek et al. 2000). Ce résultat impressionnant doit être confirmé.

Cette analyse non exhaustive des facteurs de risque de maladie d'Alzheimer confirme qu'elle est bien une maladie multi-factorielle.

Un classement des différents facteurs de risque pourrait être établi, en fonction de leur probabilité plus ou moins grande d'être effectivement associés à la survenue d'une MA tardive :

(**FDR** = facteur de risque ; **FP** = facteur protecteur)

➤ **facteurs certains**

- âge élevé : FDR
- apo E4 : FDR

➤ **facteurs probables**

- sexe féminin : FDR
- bas niveau d'éducation : FDR

➤ **facteurs possibles**

- pratique d'activités de loisirs : FP
- réseau social développé et vie de couple : FP
- événements de vie, stress précoces et répétés : FDR
- consommation modérée de vin : FP
- facteurs diététiques (poisson, anti-oxydants) : FP
- AINS : FP
- oestrogènes : FDR
- athérosclérose : FDR
- HTA systolique : FDR
- diabète : FDR
- consommation tabagique : FDR
- antécédents familiaux de démence : FDR
- aluminium : FDR
- petite taille de la tête : FDR

➤ **facteurs peu crédibles**

- antécédents de traumatismes crâniens : FDR
- profession manuelle : FDR.

Cette classification n'est bien sûr qu'un point de vue, très dépendant de l'interprétation des résultats de la littérature. En outre, elle sera probablement caduque, si d'autres résultats viennent à être publiés. Seule une étude de prévention permettrait sans doute à la fois de conforter la crédibilité des relations observées et d'ouvrir des pistes de prévention.

IV.5- EPIDEMIOLOGIE

La maladie d'Alzheimer, par son ampleur, concerne l'ensemble des professionnels de santé, généralistes et spécialistes.

La MA est la forme la plus commune des démences ; on estime en effet que les démences de type Alzheimer (DTA) représentent 65 % des cas de démences, les autres formes étant les formes vasculaires, les démences à corps de Lewy, les démences frontotemporales et les autres types de démences.

La prévalence comme l'incidence de la démence augmentent exponentiellement avec l'âge après 65 ans.

On estime ainsi qu'environ 30 % des personnes de plus de 80 ans sont atteintes, à des degrés divers, de démence.

Durant les 15 dernières années, des études en population générale ont été mises en place, grâce auxquelles on dispose désormais de données fiables sur les taux, les facteurs étiologiques et l'évolution de la MA.

En France, l'étude **PAQUID** (Personnes Agées QUID) est la seule étude épidémiologique qui permette de fournir des informations sur la prévalence et l'incidence de la MA.

Cette étude longitudinale vise à étudier les déterminants du vieillissement normal et pathologique. Elle incluait à l'origine 3777 sujets tirés au sort à partir des listes électorales de 75 communes de **Dordogne et de Gironde**. Ces sujets sont suivis régulièrement depuis leur inclusion jusqu'à aujourd'hui pour les survivants, soit près de 20 années de suivi.

D'après les données récentes de l'étude PAQUID, 800 000 patients en France sont atteints de cette maladie, avec 160 000 nouveaux cas chaque année.

IV.5.1- Prévalence et incidence de la maladie d'Alzheimer

IV.5.1.1- Estimation de la prévalence

La majorité des cas de démences se rencontre après 65 ans, et même après 75 ou 80 ans. Ce sont ces cas, nombreux, qui posent un réel problème de santé publique (Ramaroson et al. 2003).

La maladie existe avant 65 et même 60 ans, mais si individuellement, cette survenue précoce est tragique, ces démences précoces représentent une faible proportion de cas. Des estimations réalisées par le groupe **EURODEM** (réunissant les données de plusieurs études de cohortes européennes), donnaient une prévalence de 32 000 personnes de moins de 65 ans présentant une démence en 2004 en France. Pour ces cas précoces, le problème principal est le manque de structures de prise en charge, les établissements d'hébergement étant réservés aux 60 ans et plus (EHPAD).

En raison du sous-diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés, des données fiables concernant son épidémiologie ne peuvent être obtenues qu'à partir d'études longitudinales en population, dans lesquelles un diagnostic actif de démence est réalisé. Mais du fait de la durée et du coût de la mise en place de telles études, peu de publications récentes existent concernant la prévalence de la MA et des syndromes apparentés.

Les estimations les plus récentes ont été publiées en 2003 pour la France, 2004 pour les Etats-Unis, 2005 pour l'Italie. Devant les écarts entre ces différentes estimations, un rapport récent de l'OCDE préconisait de se baser sur les estimations fournies par le groupe EURODEM (*tableau 7*).

Tableau 7 : PREVALENCE DE LA MA ET DES SYNDROMES APPARENTES EN FONCTION DE L'AGE ET DU SEXE SELON DIFFERENTES ETUDES LONGITUDINALES EN POPULATION (CHS : Cardiovascular Health Study)

%	EURODEM (Europe)	PAQUID (France)	Faenza et Granarolo (Italie)	CHS (USA)
Hommes				
65 - 69	1,6	-	0,76	13,7
70 - 74	2,9	-	1,8	
75 - 79	5,6	7,7	5,6	15,4
80 - 84	11,0	12,5	15,0	33,3
> 85	18,0	23,9	23,8	42,9
Femmes				
65 - 69	1,0	-	1,2	10,4
70 - 74	3,1	-	3,2	
75 - 79	6,0	5,7	6,0	20,6
80 - 84	12,6	16,6	13,1	32,6
> 85	25,0	38,4	34,6	50,9

D'après Lobo et al., Ramarason et al., Fitzpatrick et al., et De Ronchi et al.

Globalement, chez les sujets de 75 ans et plus, la prévalence est estimée à 13,2 % pour les hommes et à 20,5 % pour les femmes dans PAQUID.

Pour l'ensemble des 65 ans et plus, la moyenne des prévalences globales estimées par les différentes études est, bien sûr, beaucoup plus faible : 6,1 % chez les hommes et 8,9 % chez les femmes. En rapportant ces chiffres à la population métropolitaine française fournie par l'INSEE en 2004, on peut estimer le nombre de sujets déments en France à 856 662 personnes de 65 ans et plus (*tableau 8*).

Ces cas surviennent pour 72 % chez des femmes et pour 73 % chez des personnes de 80 ans et plus.

Tableau 8 : ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES ATTEINTES DE DEMENCE EN 2004 EN FRANCE METROPOLITAINE

Age	Hommes	Femmes	Ensemble
65-69	9 149	16 561	25 710
70-74	19 711	44 816	64 527
75-79	65 798	71 349	137 147
80-84	71 217	164 112	235 329
85-89	40 491	121 165	161 656
90 et +	31 841	200 452	232 293
Total 65 et +	238 207	618 455	856 662
Total 75 et +	209 347	557 078	766 425

D'après Ramaroson et al. et De Ronchi et al.

Dans PAQUID, le degré de sévérité de la démence a été évalué grâce au MMS. Les sujets ayant un score inférieur ou égal à 15/30 sont considérés comme ayant une démence à un stade modérément sévère ou sévère.

Chez les 75 ans et plus, 43,4 % des démences sont à un stade au moins modérément sévère. En appliquant cette proportion au nombre de cas estimés de démence, on peut estimer que 332 628 personnes de 75 ans et plus présentaient une démence à un stade modérément sévère ou sévère en France en 2004.

La prise en compte de ce stade de sévérité est importante, car si 57 % de l'ensemble des démences présentent une dépendance pour les activités de base de la vie quotidienne, cette proportion de dépendants est de 89 % pour les démences à un stade modérément sévère ou sévère.

IV.5.1.2- Estimation de l'incidence

Comme pour les données de prévalence, les estimations d'incidence sont très variables dans les données publiées jusque-là (*tableau 9*).

Tableau 9 : INCIDENCE DE LA MA ET DES SYNDROMES APPARENTES EN FONCTION DE L'ÂGE ET DU SEXE SELON DIFFÉRENTES ÉTUDES EN POPULATION

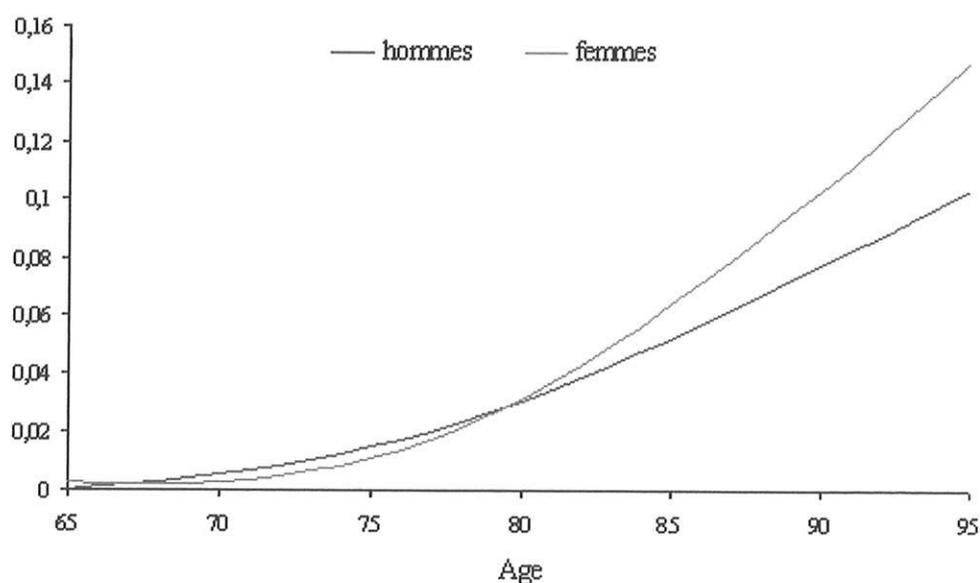
Age	EURODEM		PAQUID		CHS		Ravaglia et al. 2005	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
< 75	-	-	-	-	13,7	10,4	-	-
65-69	2,4	2,5	3,4	1,8	-	-	8,7	8,5
70-74	6,4	4,7	6,6	4,8	-	-	25,6	21,3
75-79	13,7	17,5	19,1	18,5	26,7	36,2	26,2	60,7
80-84	27,6	34,1	26,5	36,3	58,4	57,0	40,3	65,7
85-89	38,8	53,8	37,3	53,0	-	-	-	-
90 et +	40,1	81,7	57,0	106,7	-	-	-	-
95 et +	-	-	-	-	84,3	108,2	83,0	138,3

D'après Fratiglioni et al. Ravaglia et al. et PAQUID (sur 10 années de suivi)

Devant ces estimations, l'incidence de la démence a été réanalysée sur les 13 années de suivi de PAQUID avec des modèles biostatistiques adaptés permettant de prendre en compte les différents biais rencontrés dans les études de cohorte pour l'estimation de l'incidence.

Les résultats sont représentés dans la figure 2.

Figure 2 : INCIDENCE DES DEMENCES (PAQUID 1988-2001)



En appliquant ces données d'incidence à la population française de 2004, le nombre de nouveaux cas annuels de démence peut être estimé à 225 263, alors qu'il était estimé à 186 586 à partir des données initiales de PAQUID (*tableau 10*).

Tableau 10 : ESTIMATION DU NOMBRE DE NOUVEAUX CAS ANNUELS DE DEMENCE EN 2004 EN FRANCE METROPOLITAINE

Age	Hommes	Femmes	Ensemble
65-69	2 411	3 597	6 008
70-74	9 543	7 389	16 932
75-79	17 311	22 250	39 561
80-84	21 483	41 562	63 045
85-89	10 893	32 125	43 018
90-99	10 284	46 415	56 699
Total	71 925	153 338	225 263

IV.5.1.3- Confrontation avec les données nationales

Ces estimations ont été confrontées aux données nationales de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA) : les données publiées montrent que 837 000 personnes étaient bénéficiaires de l'APA en septembre 2004.

D'après les données de PAQUID, 72,3 % des bénéficiaires potentiels de l'APA (selon la grille AGGIR) sont déments et 41,6 % des déments ne sont pas classés en GIR (Groupes Iso-Ressources) 1 à 4, c'est-à-dire dans les GIR pouvant donner droit à l'attribution de l'APA.

En appliquant ces proportions aux 837 000 bénéficiaires de l'APA, le nombre estimé de personnes atteintes de démences en France est de 1 036 217 (relativement proche des 856 662 estimés à partir des données de prévalence).

IV.5.2- Projections pour les prochaines années (à partir des données de prévalence)

Des projections sur le nombre de personnes atteintes de la MA et des syndromes apparentés dans les prochaines années peuvent être réalisées en partant des projections de populations fournies par l'INSEE.

Les scénarios démographiques fournis par l'INSEE montrent une augmentation de la population totale de la France pour les prochaines années, mais surtout une **augmentation de la proportion des personnes âgées**.

Si l'on considère un scénario de projection de la population dans l'hypothèse d'une prévalence constante de la maladie, le nombre de personnes atteintes en 2020 et 2040 est présenté dans le tableau ci-dessous (*tableau 11*).

Selon ce scénario, **le nombre absolu de démences aura augmenté** dans le futur, mais également la répartition en âge des malades : alors que 73 % des

déments avaient 80 ans ou plus en 2004, cette proportion augmentera à 79,4 % en 2020 et 83,1 % en 2040.

Tableau 11 : ESTIMATION DU NOMBRE DE PERSONNES ATTEINTES DE DEMENCE EN FRANCE METROPOLITAINE EN 2020 ET 2040

Age	<i>En 2020</i>		
	Hommes	Femmes	Ensemble
65-69	13 511	23 978	37 489
70-74	27 972	57 851	85 823
75-79	72 183	67 480	139 663
80-84	88 063	177 088	265 151
85-89	101 356	254 758	356 114
90 et +	61 785	330 122	391 907
65 et +	364 870	911 277	1 276 147
75 et +	323 387	829 448	1 152 835
Age	<i>En 2040</i>		
	Hommes	Femmes	Ensemble
65-69	14 215	24 441	38 656
70-74	31 131	63 997	95 128
75-79	119 925	110 730	230 655
80-84	155 024	289 551	444 575
85-89	194 337	418 838	613 175
90 et +	142 395	592 034	734 429
65 et +	657 027	1 499 591	2 156 618
75 et +	611 681	1 411 153	2 022 834

Estimations réalisées sous l'hypothèse d'une prévalence constante de la démence.

Selon des scénarios basés sur une variation de la fécondité, le nombre absolu de personnes atteintes n'est pas différent selon le scénario jusqu'en 2040. Par contre, le taux pour 1000 habitants variera. Ce taux, de 14,5 pour 1000 en 2004 devrait être de 21,3 en 2020 et 36,3 en 2040 selon l'hypothèse de fécondité basse, et de 20,3 en 2020 et 31,9 en 204 selon l'hypothèse de fécondité haute.

Sous l'hypothèse d'une répartition constante de la sévérité des démences, les estimations pour les démences à un stade modérément sévère ou sévère chez les 75 ans et plus seraient de **500 330** cas en 2020 et de **877 910** (soit plus que le nombre de démences actuellement) en 2040.

Cependant, deux réserves doivent être abordées à propos des projections pour le futur :

1- Tout d'abord, il n'est pas sûr qu'il soit raisonnable de proposer des estimations jusqu'en 2040 ; des progrès de recherche auront été réalisés et un traitement curatif efficace probablement découvert. Les récents essais concernant le « vaccin », bien qu'interrompus en raison d'effets secondaires importants, ont fait naître des espoirs dans ce sens. Si tel est le cas, ces estimations seront totalement dépassées.

2- D'autre part, les estimations précédentes ont été réalisées dans l'hypothèse d'une prévalence constante de la maladie, alors qu'il est difficile de savoir si, même en dehors de thérapies innovantes, la prévalence sera constante sur les prochaines années.

Plusieurs hypothèses peuvent être formulées concernant l'évolution de l'incidence, et donc de la prévalence des démences :

➤ On peut supposer que, grâce à une évolution du mode de vie (meilleure prise en charge de l'état de santé, meilleur contrôle des facteurs de risque, reconnus, meilleure hygiène de vie), l'âge de début de la maladie sera plus tardif, et donc la prévalence diminuera. En plus de l'incidence et de l'âge de début de la maladie, la durée de la maladie doit également être prise en compte pour prédire la prévalence : si l'on s'occupe mieux des malades, cette durée pourrait augmenter dans les années futures. Néanmoins, la prise en charge doit avoir pour objectif d'augmenter la durée à la phase précoce de la maladie, avant l'apparition des complications.

➤ Par ailleurs, il est possible qu'une meilleure prise en charge des autres pathologies, et notamment des maladies cardio-vasculaires ou des cancers, entraîne au contraire, pour un âge donné, une augmentation de la prévalence des démences. Le même raisonnement peut être appliqué à d'autres facteurs de risque potentiels.

En raison de la difficulté de donner des hypothèses réalistes dans le sens d'une augmentation ou au contraire d'une diminution de prévalence, une fourchette de + 10 % et - 10 % de variation de prévalence pour les années futures peut être proposée, dans laquelle la prévalence aura de grandes chances de se situer (sauf bien sûr si un traitement curatif est découvert). Le *tableau 12* indique les bornes inférieures et supérieures du nombre estimé de personnes atteintes de démences, ainsi que les taux par rapport à la population, pour 2020 et 2040.

Tableau 12 : ESTIMATION DE BORNES INFÉRIEURES ET SUPÉRIEURES
POUR LE NOMBRE DE CAS DE DÉMENCES EN 2020 ET 2040

	2020	2040
	Ensemble	Ensemble
Nombre de personnes		
- Borne inférieure		
65 et +	1 148 533	1 940 957
75 et +	1 037 552	1 820 551
- Borne supérieure		
65 et +	1 403 763	2 372 281
75 et +	1 268 119	2 225 118
Taux de démences pour 1 000 hab		
- Borne inférieure	18,3	30,1
- Borne supérieure	22,4	36,8

IV.5.3- Durée de la maladie

La majorité des études s'accordent sur le fait que la démence diminue l'espérance de vie des personnes (Aguero-Torres 1999 ; Forette et al. 2000 ; Helmer et al. 2001).

Néanmoins, les données de la littérature concernant la durée de survie des sujets déments sont très variables (Brookmeyer 2002) ; ces données, obtenues souvent à partir d'échantillons très sélectionnés de déments, suivis dans des centres spécialisés, sont fréquemment surestimées, mettant en évidence des durées de survie pouvant aller de 5 jusqu'à 10 ans.

Pour évaluer correctement la durée de survie, il est nécessaire de se baser sur des études en populations.

Dans la *Canadian Study of Aging*, la médiane de survie a été estimée à 3,3 ans. Cette durée de vie des personnes démentes varie bien sûr en fonction de l'âge de survenue de la démence.

Cette durée de vie en fonction de l'âge a été estimée à partir des 13 années de suivi de PAQUID et comparée aux données publiées par Larson et al. aux Etats-Unis (*tableau 13*). Les résultats sont très proches, avec des espérances de vie supérieures chez les femmes, et nettement plus faibles comparées à celles de la population française.

Tableau 13 : ESPERANCE DE VIE SELON L'AGE CHEZ LES SUJETS DEMENTS ET EN POPULATION GENERALE

	PAQUID (démences)		Larson et al. (Alzheimer)		Population générale	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
70 ans	6,9	11,1	4,4	8,0	13,2	16,9
80 ans	3,9	5,8	3,6	5,3	8,1	9,9
90 ans	2,3	2,9	2,7	2,1	5,2	5,8

Cependant, malgré l'évolution du diagnostic et de la considération apportée à cette maladie, il n'est pas possible aujourd'hui de préciser de façon fiable si la survie des personnes démentes a réellement augmenté ou pas dans les dernières années.

IV.5.4- Conséquences

Si l'une des conséquences majeures de la démence est la réduction de la durée de vie, la démence entraîne au préalable des conséquences en terme de dépendance et d'entrée en institution, d'autant plus fréquentes que la maladie est à un stade avancé.

IV.5.4.1- Dépendance

La définition du syndrome démentiel inclut un retentissement significatif sur les activités sociales voire professionnelles du malade.

Au début, ce retentissement est léger et peut être évalué sur les activités instrumentales de la vie courante (IADL). Puis la dépendance s'aggrave et reste présente sur toute la durée de la maladie.

Dans l'étude PAQUID, la dépendance a été évaluée pour les activités de base de la vie quotidienne (toilette, habillage, locomotion, alimentation, se rendre aux WC) parmi les personnes de 75 ans et plus. La dépendance pour une seule de ces activités nécessite l'intervention d'une aide extérieure.

➤ **Parmi les déments, 57 %** avaient une dépendance pour au moins une de ces activités et **14 %** avaient une dépendance lourde (pour 3 ou 4 de ces activités).

➤ **Sur l'ensemble de l'échantillon de PAQUID**, près de **14 %** des personnes de 75 ans et plus présentaient une dépendance pour au moins une activité. La part de la démence dans cette dépendance était très importante puisque les $\frac{3}{4}$ des personnes dépendantes étaient démentes. Pour l'indicateur de dépendance lourde, sur 2,8 % des personnes présentant une démence à ce stade, 88 % étaient des personnes démentes.

IV.5.4.2- Attribution de l'Allocation Personnalisée d'Autonomie (APA)

Du fait de sa part importante dans la survenue de dépendance chez les personnes âgées, on peut s'attendre à ce que la démence ait également une part importante dans l'attribution de l'APA.

Dans PAQUID, environ 14 % des personnes de 75 ans et plus étaient classées dans les GIR 1 à 4. La part de la démence était très importante puisque 72,3 % des personnes classées en GIR 1 à 4 présentaient une démence (cette proportion de déments étant même de 100 % dans le GIR 1).

IV.5.4.3- Entrée en institution

La démence constitue la principale cause de l'entrée en institution des personnes âgées (Aguero-Torres et al. 1998 ; Arcand et al. 1991 ; Bonin-Guillaume 2005).

Dans l'étude PAQUID, près de **40 %** des déments vivent en institution, cette proportion de déments en institution étant d'autant plus élevée que la démence est à un stade sévère (*tableau 14*).

Tableau 14 : DISTRIBUTION DU LIEU DE VIE SELON LA SEVERITE DE LA DEMENCE
(PAQUID 1998-1999)

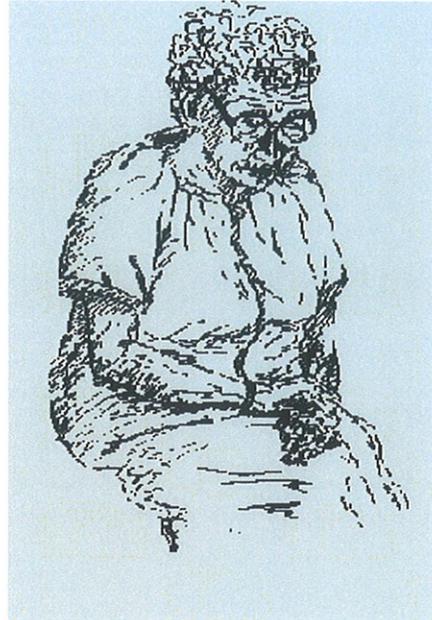
MMS	Domicile	RPA / FL*	Institution
0-2	32,6	0,0	67,4
3-9	36,4	0,0	63,6
10-15	45,5	4,6	50,0
16-20	65,7	2,9	31,4
21-30	78,6	4,3	17,1
Total	57,4	2,8	39,8

*(RPA = Résidence pour Personnes Agées ; FL= Foyer-Logement)

IV.6- DESCRIPTION CLINIQUE

En pratique, la maladie d'Alzheimer (MA) peut se définir comme une altération acquise, progressive, globale et homogène des fonctions cognitives, des fonctions végétatives puis des fonctions motrices, ceci dans un tableau de perte d'autonomie et de « désintégration sociale » du sujet, d'évolution lente mais inexorable.

Souvent le début est insidieux ; la durée d'évolution de la maladie varie de deux à dix-neuf ans, avec une moyenne de huit ans. Sa particularité est d'atteindre simultanément et de manière homogène la totalité des fonctions supérieures (mémoire, apprentissage, affectivité, langage, jugement, concentration, orientation...) dans un premier temps, conduisant le sujet vers un état de grabatarisation et de dépendance totale après plusieurs années d'évolution. Le décès survient habituellement au cours d'une complication.



IV.6.1- Présentation clinique : les symptômes d'appel

Les premiers signes évocateurs d'une MA les plus fréquemment retrouvés sont les **troubles de la mémoire** et les **troubles des fonctions exécutives**.

Il s'agit avant tout d'une plainte mnésique : installation progressive chez un sujet de plus de 50 ans, d'un trouble de la mémoire durant plus de 6 mois, qui retentit sur la vie du sujet et qui s'accompagne d'un autre trouble du comportement (Feateanu et al. 1995).

Le risque d'erreur diagnostique est minime, environ 8 %, ce qui signifie que dans 92 % des cas, pour un spécialiste entraîné, le diagnostic est certain. Les 8 % d'erreurs correspondent à d'autres types de démences : spongiose, démence à corps de Lewy...

Les modes de début :

- 75 % : plainte de la mémoire ;
- 5 à 10 % : troubles du comportement avec dépression atypique, repli sur soi, irritabilité ;
- 5 à 10 % : trouble d'une autre fonction supérieure comme l'orientation, le langage (manque du mot, dysorthographe) ;
- début parfois d'apparence brutale à la suite d'une émotion, déménagement, deuil, hospitalisation, anesthésie...

⇒ *Les troubles mnésiques* portent d'abord sur la **mémoire épisodique**, celle qui permet la fixation des nouvelles informations qui se présentent au patient.

La désorientation temporelle est un des signes devant faire penser à la MA : le patient ne se rappelle pas la date du jour.

La désorientation dans l'espace est souvent plus tardive : à un stade plus avancé, le patient ne se rappelle pas le nom d'un lieu inhabituel.

Les troubles de la **mémoire sémantique** surviennent tardivement. Ils concernent les informations qualifiées de « connaissance » : le sujet ne se souvient plus du nom d'un homme célèbre, d'une date historique, de noms d'animaux connus.

⇒ Les fonctions exécutives de contrôle font appel à la capacité du patient à organiser et réaliser une tâche cognitive plus ou moins complexe nécessitant la planification d'un travail. Dans la vie quotidienne, ces troubles exécutifs se traduisent au début par des difficultés à :

- préparer une liste de courses ;
- gérer son budget ;
- planifier un trajet nécessitant plusieurs correspondances...

⇒ Enfin, les troubles psycho-comportementaux, fréquents et variés, font partie intégrante du tableau évolutif de la maladie et peuvent aussi en être les révélateurs (anxiété, dépression, agitation, agressivité...).

IV.6.2- Les manifestations cognitives

L'atteinte cognitive est constante dans la démence de type Alzheimer, en raison du siège et de la fonction des structures affectées par le processus dégénératif ; elle est variable selon les patients dans sa nature, son intensité ou son évolution.

Classiquement, l'altération des fonctions cognitives débute par des troubles de la mémoire, pour se compléter ensuite par un syndrome aphaso-apraxo-agnosique avec des troubles du jugement, du raisonnement et du comportement ; cependant ce schéma est loin d'être constant.

IV.6.2.1- Les troubles mnésiques

L'atteinte de la mémoire est nécessaire au diagnostic de MA (Eustache et al. 1997).

La plainte mnésique peut émaner du patient lui-même : oubli des noms propres, des rendez-vous, perte d'objets... Ces troubles sont discrets au début, mais leur répétition et leur aggravation mènent à la consultation.

La plainte exprimée par l'entourage est plus significative, notamment parce qu'il existe une discordance entre les troubles notés par cet entourage et l'absence de plainte, la minimisation voire la négation des troubles par le sujet lui-même. Ce signe d'anosognosie peut d'ailleurs orienter le diagnostic.

La mémoire est touchée dans toutes ses modalités :

⇒ Amnésie antérograde

Manifestation la plus précocément évidente, elle caractérise la difficulté à acquérir de nouvelles informations ; le test des 5 mots permet de la mettre en évidence.

⇒ Mémoire de travail

Son atteinte est également précoce et massive, expliquant en partie les difficultés initiales des patients dans la vie quotidienne.

⇒ Mémoire épisodique

C'est la plus constamment affectée dans la MA. Les performances des patients sont abaissées dans les tâches de rappel libre, de rappel indicé et de reconnaissance. Ces troubles sont principalement dus à des perturbations de l'encodage auxquelles s'associent des troubles de la consolidation et du rappel, avec baisse de l'effet de l'indigage.

Ainsi, les souvenirs d'épisodes récents vécus par le patient sont altérés du fait des difficultés à mémoriser des éléments nouveaux.

⇒ Mémoire biographique

Les souvenirs biographiques, fortement connotés affectivement, et souvent réactualisés, restent plus longtemps préservés ; leur effacement ne se fera que tardivement dans le cours de la maladie.

⇒ Mémoire sémantique

Son atteinte est précoce et constante dans la MA, mais peut ne devenir évidente que plus tard dans l'évolution, notamment car il n'existe pas d'épreuves spécifiques et sélectives pour la mémoire sémantique. C'est sur des éléments issus de différents tests que ces troubles pourront être évoqués : paraphasies sémantiques en dénomination, réduction de la fluence verbale plus marquée pour les critères catégoriels que pour les critères formels.

Tout se passe finalement comme si le cerveau avait de plus en plus de difficultés à inscrire les informations au fur et à mesure qu'elles arrivent, mais aussi à aller rechercher celles qui ont été inscrites « un jour ».

⇒ Troubles de la mémoire implicite

La mémoire implicite fait appel à un accès automatique à des informations, que l'on peut tester par des épreuves spécifiques, en évaluant les effets d'« amorçage ».

IV.6.2.2- Les troubles phasiques

Le premier symptôme d'atteinte du langage est le **manque du mot** (Forbes et al. 2002). Cette perte du mot juste se limite au début à des mots peu usuels ou rares. Cette perte se dépiste par des épreuves de dénomination d'objets ; dans le MMS par exemple, il s'agit pour le patient de dire « c'est un crayon » et « c'est une montre ».

Si les troubles initiaux du langage se chevauchent avec les troubles de la mémoire sémantique, réalisant une difficulté d'accès à l'information juste, la fonction du langage s'altère de manière spécifique au cours de l'évolution.

IV.6.2.3- Les troubles praxiques

Ils sont constants (mais variables), l'atteinte pariéto-temporale bilatérale plus ou moins symétrique étant la règle dans ce type de pathologie dégénérative.

Ils conduisent le sujet à adopter des stratégies d'évitement des difficultés, mais ces stratégies sont plus ou moins aisées selon les praxies atteintes.

Par ailleurs, le comportement compensatoire des proches peut contribuer à masquer ces troubles.

Pour certains auteurs, la désintégration cognitive des patients déments suivrait les mêmes étapes en sens inverse que celles proposées pour le développement chez l'enfant ; en ce qui concerne les praxies, elles sont habituellement affectées dans cet ordre chez les déments :

⇒ L'apraxie idéomotrice

Elle est précoce dans sa modalité réflexive. Elle doit être recherchée spécifiquement car elle n'apparaît pas au premier rang des plaintes, pouvant passer inaperçue, du fait de la dissociation automatico-volontaire qui la caractérise.

⇒ L'apraxie constructive

Elle est peu évidente dans le quotidien, et cependant précoce. Elle est recherchée par des épreuves de réalisation de dessins en 2 ou 3 dimensions, sur copie ou sur ordre.

⇒ L'apraxie idéatoire

Elle est plus tardive, mais plus évidente que l'apraxie idéomotrice. Elle se manifeste de manière concrète dans la vie quotidienne, réalisant une réelle difficulté à utiliser les objets et appareils d'abord complexes (électroménagers, télécommande), puis plus simples (ouvre-boîtes, couverts). Les patients trouvant plus facilement des stratégies d'évitement pour ce type de tâche que pour les problèmes de mémoire ou de communication verbale, la constatation par l'entourage de telles difficultés peut être retardée.

⇒ L'apraxie de l'habillement

Elle est fréquente, dès les stades moyens d'évolution. Elle induit une dépendance croissante, et peut parfois survenir en l'absence d'autres modalités apraxiques. Elle est la plus facilement décelable par l'entourage, et suffisamment alarmante pour motiver une consultation.

IV.5.2.4- Les troubles gnosiques

⇒ Agnosie visuelle

Elle peut être explorée par des tests spécifiques. La prosopagnosie, précoce, concerne les visages peu connus ou rarement rencontrés. Plus tard, ce trouble de la reconnaissance s'étend aux personnes familières, ce qui est douloureusement ressenti par l'entourage.

⇒ Anosognosie

L'anosognosie, qui fait que le patient ne se rend pas compte de ses difficultés, explique l'absence (évocatrice) de plainte mnésique. L'agnosie des troubles cognitifs semble plus fréquente que celle des troubles comportementaux.

IV.6.2.5- Les troubles des fonctions exécutives et du jugement

Ils sont classiquement témoins d'une diffusion du processus dégénératif au cortex frontal. Ils peuvent être néanmoins précoces, par un phénomène de

dysconnexion cortico-sous-corticale, entre les noyaux gris centraux et le cortex frontal.

Ils se traduisent par des difficultés à entreprendre, à planifier et à terminer une action déterminée plus ou moins complexe. Les fonctions exécutives peuvent elles-aussi être explorées par des tests spécifiques lors d'un bilan approfondi.

L'exploration du jugement se fait couramment par l'explication de proverbes, l'établissement de similitudes ou de différences, la critique d'une histoire absurde.

IV.6.3- Les troubles psycho-comportementaux

La maladie d'Alzheimer n'est pas simplement une maladie de la cognition, c'est aussi une maladie du comportement et de la relation à l'autre.

Les troubles psycho-comportementaux sont observés dans près de la totalité des cas de MA, à un moment donné de leur évolution. Leur moment de survenue est fonction du degré d'évolution de la pathologie dégénérative mais aussi de la personnalité antérieure du patient et de l'environnement.

Ils constituent un des facteurs importants du fardeau supporté par l'entourage : ils sont en effet moins bien tolérés que les troubles cognitifs et motivent la plupart des mises en institution.

De nombreux facteurs sont impliqués dans la genèse de ces troubles :

- **Les lésions cérébrales**, avec des corrélations anatomo-cliniques (atteinte de l'amygdale et du lobe pré-frontal) et des corrélations entre les déséquilibres des neurotransmetteurs et les comportements observés ;
- **Les affections somatiques**, qui peuvent se traduire par un syndrome confuso-hallucinatoire (douleurs, infection méconnue, globe vésical ou fécalome...) ;
- **Des facteurs iatrogéniques** : nous verrons plus loin quelles médications, à éviter, peuvent avoir un effet délétère sur le comportement (confusion, irritabilité, instabilité, agitation...) voire une action paradoxale (excitation psychomotrice induite par les benzodiazépines) ;
- **Des facteurs environnementaux** (froid, chaleur, hypo- ou hyperstimulation sensorielle ou cognitive, choc émotionnel, hospitalisation, déménagement...).

IV.6.3.1- Dépression

Malgré les discordances entre les différentes études, sa prévalence chez les sujets déments est estimée en moyenne à 41%.

Les intrications entre dépression et MA sont complexes. Les formes de pseudo-démence dépressive sont rares, et c'est en terme de comorbidité que se pose le problème de l'association entre MA et dépression (Raskind 1998 ; Moretti et al. 2002).

La dépression peut s'accompagner de troubles cognitifs se rapprochant des atteintes sous-corticales :

- ralentissement psychomoteur ;
- troubles de l'initiation de l'action ;
- difficultés à élaborer une pensée abstraite ou à utiliser de manière efficace le savoir acquis ;
- troubles de la mémoire intéressant les processus de rappel ;
- altération de la personnalité ;
- relative préservation des fonctions du langage, des fonctions praxiques et gnosiques.

Fréquemment observée dans la MA, la dépression serait en fait un des signes les plus précoces de la maladie pouvant se manifester plusieurs années avant les troubles cognitifs. En début d'évolution de la MA, la constatation d'un certain nombre de signes tels que l'apathie, l'irritabilité, le désintérêt... ferait parfois porter à tort le diagnostic de dépression alors qu'il s'agirait en fait de symptômes psycho-comportementaux liés directement au processus Alzheimer. La distinction est difficile, et un traitement d'épreuve est en règle nécessaire avec réévaluation cognitive au minimum après six mois.

Au cours de l'évolution de la démence, la survenue d'une dépression va aggraver la perte d'autonomie du sujet. Il paraît donc important de ne pas la méconnaître.

IV.6.3.2- Troubles anxieux

La fréquence de ces troubles est diversement appréciée ; elle est de l'ordre de 50%.

L'anxiété réactionnelle à la prise de conscience par le patient de ses propres difficultés intellectuelles (même infra-cliniques), ou à la réaction de l'entourage, serait un des signes les plus précoces.

Parfois, une crise d'angoisse majeure avec **réaction de catastrophe** peut s'observer à l'annonce du diagnostic.

Dans les formes plus évoluées, l'expression anxieuse s'inscrit souvent dans le corporel et le moteur : préoccupation hypochondriaque, manifestations neurovégétatives, déambulations, comportements vocaux inappropriés, turbulences nocturnes, fugues, conduites d'opposition.

L'angoisse d'abandon est très fréquente dans les formes évoluées entraînant des comportements d'adhésion et des demandes incessantes particulièrement épuisantes pour l'entourage.

IV.6.3.3- Troubles émotionnels

La fréquence de ces troubles serait de l'ordre de 30 à 40%.

On définit deux types de troubles émotionnels dans la MA :

- **l'émoussement affectif** (ou apathie) : défaut de réactivité aux stimulations émotionnelles, caractérisé par une réduction des expressions affectives, une perte de la recherche du plaisir, une indifférence et de l'apragmatisme ;

- **l'incontinence émotionnelle**, liée à une labilité émotionnelle importante : fluctuations brutales du ressenti émotionnel et de son expression avec apparition fugace de vécus dépressifs ou euphoriques, d'irritabilité, d'explosions coléreuses, de phases d'excitation ou de désintérêt.

IV.6.3.4- Agressivité

C'est un comportement courant chez le patient atteint de MA. La fréquence des troubles agressifs augmente au cours de l'évolution de la maladie.

L'agressivité serait d'autant plus fréquente qu'il existe d'autres troubles psychiatriques : hallucinations, délire, dysphorie... Elle est souvent liée à la survenue d'un syndrome confusionnel, quelle qu'en soit la cause.

Elle peut être déclenchée par de multiples facteurs environnementaux, somatiques ou iatrogènes, comme pour les autres troubles du comportement.

La perception de l'environnement comme étranger et hostile, du fait de l'altération de l'outil cognitif du patient, rend compte de nombreuses réactions agressives : son incapacité à communiquer verbalement ses sentiments et ses besoins peut favoriser ce type de comportement.

Les troubles sont variables, allant de débordements verbaux avec cris et injures (les plus fréquents), aux agressions physiques caractérisées (coups de poing et de pied, morsures...).

Quels que soient les facteurs étiologiques en cause, une attitude mal adaptée des soignants ou de l'entourage pérennise et aggrave les troubles : contention, changement de chambre, traitement abusif... L'agressivité est d'ailleurs une raison souvent invoquée pour un placement en institution.

IV.6.3.5- Agitation

Le plus fréquent des troubles du comportement, l'agitation survient dans 46 à 90% des cas (selon les études) au cours de l'évolution. Elle est souvent associée à l'agressivité.

Elle peut être définie par l'existence de comportements verbaux ou moteurs inadaptés :

- comportements stéréotypés ou répétés ayant perdu leur intentionnalité ;
- productions verbales itératives sans adéquation avec l'environnement ;
- piétinement incessant ;
- déambulations, fugues (50 à 60% des cas)...

L'agitation a très souvent un sens qu'il s'agit de décoder ; ce décodage et l'élaboration d'une réponse adaptée permettent souvent de la faire céder.

IV.6.3.6- Troubles psychotiques

Il est admis que les troubles psychotiques apparaissent tardivement, avec une fréquence évaluée entre 25 et 40%.

Leur survenue aurait une valeur pronostique péjorative, et serait corrélée à un déclin cognitif plus rapide.

Trois types de troubles, parfois associés, peuvent s'observer :

- **les idées délirantes** (40% des cas), qui traduisent une interprétation erronée des événements ou des comportements d'autrui : idées de vol, de préjudice, de jalousie...

- **les hallucinations** (10 à 50% des cas), plus fréquemment visuelles qu'auditives ou sensitives, parfois menaçantes, qui évoquent souvent la présence d'une personne connue décédée ou d'un animal. Leur survenue précoce impose la remise en question du diagnostic de MA et l'évocation de celui de démence à corps de Lewy ;

- **les troubles de l'identification** (25 à 30% des cas), allant, selon le degré d'évolution, de l'erreur d'identification transitoire à la non reconnaissance des proches.

IV.6.3.7- Troubles des conduites élémentaires

⇒ Troubles du comportement alimentaire

Classiquement décrits dans les formes évoluées, ils sont la cause de malnutrition sévère. L'anorexie avec diminution des prises alimentaires peut s'observer dès le début de l'évolution et les troubles praxiques vont ensuite compliquer la prise alimentaire. D'ailleurs, l'amaigrissement est un phénomène très fréquent au cours de la MA.

⇒ Troubles de la sexualité

On décrit parfois des conduites de désinhibition (3 à 6% des cas) ; en fait, pour Derouesné, les troubles sexuels seraient plutôt à type d'inactivité et d'indifférence, liés à l'apathie et l'anhédonie.

⇒ Troubles du rythme veille-sommeil

Il sont fréquents (40% des cas). Au début, il s'agit de troubles que l'on observe aussi dans le vieillissement « normal », avec une fragmentation du sommeil par des éveils multiples et un réveil matinal précoce. Le maintien d'un éveil de qualité dans la journée est difficile avec une tendance à l'hypersomnolence diurne, favorisée par l'apathie et le désintérêt. Les éveils nocturnes sont souvent responsables de déambulation, d'agitation dans un contexte confusionnel. Une agitation anxieuse vespérale est fréquente, rendant difficile l'endormissement.

⇒ Troubles sphinctériens

L'incontinence urinaire, d'abord uniquement nocturne puis à la fois diurne et nocturne, pose un problème important de prise en charge. Elle est rare dans les démences légères à modérées, mais quasi-constante dans les formes sévères. L'incontinence fécale, plus rare, est le fait des formes évoluées.

Les différents déficits développés ci-dessus peuvent se combiner de manière variable, en nature ou en intensité, expliquant l'hétérogénéité des manifestations cognitives de la MA. De ce fait, certaines formes cliniques peuvent être individualisées ; nous nous contenterons de citer :

- les formes à prédominance mnésique ;
- les formes à prédominance aphasique ;
- les formes « droites » (déficit visuo-spatial prépondérant) ;

- les formes frontales (troubles précoces du comportement et des fonctions exécutives - diagnostic différentiel avec les démences fronto-temporales) ;
- les formes selon l'âge de survenue.

La forme classique de la maladie d'Alzheimer comprend trois grandes phases évolutives, que nous allons présenter schématiquement.

IV.7- Les différentes phases cliniques : quelques repères

Les composantes du tableau évolutif qui suivent peuvent aider à prendre des décisions par rapport aux soins à prodiguer au cours de la maladie.

⇒ Phase précoce : durée : 2 à 4 ans

Les premières fonctions atteintes sont souvent :

- 1- Capacité mentale : oubli des noms propres, de ce qui a été dit et des événements récents, perte d'objets...
- 2- Difficulté à absorber de nouvelles informations
- 3- Difficulté à se concentrer
- 4- Problèmes d'orientation
- 5- Difficultés à communiquer
- 6- Sautes d'humeur et dépression
- 7- Comportement passif, retrait d'activités habituelles, agitation et anxiété
- 8- Problèmes de coordination légers.

⇒ Phase intermédiaire : durée : 2 à 10 ans

- 9- Capacité mentale : les pertes de mémoire continuent, la personne oublie progressivement son passé, elle ne reconnaît plus ses amis et sa famille et elle perd la notion du temps et du lieu.
- 10- Changements de personnalité, confusion, anxiété, méfiance, sautes d'humeur, colère, tristesse, dépression, hostilité et appréhension
- 11- Comportement : patient de moins en moins capable de se concentrer, agitation, gestes répétitifs, hallucinations, agressivité, comportement sans inhibition et passivité
- 12- Besoin d'aide pour les tâches quotidiennes, difficulté à dormir, fluctuation de l'appétit, difficulté de langage difficultés à se situer dans l'espace

⇒ Phase avancée : durée : 1 à 3 ans

13- Capacité mentale : perte de la capacité de se souvenir, de communiquer et de fonctionner, incapacité de traiter l'information reçue, difficulté à lire, à écrire et à parler, perte de la notion du temps et confusion des endroits et des gens.

14- Humeur et émotions : les émotions et les sentiments sont encore ressentis, possible repli sur soi

15- Comportement : communication de façon non verbale et réaction à la musique et/ou au toucher

16- Capacité physique : clinophilie, perte de la capacité de parler, perte de la maîtrise de la vessie et des intestins, difficulté à manger, à avaler, incapacité de s'habiller et de se laver, perte de poids même avec un bon régime alimentaire.

IV.7- DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

IV.7.1- Les recommandations de l'ANAES

Il est recommandé de faire le diagnostic de la maladie d'Alzheimer à un stade précoce, c'est-à-dire au début du stade démentiel.

De la précocité de ce diagnostic dépend naturellement celle de l'instauration d'une prise en charge thérapeutique pharmacologique (anti-cholinestérasique...) et non pharmacologique (stimulation cognitive, rééducation orthophonique, réassurance et soutien psychologique du patient et de la famille...).

Un groupe de travail réuni par l'ANAES (Agence Nationale pour l'Accréditation des Etablissements de Santé) a publié en septembre 2000 une série de recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, (*annexe 5*).

Le diagnostic de démence est un **diagnostic clinique**. La nature de la cause de cette démence (le plus souvent une MA pure ou associée à une pathologie vasculaire ou à une autre atteinte dégénérative chez les personnes âgées) est certifiée par l'examen du cerveau au décours immédiat du décès du sujet, la biopsie cérébrale du vivant des malades n'étant pas éthique en raison du rapport bénéfice-risque défavorable de ce geste invasif.

Les critères opérationnels du diagnostic de syndrome démentiel et de MA qui font l'objet d'un consensus général de la communauté scientifique (DSM-IV, critères établis par le NINCDS-ADRDA – *annexe 10*), sont recommandés par l'ANAES en pratique.

Les critères du DSM-IV ont été validés par de nombreuses études et par la pratique clinique, et leur application ne pose pas de problème majeur quand le malade consulte un médecin compétent pour des troubles cognitifs, en présence d'une personne (informant) susceptible de fournir des informations fiables.

IV.7.2- Le diagnostic en pratique

Le médecin généraliste est le premier à être confronté au diagnostic précoce de la maladie.

Si les premiers troubles de la mémoire sont souvent longtemps niés par les patients, voire par l'entourage, qui ont recours à des stratégies palliatives quotidiennes pour masquer ce déficit débutant, certains sujets viennent consulter pour des troubles mnésiques mineurs qu'il importe de ne pas négliger, même s'ils sont isolés (Croisile et al. 2004).

La démarche diagnostique comporte un entretien structuré, la réalisation de tests neuropsychologiques simples, un examen clinique et un bilan paraclinique.

IV.7.2.1- L'entretien

Il est recommandé d'effectuer un entretien avec le patient et un accompagnant capable de donner des informations fiables sur les antécédents médicaux, l'histoire de la maladie, la nature et le retentissement des troubles.

La recherche des antécédents médicaux concerne notamment les antécédents familiaux de MA, les antécédents et les facteurs de risque cérébro-vasculaires, les antécédents de traumatisme crânien.

L'interrogatoire porte également sur le niveau d'éducation, l'environnement social, les activités de loisir, les habitudes diététiques, la prise d'alcool et les traitements susceptibles d'induire ou d'aggraver des troubles cognitifs.

L'histoire de la maladie est reconstituée avec le patient et son accompagnant en s'efforçant de préciser le mode de début insidieux et l'évolution progressive des troubles.

La difficulté majeure est **d'éliminer une dépression** qui peut se présenter comme une démence débutante.

La dépression implique généralement une inadéquation entre les plaintes mnésiques du malade et ses performances réelles.

Toutefois, il est difficile de faire la part des choses entre l'altération intellectuelle fonctionnelle symptomatique retrouvée lors d'une dépression et une dépression associée à un état démentiel débutant.

Dans le doute, il est intéressant de mettre en place un traitement d'épreuve par IRS (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine), et de réévaluer la cognition à 6 mois.

IV.7.2.2- L'examen clinique

L'examen clinique effectué par le médecin généraliste doit comporter l'appréciation de l'état général et nutritionnel (amaigrissement), un examen cardiovasculaire (HTA, souffles artériels), l'auscultation pulmonaire, et un examen neurologique de base (réflexes ostéo-tendineux, épreuves d'équilibre et de coordination, force musculaire, recherche de signes extra-pyramidaux) qui reste longtemps normal dans la MA.

IV.7.2.3- Le bilan biologique

Les examens biologiques sont demandés afin de déceler, d'une part, une cause curable aux troubles cognitifs observés et, d'autre part, une comorbidité.

L'ANAES recommande la prescription systématique :

- d'un hémogramme ;
- d'un ionogramme sanguin incluant une **calcémie** ;
- d'une glycémie ;
- d'un dosage de la TSH.

En fonction du contexte clinique doivent être prescrits :

- les sérologies syphilitique et HIV ;
- le dosage de la vitamine B12 et des folates ;
- le bilan hépatique ;
- la créatininémie ;
- la ponction lombaire.

IV.7.2.4- Les tests neuropsychologiques

Après avoir recherché d'éventuels déficits visuels et auditifs pouvant interférer avec la passation des tests, le médecin dispose d'échelles d'évaluation simples et validées, propres à favoriser un diagnostic précoce.

⇒ L'ANAES recommande la réalisation d'un **MMSE** (Mini-Mental Status Examination - version consensuelle du GRECO) (*annexe 5*) mais il ne peut suffire au diagnostic car le résultat est fortement influencé par l'âge, le niveau socio-culturel, l'état affectif et le niveau de vigilance du patient. Le MMS est d'ailleurs utilisé de préférence pour le suivi des déments traités.

⇒ L'échelle **IADL** (Instrumental Activities of Daily Living) (*annexe 8*) est recommandée par l'ANAES pour apprécier le retentissement des troubles cognitifs sur la vie quotidienne, et donc la perte d'autonomie. La nécessité d'une aide pour au moins une de ces activités est considérée comme un retentissement significatif des troubles cognitifs. La forme réduite aux 4 items les plus sensibles est facile à réaliser pour le généraliste.

Si les scores à ces deux tests sont strictement normaux, et que les troubles de l'humeur et du comportement sont absents, un nouveau bilan neuropsychologique doit être proposé au patient dans le cadre d'un suivi par le médecin généraliste 6 à 12 mois plus tard.

S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives, ou des atypies dans la présentation clinique ou neuro-psychologique, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée afin de réaliser un examen neuropsychologique et psychiatrique approfondi.

⇒ D'autres outils de diagnostic précoce des troubles cognitifs, rapides, spécifiques, sensibles ont été validés par la communauté scientifique. Puisqu'il n'existe pas de consensus pour l'utilisation de ces tests, l'ANAES laisse à l'appréciation du praticien, selon son expérience propre, l'utilisation par exemple :

- du **test de l'horloge** (*annexe 2*) (Freedman et al. 1994)
- de l'**épreuve des 5 mots de Dubois** (*annexe 3*) (Dubois et al. 2002)
- du **test des fluences d'Isaacs** (*annexe 4*).

L'avantage de ces outils d'évaluation précoce est qu'il sont aisément réalisables dans le cadre d'une consultation de médecine générale.

⇒ De même, il est tout à fait aisé de réaliser, au cours de l'entretien, l'échelle **GDS** (Geriatric Depression Scale) de dépistage de la dépression dans sa version courte à 4 items (Clément et al. 1997) (*annexe 6*).

⇒ Le « fardeau de l'aidant » peut aussi, dans le même temps, être quantifié par la **grille de ZARIT** (*annexe 7*) dès le début des troubles. Ce paramètre pourra être suivi afin de contribuer à retarder l'épuisement physique et psychique de l'aidant principal. En effet, l'aidant doit être reconnu comme un partenaire de soins privilégié et être informé et soutenu à toutes les étapes de la MA (Thomas et al. 2002 ; Thomas et al. 2005 ; Thomas et al. 2006 Jan).

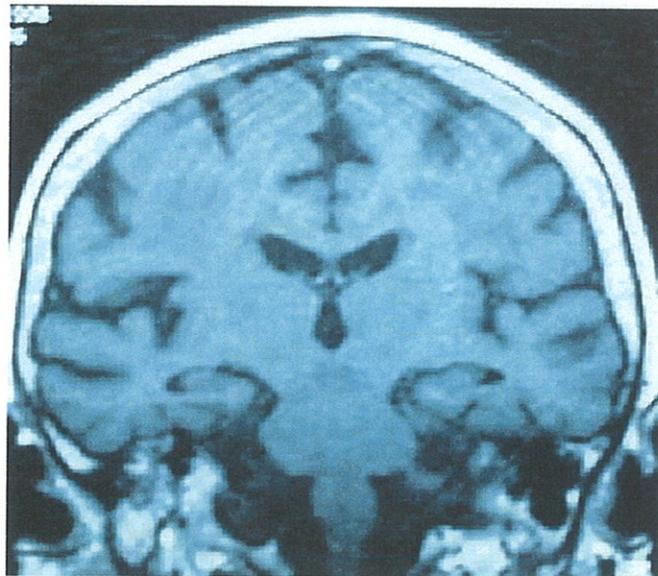
IV.7.2.5- L'imagerie cérébrale

L'imagerie cérébrale est indispensable afin de ne pas méconnaître l'existence d'autres affections du système nerveux central susceptibles d'induire des déficits progressifs de la mémoire ou du fonctionnement cognitif (processus expansif, lésions vasculaires, lacunaires, hydrocéphalie à pression normale où la dilatation ventriculaire ne s'accompagne pas d'une atrophie corticale).

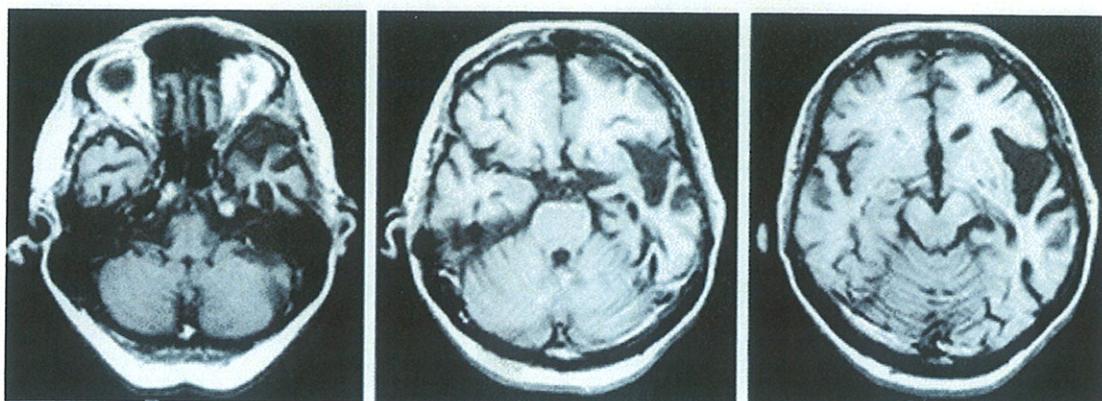
Les examens préconisés sont une imagerie par résonance magnétique (IRM) (*clichés 1 et 2*) ou une tomodensitométrie (TDM) (*cliché 3*), en fonction de l'accessibilité de ces techniques.

Ces examens peuvent objectiver une atrophie cortico-sous-corticale marquée au niveau des régions pariéto-temporales concernées par la MA, avec élargissement des sillons corticaux et dilatation des cavités ventriculaires.

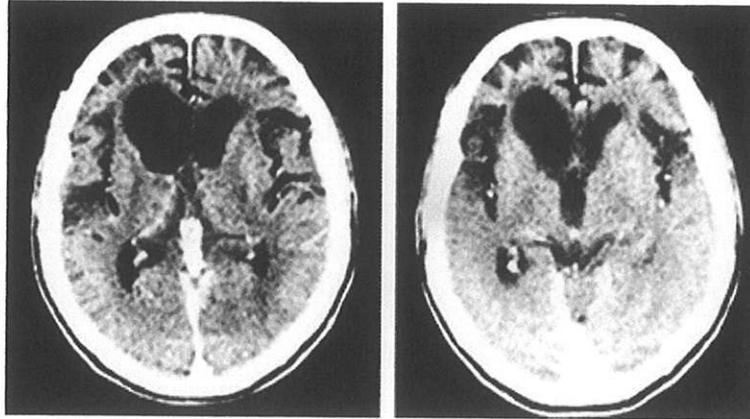
Cliché 1 : IRM CERERALE (coupe coronale)
D'UN PATIENT ATTEINT DE MA



Cliché 2 : IRM CEREBRALE (coupes sagittales)



Cliché 3 : TDM CEREBRALE



IV.7.2.6- L'électroencéphalogramme

La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) n'est recommandée qu'en fonction du contexte clinique (crise comitiale, suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique, suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob...).

L'EEG est généralement normal dans la maladie d'Alzheimer.

Nous avons vu dans ce chapitre qu'en cas de suspicion de démence, un premier bilan peut être pratiqué par le médecin généraliste à l'aide de quelques outils simples. Ce bilan permettra d'émettre l'hypothèse d'un **diagnostic positif** de démence.

Quoiqu'il en soit, l'ANAES recommande en particulier un avis spécialisé, qui comprendra notamment un bilan neuropsychologique approfondi et conduira au **diagnostic étiologique** du syndrome démentiel selon les critères validés (Petit et al. 2000).

IV.8- LES MEDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La dernière décennie a vu la thérapeutique de la maladie d'Alzheimer évoluer avec la mise sur le marché depuis 1994 de médicaments ayant l'indication du « *traitement symptomatique des formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer* ».

Ce développement des thérapeutiques a bénéficié de l'affinement des critères diagnostiques de la maladie et des recommandations consensuelles sur la méthodologie et le choix des instruments de mesure au cours des essais thérapeutiques.

Il a bénéficié également de l'accroissement des connaissances sur la pathogénie de cette maladie, caractérisée par une atteinte cognitive et comportementale, même si tous ses mécanismes ne sont pas élucidés à ce jour.

Toutefois, certains de ces mécanismes, comme la synthèse de la substance amyloïde, les mécanismes inflammatoires et oxydatifs, la transformation des protéines TAU (etc.) sont bien identifiés. Et la mise en évidence d'une **atteinte précoce et intense des systèmes cholinergiques** a conduit à l'élaboration de stratégies thérapeutiques d'activation de ces systèmes.

Plusieurs actions thérapeutiques peuvent être envisagées dans la maladie d'Alzheimer (Forette et al. 1999). Schématiquement, leurs objectifs sont doubles :

- retarder la progression des déficits cognitifs et, en corollaire, leurs conséquences dans la vie quotidienne ;
- améliorer les troubles psycho-comportementaux associés ou dus aux déficits cognitifs.

IV.8.1- Le traitement des déficits cognitifs

IV.8.1.1- Les médicaments à visée symptomatique

Leur objectif est l'amélioration de la sémiologie ou le ralentissement de la progression des déficits. Théoriquement, ils ne sont pas actifs sur le processus évolutif. La maladie continue d'évoluer et l'amélioration obtenue disparaît à l'arrêt du traitement.

Historiquement, les médicaments utilisés pour améliorer les performances mnésiques visaient à augmenter le débit sanguin cérébral ou le métabolisme cérébral (nootropes : piracétam...). Leur absence de spécificité biologique par rapport à la pathologie et leurs effets cliniques modestes, secondaires pour certains à une psychostimulation ou à une amélioration de l'humeur, ne permettent pas de conclure à l'existence d'effets bénéfiques dans la démence. Un tel effet n'a jamais été démontré lors d'essais cliniques.

Aujourd'hui, les produits les mieux étudiés sur le plan méthodologique pour le traitement de la MA visent à **renforcer le fonctionnement des systèmes cholinergiques** au niveau du système nerveux central. Les stratégies thérapeutiques développées pour améliorer le déficit cholinergique, constant et

précoce dans la MA, ont été multiples. Des approches ont été tentées selon les trois niveaux d'action possibles :

- augmenter la concentration d'acétylcholine par son précurseur chimique ;
- stimuler les récepteurs cérébraux par des agonistes directs ;
- ralentir la dégradation du neurotransmetteur par inhibition de l'acétylcholinestérase.

Les seuls résultats cliniques significatifs ont été observés avec **les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase** (Livingstone et al. 2000 ; Moulias et al. 2000 ; Farlow et al. 2000 ; Bentue-Ferrer et al. 2001 ; Feldman et al. 2001) :

- la tacrine (COGNEX), aujourd'hui retirée du marché,
- le donépézil (ARICEPT),
- la rivastigmine (EXELON),
- la galantamine (REMINYL) ;

et avec **un antagoniste des récepteurs NMDA** : la mémantine (EBIXA) (Winblad et al. 1999 ; Aeroa et al. 2003 ; Reisberg et al. 2003).

IV.8.1.1.a- Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Ils augmentent la quantité de choline au niveau de la synapse, à condition que les neurones présynaptiques soient encore suffisamment fonctionnels pour synthétiser la choline. Pour cette raison, ces médicaments ont été testés d'abord sur une population de patients présentant une **démence légère à modérée**.

Le résultat le plus clairement établi par les essais thérapeutiques est un **retard du déclin cognitif** qui se manifeste à partir de 3 mois de traitement et devient significatif à 6 mois. Tous ces produits améliorent à 6 mois les scores des échelles évaluant globalement les fonctions cognitives (MMS ou ADAS-Cog).

Mais un effet significatif a également été démontré sur le **ralentissement de la perte d'autonomie**, mesuré par des échelles d'activités de la vie quotidienne (index AVQ de Barthel, IADL...), d'appréciation globale de l'état du patient ou d'impression clinique globale de l'entourage.

Le pourcentage de « répondeurs » à ces traitements (sujets présentant à la fois une amélioration significative sur la plan cognitif, global et des activités quotidiennes) se situerait selon les études entre 10 et 27 %.

Le plus souvent, il s'agit d'une augmentation des initiatives, d'une sensation d'avoir « les idées plus claires », plus rarement d'une amélioration franche du déficit mnésique ou des troubles du langage.

La prescription initiale des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (IACHé) et leur renouvellement annuel est restreinte et réservée aux spécialistes en neurologie, psychiatrie ou gériatrie. Le renouvellement par un médecin généraliste est possible entre les prescriptions du spécialiste.

Avant de prescrire le traitement, il faut examiner avec soin les traitements associés et rechercher d'éventuelles interactions avec les IACHé en se reportant au Dictionnaire Vidal.

Il faut aussi rechercher les rares contre-indications absolues à ces médicaments (hypersensibilité à la molécule, grossesse ou allaitement), ainsi que leurs contre-indications relatives (troubles du rythme cardiaque ou de la conduction, asthme et maladie broncho-pulmonaire obstructive) qui sont moins exceptionnelles.

En raison du risque de syncope par bradycardie, il faut faire un ECG avant la prescription, demander l'avis d'un cardiologue en cas d'antécédent cardiaque et surveiller attentivement le rythme cardiaque en cas d'association avec un traitement bradycardisant (bêtabloquants...).

Certaines autres contre-indications sont plus particulières à certaines molécules : pour la rivastigmine, l'ulcère gastro-duodéal en poussée et l'insuffisance hépatique ; pour la galantamine, obstruction intestinale aiguë ou intervention de chirurgie abdominale récente.

Le traitement IChE doit être débuté avec une faible dose à augmenter progressivement en 4 à 8 semaines.

L'efficacité peut être évaluée 2 à 3 semaines après le début ou une modification de posologie.

Les effets indésirables les plus fréquents sont de type digestif : nausées, vomissements, diarrhée. Certains effets indésirables de type cholinergique peuvent correspondre à un surdosage : nausées, vomissements, sueurs, salivation, bradycardie, hypotension, faiblesse musculaire. Les IChE doivent être prescrits au long cours, en réévaluant périodiquement l'opportunité de la poursuite du traitement en fonction notamment de leur tolérance et de l'avancement de la maladie.

IV.8.1.1.b- Les antagonistes des récepteurs NMDA

On suppose que, dans la MA, les récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) sont hyperstimulés par le glutamate, ce qui entraîne une excito-toxicité neuronale et des troubles dégénératifs. Les antagonistes des récepteurs NMDA tels que la mémantine s'opposent à cet effet délétère du glutamate.

La structure de la mémantine se rapproche de celle de l'amantadine (MANTADIX), antiparkinsonien et antigrippal. Elle n'a pas de propriété anticholinestérasique ou cholinomimétique. L'action de cette molécule serait de moduler la transmission glutaminergique. Elle présente, entre autres, l'intérêt d'agir au niveau post-synaptique.

La mémantine est préconisée dans le traitement de la **MA modérée à sévère**.

Reisberg et coll. (Etats-Unis, 2003) ont étudié l'intérêt de la mémantine chez 252 patients âgés en moyenne de 76 ans atteints d'une forme modérée à sévère de la MA (MMS entre 3 et 14). Ces personnes ont reçu, après randomisation, soit un placebo, soit 20 mg de mémantine chaque jour pendant 28 semaines. 181 patients (72 %), atteints d'une forme le plus souvent sévère, ont terminé l'étude et ont été évalués à la 28^{ème} semaine. Chez ces patients, le traitement par la mémantine a significativement atténué la détérioration clinique (activités de la vie quotidienne et fonctionnement cognitif).

IV.8.1.2- Les médicaments à visée physiopathologique anti-neurodégénérative

Ces médicaments ont comme objectif de freiner l'évolution des lésions histologiques.

Il n'existe pas à ce jour de médicament efficace spécifiquement destiné à freiner le dépôt de peptide amyloïde ou la transformation de la protéine TAU.

De nombreuses recherches sont en cours pour corriger ces phénomènes en tentant d'agir, par exemple, sur le métabolisme de la protéine précurseur de l'amyloïde (inhibiteurs des sécrétases), voire sur les récepteurs de l'amyloïde.

Ces recherches demeurent au stade expérimental ; les résultats de ces essais thérapeutiques contrôlés sont encore, au mieux, fragmentaires :

- oestrogènes (mais facteur protecteur controversé),
- facteurs neurotrophiques,
- AINS,
- nootropes (type piracétam),
- idébénone,
- sans parler des tentatives de vaccination contre la protéine amyloïde.

Les médicaments disponibles visent à **freiner les mécanismes de la mort neuronale** quelle qu'en soit l'étiologie (neurodégénérative, ischémique, traumatique...). Un certain nombre ont été évalués dans la MA, avec plus ou moins de succès :

- les inhibiteurs calciques (nimodipine) ;
- les capteurs de radicaux libres (vitamine E, extrait de Ginkgo, etc...) ;
- les inhibiteurs spécifiques de la MAO de type B (sélégiline ou DEPRENYL).

A ce jour, aucun d'entre eux n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ce type d'indication.

IV.8.1.3- Les médicaments à éviter

Chez les patients atteints de MA, il faut éviter l'utilisation des **médicaments anticholinergiques**. En effet, ces patients ayant un déficit cérébral en acétylcholine, de tels traitements peuvent en majorer la déplétion et induire des effets indésirables comme une confusion mentale, une somnolence...

Les anticholinergiques sont nombreux (*tableau 7*) et comprennent les neuroleptiques, les antidépresseurs tricycliques, certains médicaments à visée digestive, urinaire, et certains antiarythmiques.

Il faut aussi éviter les **médicaments sédatifs**, qui peuvent induire une somnolence et/ou une baisse de l'attention et aggraver aussi les troubles mnésiques. Parmi ces médicaments, figurent les benzodiazépine, encore les neuroleptiques, les barbituriques, certains antihistaminiques.

D'autres médicaments peuvent induire une confusion mentale, et s'il n'est pas toujours possible de les éviter, il faut connaître cet effet indésirable et rechercher leur implication devant une aggravation de l'état cognitif chez un patient dément.

Les **neuroleptiques** sont particulièrement mal tolérés chez les patients « Alzheimer » : outre les effets indésirables de type anticholinergiques ou sédatifs, il

peuvent induire un syndrome extrapyramidal iatrogène et des dyskinésies souvent invalidants qui précipitent la perte d'autonomie de ces patients, et qui peuvent persister malgré l'interruption de ce traitement (Schneider et al. 1990).

Tableau 7 : PRINCIPAUX MEDICAMENTS OU CLASSES MEDICAMENTEUSES POUVANT ALTERER LES FONCTIONS COGNITIVES OU INDUIRE UNE CONFUSION MENTALE.

Anticholinergiques
Anticonvulsivants
Antidépresseurs tricycliques
Antihistaminiques
Antihypertenseurs centraux
Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Antiparkinsonniens
Benzodiazépines, méprobamate
Cimétidine, ranitidine, oméprazole
Corticoïdes
Digitaliques
Isoniazide
Lithium
Myorelaxants
Neuroleptiques
Opiacés
Pénicillines (surdosages)
Phénothiazides anti-émétiques
Quinidine
Théophylline

IV.8.2- Le traitement des manifestations psychiatriques et comportementales de la MA

Les signes comportementaux justifient la nécessité de règles thérapeutiques spécifiques, car les modifications neurobiologiques lors de démence diffèrent de celles des pathologies psychiatriques (Lebert 1998 ; Cohen-Mansfield 2000 ; McRae et al. 2000).

Depuis 1997, il existe une référence internationale consensuelle de l'**American Psychiatric Association** (APA) sur les traitements des démences, y compris des manifestations affectives et comportementales.

Quatre classes thérapeutiques constituent l'essentiel du traitement des SCPD (Symptômes Comportementaux et Psychologiques de la Démence) :

- **les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ;**
- **les anticonvulsivants thymorégulateurs ;**
- **les nouveaux antipsychotiques ;**
- **les anticholinestérasiques ;**

les autres traitements étant plutôt ponctuels ou spécifiques à un symptôme comme **les hypnotiques**.

Les recommandations qui suivent sont limitées à la MA, car distinctes de celles des autres démences (*tableau 7*) (APA 1997).

Tableau 7 : RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES LORS DE SYMPTOMES COMPORTEMENTAUX ET PSYCHOLOGIQUES DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Classes pharmacologiques	Indications	Posologies recommandées
<p>▪ <u>Agents sérotoninergiques</u></p> <p><i>Antidépresseurs</i> <i>Thymorégulateurs</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Paroxétine - Fluoxétine - Fluoxamine - Citalopram - Sertraline - Trazodone - Carbamazépine - Valproate de sodium 	<p>Symptômes dépressifs, anxiété Irritabilité, instabilité</p> <p>+ Idées délirantes + Instabilité psychomotrice Agitation, hostilité</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 10-20 mg/j - 20-40 mg/j - 50-150 mg/j - 10-30 mg/j - 20-50 mg/j - 75-300 mg/j - 100 mg/j, jusqu'à obtenir taux sanguin de 8 à 12 ng/ml - 125 mg/j, jusqu'à obtenir taux sanguin de 50-60 ng/ml
<p>▪ <u>Antipsychotiques atypiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Risperidone - Olanzapine 	<p>Agressivité, idées délirantes Agitation/agressivité + délire et hallucinations</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 0,5-2 mg/j - 5 mg/j
<p>▪ <u>Anticholinestérasiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Galantamine - Donépézil - Rivastigmine 	<p>Prévention dans la survenue de SCPD (MMS 10-26)</p> <p>Réduction des SCPD (MMS 5-17)</p> <p>Prévention dans la survenue de SCPD (MMS 10-26)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 16-24 mg/j - 10 mg/j - 3-6 mg/j

IV.9- LA PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

La prise en charge pharmacologique précoce par inhibiteur de l'acétylcholinestérase va permettre de ralentir la progression des symptômes de la maladie d'Alzheimer; la prise en charge non pharmacologique précoce va permettre une **attitude proactive** face à cette maladie, et ainsi de planifier l'avenir :

- support psycho-social ;
- démarches administratives et financières ;

avec l'espoir d'une amélioration de la qualité de vie.

Le soin du patient privé de ses capacités intellectuelles, de sa « personnalité » et de tout ce qui faisait son identité, sera orienté vers une mobilisation des fonctions cognitives résiduelles, une compensation des fonctions défailtantes, tout en tenant compte du retentissement psycho-affectif des troubles.

Volontairement, nous ne traiterons dans ce chapitre que la prise en charge non pharmacologique du patient dément *à domicile* ; en effet, les éléments de la prise en charge du patient *en institution* répondent à une simple logique d'humanisme, à des requis scientifiques ou médico-psychologiques, à la prise en compte des capacités physiques du patient, par des soignants formés à cela.

IV.9.1- Lutte contre les facteurs aggravants

C'est le rôle des médecins : médecin traitant, neurologue, psychiatre.

Il s'agit :

- de rechercher les éléments qui peuvent aggraver le tableau démentiel en favorisant l'apparition d'épisodes confusionnels, ou en majorant les déficits cognitifs : affection somatique, psychotropes, sédatifs, anticholinergiques ;
- de corriger d'éventuelles carences alimentaires (protidiques, vitaminiques), une déshydratation, une hypothyroïdie, des déficits sensoriels ;
- de traiter des facteurs de risque vasculaires éventuels ;
- d'informer et d'éduquer la famille, notamment pour l'aménagement du cadre de vie, la prévention des chutes et des accidents domestiques ;
- de peser les indications de transfert à l'hôpital, facteur de stress, de confusion, de troubles du comportement et de perte d'autonomie ; l'hospitalisation dans des services de court séjour gériatrique est préférable, lorsque ces structures sont accessibles.

IV.9.2- Les troubles psycho-comportementaux

IV.9.2.1- Ce que peut faire l'entourage

Les réactions traduisant l'auto-dépréciation doivent faire veiller au respect du réinvestissement narcissique du sujet, et faire éviter les mises en échec.

Les troubles du comportement de nature délirante, dus aux déficits cognitifs eux-mêmes, sont parfois difficiles à accepter par l'entourage, étant source d'angoisse ou douloureux. L'entourage doit adapter son comportement en favorisant le dialogue, l'explication, en essayant de ne pas contredire le patient face à une idée délirante, en détournant son attention.

IV.9.2.2- Psychothérapie

Elle n'est possible qu'à un stade léger de la maladie, lorsque les fonctions cognitives ne sont pas trop perturbées, si le désir de coopérer est réel et si l'entourage accompagne la démarche.

Les psychothérapies comportementales et les psychothérapies d'inspiration analytique peuvent être utilisées, avec des techniques adaptées au degré des déficits.

IV.9.3- Maintien des fonctions cognitives et de la communication

IV.9.3.1- Ce que peut faire l'entourage

Le patient doit garder le maximum d'activités et de contacts sociaux. Le conjoint doit pour cela accompagner le patient dans ses gestes, mais sans faire à sa place. L'accompagnement ne fait pas office d'apprentissage et d'entraînement : il ne faut pas corriger systématiquement les erreurs du patient ni le stimuler sans cesse.

Il faut pousser le patient à faire ce qu'il est capable de faire, sans le mener à une situation d'échec.

Lors de réunions de famille ou entre amis, le patient peut avoir tendance à s'isoler, à se replier sur lui-même, ne pouvant participer à la conversation. Il est recommandé qu'un membre de la famille soit l'interlocuteur privilégié et serve d'interprète auprès du patient.

IV.9.3.2- Thérapies neuropsychologiques

⇒ Stratégies de facilitation ou de réorganisation

Elles ont pour but d'apprendre au patient à utiliser au mieux ses habiletés mnésiques résiduelles. Pour mieux récupérer une information, on lui apprend à utiliser des indices de rappel ; pour faciliter l'acquisition de matériel nouveau, on l'entraîne à des stratégies d'encodage : moyens mnémotechniques, imagerie mentale... Ces techniques donnent des résultats intéressants, mais il est difficile pour le patient de les transposer régulièrement dans la vie quotidienne.

⇒ L'apprentissage de connaissances spécifiques

Il repose sur l'analyse des capacités préservées pour les utiliser afin de pallier les déficits.

⇒ L'utilisation d'aide-mémoire externe

Il s'agit du pense-bête, du **pilulier**, d'indices de repérage (boîtes de différentes couleurs...). Il s'agit aussi de supprimer tout ce qui peut être source de confusion : simplification du mobilier, utilisation d'une veilleuse nocturne.

Des programmes individualisés de **rééducation cognitive** et de **stimulation cognitive** peuvent être mis en œuvre par des psychothérapeutes, au sein d'« ateliers mémoire », après un bilan approfondi des déficits et des capacités restantes de chaque patient.

IV.9.4- Maintien de l'autonomie

IV.9.4.1- La conduite automobile

Il est nécessaire d'analyser le risque en fonctions des déficits du patient. Si le risque apparaît lié à la désorientation temporo-spatiale, la conduite peut être autorisée avec une personne accompagnante. Mais la présence de troubles de l'attention, de signes d'agnosie visuelle ou de troubles praxiques rend la conduite particulièrement dangereuse.

IV.9.4.2- Rapprochement de la famille

Les patients vivant seuls peuvent poser le problème du maintien à domicile à court ou moyen terme. Le rapprochement avec les enfants est parfois envisagé ; il est préférable que la décision soit prise lorsque les capacités d'adaptation du patient sont encore suffisantes.

IV.9.4.3- Vie de tous les jours

Dans la MA, la mémoire procédurale est longtemps conservée. Il semble utile ainsi de ritualiser le plus possible la vie quotidienne, de manière à ce que certaines tâches deviennent un peu des automatismes.

IV.9.4.4- La locomotion

Elle n'est que très tardivement perturbée, mais les chutes représentent une réelle menace pour le patient. Il est possible d'évaluer le risque de chute par des tests spécifiques (station unipodale, « get up and go test », test de Tinetti...).

Il est prudent d'aménager au mieux le logement pour diminuer les risques de chute ; l'intervention à domicile d'un ergothérapeute peut aider à la mise en place de rampes, poignées dans les sanitaires, sièges « monte-escalier »...

IV.9.4.5- Les troubles du sommeil

Ils sont un véritable fardeau pour l'entourage, qui ne peut résolument pas se reposer. Le maintien d'une activité physique quotidienne, en évitant les siestes, peut favoriser la qualité et la quantité du sommeil nocturne.

IV.9.4.6- Les troubles sphinctériens

Ils représentent une lourde charge pour l'entourage. L'incontinence est d'abord urinaire et nocturne. Si elle survient dans d'autres circonstances, le médecin doit en être informé pour recherche d'une infection urinaire, ou une cause locale d'incontinence. Il faut veiller à conduire le patient régulièrement aux toilettes, notamment avant le coucher.

IV.9.4.7- L'hygiène corporelle

Ce sujet est délicat, source de conflits et d'agressivité. Les soins d'hygiène sont parfois mieux acceptés si le patient est aidé par une infirmière à domicile.

Le maintien de l'autonomie implique la mise en œuvre d'aides :

- aides humaines : aide-ménagère, auxiliaire de vie, aide-soignante ou IDE ;
- aides matérielles : télé-assistance, portage des repas, lit médicalisé, fauteuil garde-robe...

Lorsqu'une **perte d'autonomie** survient, ces aides peuvent être complétées par un programme de **réadaptation** : kinésithérapie, ergothérapie, orthophonie, réalisable à domicile ou au sein d'une structure hospitalière (Soins de Suite et de Réadaptation, autrefois dénommés « Moyen Séjour »).

A domicile, il faut encourager le plus possible le recours à l'aide fournie par les professionnels, pour éviter l'épuisement des aidants principaux.

Aussi, le suivi d'un malade Alzheimer implique une **réévaluation régulière** de son autonomie, en utilisant un même outil (ADL ou IADL), dans le but d'**identifier précocément** les difficultés et réajuster le plan d'aide.

IV.9.5- Aides sociales et mesures de protection juridique

L'obtention d'aides financières peut aider le patient et l'entourage à financer certaines aides professionnelles qui ne sont pas prises en charge par l'Assurance Maladie, comme par exemple l'intervention d'auxiliaires de vie à domicile. La rencontre avec l'**assistante sociale** du secteur concerné permettra d'établir des demandes de prestations : Allocation Personnalisée d'Autonomie, carte d'invalidité, Aide Personnalisée au Logement...

Il faut aussi conseiller à l'entourage une mise sous **curatelle** ou sous **tutelle** du patient, tout en l'informant des avantages de cette démarche de protection ; parfois il faudra signaler directement le patient au Juge des Tutelles afin de déclencher une enquête si l'on craint une spoliation de ses biens. Si nécessaire, le juge prononcera alors une mesure de protection juridique.

DISCUSSION

V- DISCUSSION

V.1- DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER EN FRANCE

V.1.1- *Application des procédures en pratique*

L'application des procédures diagnostiques recommandées par l'ANAES a été évaluée en France dans les cas où un inhibiteur de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) a été prescrit.

Notamment, une enquête a été réalisée dans 9 régions de France par les médecins conseils de l'Assurance Maladie entre décembre 2000 et février 2001 auprès de 3510 patients. Elle montre que les procédures diagnostiques de MA et les conditions de prescription initiale des IACHÉ sont dans l'ensemble conformes aux recommandations officielles avec un recours au spécialiste dans plus de 94,7 % des cas, un score au MMS établi dans 85,5 % des cas, une imagerie cérébrale réalisée dans 84,9 % des cas. Quand le malade a recours au système de soins et que le médecin considère qu'un bilan diagnostique est justifié, les procédures recommandées sont donc relativement bien appliquées.

Par contre, des dysfonctionnements apparaissent en cas d'absence de recours des malades au système de soins ou en cas de plainte au médecin, quand celui-ci ne programme pas le bilan diagnostique.

Une étude de cohorte (« étude des 3 Cités ») a été réalisée en 1999 et 2000 dans 3 villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier), sur 201 sujets classés « déments prévalents » par un pannel d'experts spécialistes, c'est-à-dire présentant une démence au moment du recueil des données.

Parmi ceux-ci, 61,4 % seulement avaient consulté un médecin pour des troubles cognitifs et 32,9 % avaient vu un spécialiste. Un diagnostic précis a été annoncé au malade ou à sa famille dans 26 % des cas.

Ces proportions sont très variables en fonction de l'âge des sujets. La plainte au médecin diminue nettement avec l'âge et le recours au spécialiste s'effondre après 80 ans, passant de 55 % à 19,7 % (*tableau 15*).

Tableau 15 : PROPORTIONS DE CONSULTATIONS D'UN MEDECIN GENERALISTE POUR TROUBLES COGNITIFS ET DE RECOURS AU SPECIALISTE CHEZ LES SUJETS PRESENTANT UNE DEMENCE DANS « L'ETUDE DES 3 CITES » (N=201)

Age	Consultation d'un généraliste (en %)	Recours au spécialiste (en %)
65-74 ans	65,8	55,0
75-79 ans	64,7	42,3
80 ans et plus	55,1	19,7

Ces résultats montrent que **quatre malades sur cinq après 80 ans n'ont pas eu accès aux procédures diagnostiques recommandées**, soit parce qu'ils n'ont pas eu recours au système de soins (dans 45 % des cas, pas de plainte au médecin généraliste), soit parce qu'ils se sont plaint au médecin de troubles cognitifs, mais que le médecin n'a pas initié de bilan diagnostique.

Mais ce sous-diagnostic est également particulièrement fréquent au **stade précoce où un malade sur trois seulement est détecté**.

Ces résultats ne sont pas spécifiques à la France. Ces données concernant le sous-diagnostic de la MA sont corroborées par bien d'autres études partout dans le monde (Callahan et al. 1995, Kopman et al. 2000, Shelley et al. 2000, Boise et al. 1999, Gelmacher et al. 2002).

Cependant, ces études montrent que lorsque les procédures diagnostiques sont initiées, elles le sont de manière satisfaisante avec peu d'erreurs par excès.

V.1.2- Causes du sous-diagnostic des démences

Si les causes du sous-diagnostic sont globalement superposables aux causes du dysfonctionnement dans la prise en charge des patients, elles peuvent être regroupées en trois ensembles :

V.1.2.1- Causes liées aux difficultés propres à la reconnaissance de la maladie pour le malade, pour sa famille, pour le médecin en raison de ses caractères sémiologiques

La principale difficulté est due à une **confusion entre démence débutante et vieillissement**, la fréquence du déclin pathologique ayant pu faire penser qu'il n'était qu'une variante du vieillissement normal.

Or le vieillissement n'est responsable que d'un ralentissement du traitement de l'information, sans retentissement sur les activités quotidiennes du fait du caractère très lent, continu, permettant une adaptation progressive à ces modifications physiologiques.

Il n'existe malheureusement toujours pas de test diagnostique simple permettant de différencier précocément le normal du pathologique, seul un bilan clinique et neuropsychologique permet de trancher.

La **gravité du diagnostic** tant redouté conduit les malades, les familles et les médecins à **temporiser** et à attendre l'apparition d'une dégradation plus importante avant d'intervenir.

Le **déni des troubles** conduit très fréquemment le patient lui-même à les méconnaître en début de maladie.

L'image catastrophique de mort cérébrale que la MA a dans la population générale, conduit les sujets à développer des mécanismes de défense psychologiques dont le principal est le déni de la maladie et des troubles cognitifs.

Ce déni est retrouvé dans l'entourage proche en raison de l'angoisse de la perte prochaine de la vie de relation avec un être cher.

Toutes ces raisons font que l'interrogatoire du sujet et de son entourage est peu fiable et que le diagnostic doit impérativement reposer sur des tests standardisés, réalisés par un personnel qualifié.

Une autre difficulté provient du fait que la maladie survient surtout chez le **sujet âgé polypathologique**, avec souvent des troubles sensoriels auditifs ou visuels, qui altèrent par eux-mêmes les performances cognitives.

De plus, le très bas niveau d'études de certains sujets peut gêner l'appréciation du déclin des performances cognitives par rapport à un niveau antérieur déjà faible.

Les mêmes difficultés se rencontrent dans l'évaluation du retentissement du déclin cognitif sur la vie sociale, certains sujets n'ayant jamais accompli de tâches aussi simples que la gestion d'un budget ou la conduite automobile.

L'isolement fréquent des sujets âgés (veufs, sans enfant, et même en collectivité), fait que le **manque d'informant fiable** susceptible de fournir une anamnèse valable est évident.

V.1.2.2- Causes liées à l'attitude des médecins face à la maladie

Des études ont montré que la principale raison du sous-diagnostic de la démence par les médecins est le **manque de temps**, la peur de choquer le patient ou sa famille, et enfin la **peur d'un effet néfaste à l'annonce du diagnostic**.

S'ajoute à ces raisons, le manque de crédibilité de l'efficacité des traitements médicamenteux.

Cet argument est particulièrement déterminant chez les sujets de plus de 80 ans en raison d'une polymédication de ces malades.

De plus, la formation des médecins sur la MA n'a été que récemment développée grâce à l'essor de la gériatrie. Malgré cela, les aspects psychologiques et de santé publique de la maladie, ne sont que rarement abordés.

V.1.2.3- Causes liées au manque de lien et de coordination entre le champ social et le champ sanitaire

En France, les médecins ont une profonde culture du secret médical ; la transmission d'informations, notamment au niveau diagnostique, obéit à des règles strictes, ce qui limite d'autant les possibilités de coopération.

A l'intérieur du même champ sanitaire, la coordination entre généralistes et spécialistes est parfois imparfaite, notamment en l'absence de réseau.

Dans le cas clinique que nous rapportons, on peut penser que c'est le cumul de toutes les causes que nous venons d'évoquer qui a fait que le diagnostic de MA n'a été porté qu'au terme de la troisième hospitalisation.

V.1.3- Conséquences du sous-diagnostic des démences et intérêt d'une détection précoce

Si l'on admet que les traitements médicamenteux et la prise en charge non médicamenteuse des malades, notamment l'information et le soutien à l'aidant, sont efficaces sur l'évolution de la maladie, tout retard ou défaut de diagnostic peut être considéré comme une **perte de chance** pour les malades.

Il en est de même en cas de cause de démence potentiellement curable, qui resterait méconnue (déficit en vitamine B12, hypothyroïdie, effets secondaires de la prise de médicaments, iatrogénie).

De plus, l'ignorance du diagnostic expose le malade à des risques liés à ses difficultés dans les activités de la vie quotidienne (**erreurs dans la prise des médicaments**, accidents iatrogènes, difficultés dans la conduite automobile, risque d'accidents domestiques par exemple par oubli du gaz, erreurs de gestion financière).

L'absence de diagnostic et donc de prise en charge laisse les familles livrées à elles-mêmes, dans le doute et la détresse, et **sans prévention des situations de crise**, sans anticipation des problèmes liés à la dépendance (Thomas et al. 2004).

Le fardeau de l'aidant ne cesse pas, bien au contraire, avec l'entrée en institution puisqu'il s'y ajoute le **sentiment de culpabilité** de n'avoir pu préserver la liberté de choix du patient. D'où l'intérêt d'une prise en charge précoce du patient associée à l'instauration d'un soutien de l'aidant principal, permettant de programmer cette entrée en institution sans attendre une situation de crise.

V.2- PLACE DU MEDECIN GENERALISTE DANS LE DIAGNOSTIC

Il peut, grâce à une plus grande implication, participer à l'amélioration de la prise en charge de la maladie (Gonthier et al. 2001 ; Hy et al. 2001).

V.2.1- Selon le stade d'évolution de la MA

- Cette place peut se situer dès la phase précoce de la maladie, alors qu'elle est cliniquement peu apparente, caractérisée par des troubles cognitifs légers : c'est le « **Mild Cognitive Impairment** » (**MCI**). Cette phase très précoce, qui augure d'un risque de survenue d'une démence de type Alzheimer dans les 5 à 10 ans qui suivent, nécessite, pour être révélée, la mise en œuvre de tests sensibles et spécifiques (Clément 2003).

- Si l'on peut admettre que le diagnostic au stade de MCI est difficile, on pourrait penser qu'au stade débutant de la **maladie avérée**, le dépistage est plus efficace alors que le malade a déjà des critères de démence.

Or, un cas sur trois seulement est alors diagnostiqué.

V.2.2- En optimisant l'usage de l'existant

Face à l'enjeu de santé publique représenté par la maladie d'Alzheimer, le Ministère des solidarités, de la santé et de la famille a élaboré un plan d'actions pour les personnes souffrant de maladie d'Alzheimer et apparentées, et diffusé une circulaire le 30 mars 2005 relative à l'application du « **Plan Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007** » (*annexe 9*).

Cette circulaire précise les modalités de mise en œuvre de dix objectifs et définit un cahier des charges pour les **Centres Mémoire de Ressource et de Recherche** (CMRR), les consultations mémoire et les accueils de jour (Pasquier et al. 1997).

Ces ressources sont sans doute encore insuffisamment utilisées par les praticiens, même si l'offre de soins, mais aussi l'information sur les prises en charge et la collaboration entre acteurs médicaux, peuvent leur sembler incomplètes.

V.2.3- Propositions concrètes

Afin d'améliorer la prise en charge au domicile des patients âgés de MA, nous pouvons suggérer les **propositions suivantes** :

➤ l'envoi systématique de comptes-rendus de synthèse au médecin généraliste après chaque consultation spécialisée ;

- l'extension des centres mémoire (CMRR) offrant la possibilité d'une évaluation psychosociale multidisciplinaire de proximité ;
 - une plus large diffusion des outils d'éducation (guide destiné au médecin, livret du patient, affiche à apposer dans la salle d'attente des médecins) ;
 - un meilleur accès à l'information concernant les possibilités de prise en charge au niveau local (soins de répit, rééducation, soutiens psychologiques) ;
 - la mise en place d'un système commun d'information entre tous les intervenants, garantissant par ailleurs le respect du secret médical et professionnel.
-

CONCLUSION

VI- CONCLUSION

L'allongement de l'espérance de vie conduira inéluctablement à une augmentation du nombre de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de syndromes apparentés.

Si les structures de dépistage et de diagnostic de la maladie d'Alzheimer sont actuellement bien établies, et les outils codifiés, il semble que le diagnostic précoce de la maladie et sa prise en charge spécifique soient encore insuffisants.

Le cas clinique que nous rapportons est sans doute l'illustration de certains dysfonctionnements de cette prise en charge, puisque ce n'est qu'au terme de la troisième hospitalisation de notre patient que le diagnostic de démence de type Alzheimer a été porté. Pourtant, des signes précurseurs auraient très probablement pu être mis en évidence lors de sa première prise en charge, au-delà du syndrome dépressif observé.

De plus, dans notre observation, un premier diagnostic simple, celui d'un syndrome confusionnel secondaire à une hypercalcémie, pouvait suffire à expliquer les troubles du comportement du patient. En effet, ce n'est qu'« in extremis » que le sens clinique d'un praticien a permis de porter le diagnostic de démence, sens clinique sans lequel le premier diagnostic serait resté « l'arbre qui cache la forêt ».

C'est l'occasion de rappeler que les médecins généralistes sont en première ligne pour établir un diagnostic précoce des démences, car ils sont habituellement les premiers, voire les seuls intervenants médicaux auprès de la personne âgée.

Il conviendrait peut-être d'améliorer leur sensibilité face au problème actuel de santé publique que représentent les démences, ainsi que leur connaissance des outils de dépistage, et de développer leurs possibilités de recours à des centres experts (Moulias et al. 2000), dans le but d'optimiser la prise en charge de ces maladies.

Cette illustration, représentative d'une réalité quotidienne, nous incite à prôner un diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer, car malgré les réserves qui persistent concernant l'efficacité des traitements anti-cholinestérasiques, la prise en charge sociale, psychologique, comme l'ensemble des thérapies non médicamenteuses de la maladie d'Alzheimer restent et resteront sans doute longtemps d'actualité, du moins tant qu'il n'existera pas de traitement curatif de cette maladie.

Ce travail, à partir d'un cas illustratif d'une réalité quotidienne, peut :

- contribuer à mieux faire connaître les démences de type Alzheimer ;
- alerter sur l'une des principales difficultés du diagnostic (masqué par la polyopathie liée à l'âge) ;
- apporter un ensemble d'outils simples utiles au dépistage.

Les perspectives de recherche en terme de prévention des facteurs de risque, et l'espoir d'un prochain traitement curatif (vaccin ?) ne nous dispensent pas d'adopter, pour l'heure, une attitude proactive face à ce fléau.

BIBLIOGRAPHIE

VII- BIBLIOGRAPHIE

AEROA SA, SHERRIFF F

Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 ; 1 : CD003154.

AGUERO-TORRES H, FRATIGLIONI L, GUO Z et al.

Dementia is the major cause of functional dependence in the elderly : 3-year follow-up data from a population-based study. *Am J Public Health* 1998 ; 10 : 1452-1456.

AGUERO-TORRES H, FRATIGLIONI L, GUO Z et al.

Mortality from dementia in advanced age : a 5-year follow-up study of incident dementia cases. *J Clin Epidemiol*, 1999 ; 52 : 737-43.

ALLAIN H, BENTUE-FERRER D

Le futur thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer. In : les nouveaux défis de la maladie d'Alzheimer. *Interligne/Médigone* 2002.

ALLAIN H, TRIBUT O, REYMANN JM et al.

Perspectives médicamenteuses dans la maladie d'Alzheimer. *Ann Med Interne (Paris)*. 2001 Déc ; 152(8) : 527-532.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION

Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of Late Life. *Am J Psychiatry*, 1997 ; 154 : 1-39.

ANKRI J, COLVEZ A, BOCQUET H

Evaluation des structures de prise en charge des déments séniles. *Gérontologie et société*, 1995 ; 72 : 68-69.

ANTHONY JC, BREITNER JC, ZANDI PP et al.

Reduced prevalence of AD in users of NSAIDs and H2 receptor antagonists : the Cache County study. *Neurology* 2000 ; 54 : 2066-71.

ARCAND M, HEBERT R

Les démences. *Précis pratique de gériatrie. Edisem* 1991 : 135-138.

BAINS J, BIRKS JS, DENING TR

The efficacy of antidepressants in the treatment of depression in dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002 ; 4 : CD003944.

BAUM BJ, COWART BJ, WEIFFENBACH JM

Taste intensity perception in aging. *Journal of gerontology*, 1986 ; 41 : 460-468.

BENTUE-FERRER D, MICHEL BF, REYMANN JM et al.

Les médicaments face à la maladie d'Alzheimer. *Revue de Gériatrie* 2001 ; 26 : 511-522

BEYREUTHER K, MASTERS CL

The ins and outs of amyloid-beta. *Nature*, 1997 ; 389 : 677-678.

BLANCHARD F, BOCQUET P, ENNUYER B et al.

Facteurs de risque de décès à 6 mois des plus de 75 ans admis aux urgences. *Revue d'épidémiologie et de santé publique* ; 1995 : 37.

BLANFORD G

Troubles du comportement alimentaire et maladie d'Alzheimer. *L'année gériatologique* 1998 : 481-485.

BONAREK M, BARBERGER-GATEAU P, LETENNEUR L et al.

Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia : across-sectional analysis from the Paquid study. *Neuroepidemiology* 2000 ; 19 : 141-148.

BONIN-GUILLAUME S, CLEMENT JP, CHASSAIN AP et al.

Evaluation psychométrique de la dépression du sujet âgé : quels instruments ? quelles perspectives d'avenir ? *L'encéphale* 1995 ; 21 : 25-34.

BONIN-GUILLAUME S, ZEKRY D, GIACOBINI E et al.

Impact économique de la démence. *Presse Med* 2005 ; 34 : 35-41.

BONIN-GUILLAUME S, ZEKRY D, GIACOBINI E et al.

Conflits médico-économiques d'une société vieillissante : l'exemple de la maladie d'Alzheimer. *Médecine et hygiène* 2004 ; 62 (2489) : 1445-1449.

BOUEDJORO-CAMUS MC, KARIGER E, NOVELLA S et al.

Les accidents iatrogéniques médicamenteux chez les personnes âgées. Enquête prospective réalisée dans un service de court séjour gériatrique. *Rev Gériatrie*, 1998 ; 23 : 477-486.

BREITNER JCS

Inflammatory processes and antiinflammatory drugs in Alzheimer's disease : a current appraisal. *Neurobiol Aging* 1996 ; 5 : 789-794.

BREITNER JCS, SILVERMAN J, MOHS RC et al.

Familial aggregation in Alzheimer's disease : comparison of risk among relatives of early- and late-onset cases, and among male and female relatives in successive generations. *Neurology* 1988 ; 38 : 207-212.

BRETELER MMB

Risk profile for Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2000 ; 21 : S215.

BROE GA, HENDERSON AS, CREASEY H et al.

A case-control study of Alzheimer's disease in Australia. *Neurology* 1990 ; 40 : 1698-1707.

BROOKMEYER R, CORRADA MM, CURRIERO FC et al.

Survival following a diagnosis of Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2002 ; 59 : 1764-7.

CALLAHAN CM, HALL KS, HUI SL et al.

Relationship of age, education, and occupation with dementia among a community-based sample of African Americans. *Arch Neurol* 1996 ; 53 : 134-140.

CALLAHAN CM, HENDRIE HC, TIERNEY WM et al.

Documentation an evaluation of cognitive impairment in elderly primary care patients. *Ann Intern Med* 1995 ; 122 : 422-9.

CARCENAC D, MARTIN-HUNYADI C, KIESMANN M et al.

Syndrome extrapyramidal induit par le donépézil. *Presse Med*, 2000 ; 20 : 992-993.

CARDEBAT D, DOYON B, PUEL M et al.

Evocation lexicale formelle et sémantique chez des sujets normaux. Performances et dynamiques de production en fonction du sexe, de l'âge et du niveau d'étude. *Acta Neurol Belg*, 1990 ; 90 : 207-217.

CHANDRA V, KOKMEN E, SCHOENBERG BS et al.

Head trauma with loss of consciousness as a risk factor for Alzheimer's disease. *Neurology* 1989 ; 39 : 1576-1578.

CHEN P, RATCLIFF G, BELL SH et al.

Patterns of cognitive decline in presymptomatic Alzheimer disease : a prospective community study. *Arch Gen Psychiatry*, 2001 Sept ; 58(9) : 859-860.

CLEMENT JP

Tracking emerging cognitive deficits : difficulties do not proceed lost tools. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2003 Mar ; 1(1) : 60-1.

CLEMENT JP

Depression evaluation in patients with dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2004 Mar ; 2(1) : 76-8.

CLEMENT JP

Depression in the elderly patient. *Rev Prat*. 2004 Apr 15 ; 54(7) : 725-33.

CLEMENT JP

Depression in the elderly ; future prospects. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2004 Sep ; 2 Suppl 1 : S69-72.

CLEMENT JP

Depression in the aged patient. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2004 Sep ; 2 Suppl 1 : 55-6.

CLEMENT JP, DARTHOUT N, NUBUKPO P

Life events, personality and dementia. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2003 Jun ; 1(2): 129-38.

CLEMENT JP, LEGER JM

Clinique et épidémiologie de la dépression du sujet âgé. *Neuropsychiatrie*, 1995 ; 10-13.

CLEMENT JP, PAULIN S, LEGER JM

Le risque démentiel de la dépression du sujet âgé. *L'année gérontologique* 1997 ; 67-78.

CLEMENT JP, NASSIF RF, LEGER JM et al.

Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Gériatric Depression Scale de Yesavage. *L'encéphale*, 1997 ; 23 : 91-9

COHEN-MANSFIELD J

Use of patients characteristics to determine nonpharmacologic interventions for behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int Psychoger*, 2000 ; 12 : 373-380.

CORTES F, GILLETTE-GUYONNET S, NOURHASHEMI F et al.

Recent data on the natural history of Alzheimer's disease results from the real-fr study. *J Nutr Health Aging* 2005 ; 9 : 86-94.

CROISILE B, ROTHOF J

Plaintes de mémoire en médecine de ville : présentation et prise en charge. *La Revue de Gériatrie* 2004 ; Tome 29 (n°3) : 179-188.

CUMMINGS JL, VINTERS HV, COLE GM et al.

Alzheimer's disease. Etiologies, pathophysiology, cognitive reserve, and treatment opportunities. *Neurology* 1998 ; 51 (Suppl1) : S2-S17.

DIBARI M, PAHOR M, FRANSE LV et al.

from Dementia and disability outcomes in large hypertension trials : Lessons learned the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 72-8.

**DIRECTION DE L'HOSPITALISATION ET DE L'ORGANISATION DES SOINS
DIRECTION GENERALE DE LA SANTE**

Circulaire DHOS/02/DGS/DGAS/SD2C/DSS/1A n°2002-222 du 16 avril 2002 relative à la mise en œuvre du programme d'actions pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées. *Bulletin Officiel* 2002 ; 2002-18.

DUBOIS B, TOUCHON J, PORTET F et al.

« Les 5 mots » : une épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. *Nouvelle Presse Médicale* 2002 ; 1696-1699. Paris : éditions Masson.

DUFOUIL C, DE KERSAINT-GILLY A, BESANCON V et al.

Longitudinal study of blood pressure and white matter hyperintensities. *The EVA MRI cohort*. *Neurology* 2001 ; 56 : 921-6.

EBLY EM, HOGAN DB, PARHAD IM

Cognitive impairment in the non-demented elderly. *Arch Neurol*, 1995 ; 52 : 20-30.

EDLAND SD, ROCCA W, PETERSEN RC et al.

The incidence of Alzheimer's disease does not vary by gender in Rochester, MN. *Neurobiol Aging* 2000 ; 21 : S203.

EUSTACHE F, DESGRANGES B

Les systèmes de mémoire dans la maladie d'Alzheimer. *Psychologie française*, 1997 ; n° 42-4 : 391-402.

EUSTACHE F, DESGRANGES B

La mémoire à long terme dans la maladie d'Alzheimer. *Neuropsychologie clinique des démences : évaluations et prise en charge. Editions Solal ; p 183-197.*

EVANS DA, HEBERT LE, BECKETT LA et al.

Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer's disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol, 1997 ; 54 : 1399-1405.*

FABRIGOULE C, LETENNEUR L, DARTIGUES JF et al.

Social and leisure activities and risk of dementia : a prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc 1995 ; 43 : 485-490.*

FARLOW M, ANAND R, MESSINA J Jr et al.

A 52-week study of the efficacy of rivastigmine in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Eur Neurol 2000 ; 44 : 236-241.*

FARRER LA, CUPPLES LA, HAINES JL et al.

Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Meta analysis consortium. JAMA 1997 ; 278 : 1349-1358.*

FEATEANU D, SEBAG-DELANOE R

Quand évoquer la maladie d'Alzheimer ? *La revue du praticien, 1995 ; 9, 322 : 50-52.*

FELDMAN S, GAUTHIER J, HECKER B et al.

A 24-week, randomized, double-blind study of donepezil in moderate to severe Alzheimer's disease. *Neurology, 2001 ; 57 : 613-620.*

FINUCANE T, CHRISTMAS C, TRAVIS K

Tube feeding in patients with advanced dementia. *JAMA 1999 ; 282 : 1365-1370.*

FLATEN TP

Geographical associations between aluminium in drinking water and death rates with dementia (including Alzheimer's disease), Parkinson's disease and amyotrophic lateral sclerosis in Norway. *Environ Geochem Health 1990 ; 12 : 152-167.*

FOLSTEIN MF, FOLSEIN SE, Mc HUTH PR

Mini-Mental State : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Psychiatric research journal, 1975 ; 12 : 189-198.*

FORBES KE, VENNERI A, SHANKS MF

Distinct patterns of spontaneous speech deterioration : an early predictor of Alzheimer's disease. *Brain Cogn 2002 Mar-Apr ; 48(2-3) : 356-361.*

FORETTE F, BECKER H

La maladie d'Alzheimer : un fléau mondial aussi important que le cancer. *Neurologies, Oct 2000, special ADRD 2000 - Washington.*

FORETTE F, SEUX ML, RIGAUD AS et al.

Aspects thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. *La lettre du neurologue – Hors série – avril 1999.*

FORETTE F, SEUX ML, STAESSEN J

Prevention of dementia in randomized double-blind placebo controlled systolic hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet, 1998 ; 352 : 1347-1351.*

FORSTER DP, NEWENS AJ, KAY DWK et al.

Risk factors in clinically diagnosed presenile dementia of the Alzheimer type : a case-control study in northern England. *J Epidemiol Community Health 1995 ; 49 : 253-258.*

FRATIGLIONI L

Epidemiology of Alzheimer's disease and current possibilities for prevention. *Acta Neurol Scand 1996 ; suppl 165 : 33-40.*

FRATIGLIONI L, LAUNER LJ, ANDERSEN K et al.

Incidence of dementia and major subtypes in Europe : a collaborative study of population-based cohorts. *Neurology 2000a ; 54 (Suppl 5) : S10-S15.*

FRATIGLIONI L, VIITANEN M, VON STRAUSS E et al.

Very old women at highest risk of dementia and Alzheimer's disease : incidence data from the Kungsholmen Project, Stockholm. *Neurology 1997 ; 48 : 132-138.*

FRATIGLIONI L, WANG HX, ERICSSON K et al.

Influence of social network on occurrence of dementia : a community-based longitudinal study. *Lancet 2000b ; 355 : 1315-1319.*

FREEDMAN M, LEACH L, KAPLAN E et al.

Clock drawing : a neuropsychological analysis. *New York : Oxford University Press, 1994.*

FRENCH LR, SCHUMAN LM, MORTIMER JA et al.

A case-control study of dementia of Alzheimer type. *Am J Epidemiol 1985 ; 121 : 414-421.*

GELDMACHER DS

Cost-effective recognition and diagnosis of dementia. *Semin Neurol 2002 Mar ; 22(1) : 63-70.*

GILLETTE-GUYONNET S, ANDRIEU S, NOURHASHEMI F et al.

Etude real-fr prospective de la maladie d'Alzheimer. *Rev Med Interne 2003 ; 24 : 278s-282s.*

GILLETTE-GUYONNET S, NOURHASHEMI F, ANDRIEU S et al.

The real-fr research program on Alzheimer's disease and its management : methods and preliminary results. *J Nutr Health Aging 2003 ; 7 : 91-6.*

GOLDBERG RJ

Management of behavioural complications of dementia. *Med Health RI 2002 Sept ; 85(9) : 281-5.*

GONTHIER R, TERRAT C, GIRTANNER CH

Comment faire évoluer la perception de la démence du sujet âgé en médecine générale. *La revue de Gériatrie 2001 ; Tome 26 : 445-6.*

GUEIFI JD

L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. *Editions médicales Pierre Fabre, 1996 ; tome II : 477-480.*

GUEIFI JD et al.

Mini DSM-IV- Critères diagnostiques (*American Psychiatric Association, Washington DC, 1994*). Paris : éditions Masson, 1996 - 384 pages.

GUYONNET S, NOURASHEMI F, OUSSET PJ et al.

Maladie d'Alzheimer et nutrition. *Rev Neurol 1999 ; 155 : 5, 343-349.*

HANON O, SEUX ML, LENOIR H et al.

Fonctions cognitives et hypertension artérielle. *Archives des maladies du cœur et des vaisseaux. 2005 ; 98 (2) : 133-139.*

HARDY J

Amyloid, the presenilins and Alzheimer's disease. *TINS 1997 ; 20 : 154-159.*

HAUW JJ, DUBOIS B, VERNY M et al.

La maladie d'Alzheimer. *Editions John Libbey Eurotext – collection pathologie science formation, 1997 – 162 pages.*

HAUW JJ, DUBOIS B, VERNY M et al.

La maladie d'Alzheimer. *John Libbey Eurotext. Ed 1999.*

HAWKINS JW, TINKLENBERG JR, SHEIKH JI et al.

A retrospective chart review of gabapentin for the treatment of aggressive and agitated behavior in patients with dementias. *Am J Geriatr Psychiatry, 2000 ; 8 : 221-225.*

HEBERT LE, SCHERR PA, BIENIAS JL et al.

Alzheimer disease in the US population- Prevalence estimates using the 2000 census. *Arch Neurol* 2003 ; 60 : 1119-22.

HEBERT LE, SCHERR PA, McCANN JJ et al.

Is the risk of developing Alzheimer's disease greater for women than for men ? *Am J Epidemiol* 2001 ; 153 : 132-6.

HELMER C, DAMON D, LETENNEUR L et al.

Marital status and risk of Alzheimer's disease : a french population-based cohort study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1953-1958.

HELMER C, JOLY P, LETENNEUR L, COMMENGES D et al.

Mortality with dementia : Results from a French prospective community-based cohort. *Am J Epidemiol* 2001 ; 154 : 642-8.

HEYMAN A, WILKINSON WE, STAFFORD JA et al.

Alzheimer's disease : a study of epidemiological aspects. *Ann Neurol* 1984 ; 15 : 335-341.

HOFMAN A, OTT A, BRETELER MMB et al.

Atherosclerosis, apolipoprotein E, and prevalence of dementia and Alzheimer's disease in the Rotterdam Study. *Lancet* 1997 ; 349 : 151-154.

HY F, MEDJAHED S, SIBONY-PRAT J et al.

Rôles du médecin généraliste dans la prise en charge au long cours des patients atteints de maladie d'Alzheimer. *Revue de Gériatrie* 2001 ; 26 : 301-307.

INT'VELD BA, RUITBERG A, HOFMAN A et al.

Non steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2000 ; 345 : 1515-1521.

JICK H, ZORNBERG GL, JICK SS et al.

Statins and the risk of dementia. *Lancet*, 2000 ; 356 : 1627-1631.

JORM AF, CHRISTENSEN H, KORTEN AE et al.

Memory complaints as a precursor of memory impairment in older people. *Psychol Med* 2001 Apr ; 31(3) : 441-449.

JORM AF, RODGERS B, HENDERSON AS et al.

Occupation type as a predictor of cognitive decline and dementia in old age. *Age Ageing* 1998 ; 27 : 477-483.

KALMIJN S, LAUNER L, OTT A et al.

Dietary fat intake and the risk of incident dementia in the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 776-782.

KATONA CL, HUNTER BN, BRAY J

A double-blind comparison of the efficacy and safety of paroxetine and imipramine in the treatment of depression with dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998 ; 13 : 100-108.

KAWAS C, RESNICK S, MORRISON A et al.

A prospective study of estrogen replacement therapy and the risk of developing Alzheimer's disease : the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Neurology* 1997 ; 48 : 1517-1521.

KIPIVELTO M, LAAKSO MP, TUOMILEHTO J et al.

Hypertension and hypercholesterolemia as risk factors for Alzheimer's disease : potential for pharmacological intervention. *CNS Drugs* 2002 ; 16(7) : 435-444.

KNAPP MJ, KNOPMAN DS, SOLOMON PR et al.

A 30 week randomized controlled clinical trial of high dose tacrine in patients with Alzheimer's disease. The Tacrine Study Group. *JAMA*, 1994 ; 271 : 985-991.

KOPMAN D, DONOHUE J, GUTTERMAN E

Patterns of care in the early stages of Alzheimer's disease. *The American Geriatrics Society*, 2000 ; 48 : 300-304.

KUDO T, IMAIZUMI K, TANIMUKAI H et al.

Are cerebrovascular factors involved in Alzheimer's disease ? *Neurobiol Aging*, 2000; 21 : 215-224.

LAUNER LJ, ANDESEN K, DEWEY ME et al.

Rates and risk factors for dementia and Alzheimer's disease. Results from EURODEM pooled analyses. *Neurology*, 1999 ; 52 : 78-84.

LEBERT F

Prise en charge des troubles du comportement lors d'un syndrome démentiel. *La Lettre du Neurologue* 1998 ; 11 61-4.

LEBERT F

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine dans la dépression de la maladie d'Alzheimer et autres démences. *Presse Med* 2003 ; 132 : 1181-1186.

LEE PN

Smoking and Alzheimer's disease : a review of the epidemiological evidence. *Neuroepidemiology* 1994 ; 13 : 131-144.

LEGER JM, PAULIN S

La prévalence de la dépression augmente considérablement après 65 ans. *La revue du praticien*, 1997 ; 12, 405 : 13-16.

LEMESHOW S, LETENNEUR L, DARTIGUES JF et al.

An illustration of analysis taking into account complex survey considerations : the association between wine consumption and dementia in the Paquid study. *Am J Epidemiol* 1998 ; 148 : 298-306.

LETENNEUR L, COMMENGES D, DARTIGUES JF et al.

Incidence of dementia and Alzheimer's disease in elderly community residents of South-Western France. *Int J Epidemiol* 1994a ; 23 : 1256-1261.

LETENNEUR L, GILLERON V, COMMENGES D et al.

Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer's disease ? Incidence data from the PAQUID project. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999 ; 66 : 177-183.

LETENNEUR L, LAUNER LJ, ANDERSEN K et al.

Education and the risk for Alzheimer's disease. Sex makes a difference. EURODEM pooled analyses. *Am J Epidemiol* 2000 ; 151 : 1064-71.

LI G, SHEN YC, LI YT et al.

A case-control study of Alzheimer's disease in China. *Neurology* 1992 ; 42 : 1481-1488.

LIVINGSTONE G, KATONA C

How useful are cholinesterase inhibitors in the treatment of Alzheimer's disease ? A number needed to treat analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000 ; 15 : 203-207.

MAGNIER V, FLIPON E, GODEFROY O et al.

Traitement anticholinestérasique de la maladie d'Alzheimer en Picardie. *Revue Neurologique Paris* 2005 ; 161 (2) : 211-213.

MARTYN CN, BARKER DJP, OSMOND C et al.

Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1989 ; 1 : 59-62.

MARTYN CN, COGGON DN, LACEY RF et al.

Aluminium concentrations in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Epidemiology* 1997 ; 8 : 281-286.

MATTSON MP

Mother's legacy : mitochondrial DNA mutations and Alzheimer's disease. *TINS* 1997; 20 : 373-375.

MAYEUX R, OTTMAN R, MAESTRE G et al.

Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-epsilon 4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995 ; 46 : 889-891.

MAYEUX R, OTTMAN R, TANG MX et al.

Genetic susceptibility and head injury as risk factors for Alzheimer's disease among community-dwelling elderly persons and their first-degree relatives. *Ann Neurol* 1993 ; 33 : 494-501.

McLACHLAN DRC, BERGERON C, SMITH JE et al.

Risk for neuropathologically confirmed Alzheimer's disease and residual aluminium in municipal drinking water employing weighted residential histories. *Neurology* 1996 ; 46 : 401-405.

McRAE T, GRIESING T, WHALEN E

Managing behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Annual meeting of the American Psychiatric Association, 2000 may 13-18, Chicago.*

MEGA MS, MASTERMAN DM, O'CONNOR SM et al.

The spectrum of behavioral responses to cholinesterase inhibitor therapy in Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1999 ; 56 : 1388-1393.

MEHTA KM, OTT A, KALMIJN S et al.

Head trauma and risk of dementia and Alzheimer's disease : the Rotterdam Study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1959-1962.

MERCHANT C, TANG MX, ALBERT S et al.

The influence of smoking on the risk of Alzheimer's disease. *Neurology* 1999 ; 52 : 1408-1412.

MOHS RC, BREITNER JCS, SILVERMAN JM et al.

Alzheimer's disease : morbid risk among first-degree relative approximates 50% by 90 years of age. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 408-408.

MORETTI R, TORRE P, ANTONELLO RM et al.

Depression and Alzheimer's disease : symptom or comorbidity ? *Am J Alzheimer Dis Other Demen* 2002 Nov-Dec ; 17(6) : 338-344.

MORI E, HIRONO N, YAMASHITA H et al.

Premorbid brain size as a determinant of reserve capacity against intellectual decline in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 18-24.

MORRIS MC, SCHERR PA, HEBERT LE et al.

Association of incident Alzheimer's disease and blood pressure measured from 13 years before to 2 years after diagnosis in a large community study. *Arch Neurol* 2001 Oct ; 58(10) : 1640-1646.

MORTEL KF, MEYER JS, HEROD B et al.

Education and occupation as risk factors for dementias of the Alzheimer and ischemic vascular types. *Dementia* 1995 ; 6 : 55-62.

MOULIAS S, NOURHASHEMI F, ALLAIN H et al.

Perspectives thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. *L'année gériatologique* 2000 ; 297-312.

MOULIAS R, OUSSET PJ, JONES RG et al.

Le rôle des centres experts dans la prise en soin au domicile des malades âgés atteints de la maladie d'Alzheimer. Une étude multicentrique européenne. Recommandations du groupe d'experts pluridisciplinaire. *L'année gériatologique* 2000 ; 92 : 211-226.

MULNARD RA, COTMAN CW, KAWAS C et al.

Estrogen replacement therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer's disease. *JAMA*, 2000 ; 283 : 1007-1015.

NAGARAJA D, JAYASHREE S

Randomized study of the dopamine receptor agonist piribedil in the treatment of mild cognitive impairment. *Am J Psychiatry* 2001 ; 158 : 1517-1519.

NUBUKPO P, HARTMANN J, CLEMENT JP

Role of personality in depression of the elderly : difference between early and late life depression. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005 Mar ; 3(1) : 63-9.

NUBUKPO P, LE BRUCHEC M, CLEMENT JP

A descriptive national survey of 166 Alzheimer health networks. *Presse Med*. 2005 May 14 ; 34(9) : 637-9.

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE

Classification internationale des troubles mentaux et des troubles du comportement. Descriptions cliniques et directives pour le diagnostic. *CIM-10/ICD-10*. Paris : Masson, 1993.

ORGOGOZO JM, DARTIGUES JF, LAFONT S et al.

Wine consumption and dementia in the elderly : a prospective community study in the Bordeaux area. *Rev Neurol* 1997 ; 153 : 185-192.

OTT A, SLOOTER AJC, HOFMAN A et al.

Smoking and risk of dementia and Alzheimer's disease in a population-based cohort study : the Rotterdam study. *Lancet* 1998 ; 351 : 1840-1843.

OTT A, STOLK RP, VAN HARSKAMP F et al.

Diabetes mellitus and the risk of dementia. The Rotterdam Study. *Neurology* 1999 ; 53 : 1937-1942.

OUSSET PJ

Manifestations cognitives. *La revue du praticien*, 1998 ; 48 : 1891-1897.

PAGANINI-HILL A, HENDERSON VW

Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 1994 ; 140 : 256-261.

PASQUIER F, HAMON M, LEBERT F et al.

Medial temporal lobe atrophy in memory disorders. *J Neurol* 1997 ; 244 : 175-181.

PASQUIER F, LEBERT F, LAVENU I et al.

The use of SPECT in a multidisciplinary memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1997 ; 8 : 85-91.

PASQUIER F, LEBERT F, PETIT H.

Consultations et centres de la mémoire. *Marseille : Solal*, 1997, 159pp.

PAYKEL ES, BRAYNE C, HUPPERT FA et al.

Incidence of dementia in a population older than 75 years in the United Kingdom. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 325-332.

PERSSON P, SKOOG A

Prospective population study of psychosocial risk factors for late onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 1996 ; 11 : 15-22.

PETIT H, ALBAREDE JL, BAKCHINE S et al.

Convergences d'un groupe pluridisciplinaire d'experts français sur les modalités du diagnostic et des thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. *Rev Neurol* 2000 ; 156 : 542-552.

PETRACCA GM, CHERMERINSKI E, STARKSTEIN SE

A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in depressed patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 2001 ; 13 : 233-240.

POLIDORI MC, MARVARDI M, CHERUBINI A et al.

Heart disease and vascular risk factors in the cognitively impaired elderly : implications for Alzheimer's dementia. *Aging*, 2001 ; 13 : 231-239.

RAMAROSON H, HELMER C, BARBERGER-GATEAU P et al.

Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus : données réactualisées de la cohorte PAQUID. *Rev Neurol* 2003 ; 159 : 405-11.

RASKIND MA

The clinical interface of depression and dementia. *J Clin Psychiatry*, 1998 ; 10 : 9-12.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES POUR LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES), www.anaes.fr, 20 septembre 2000.

REISBERG B, DOODY R, STOFFLER A et al.

Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2003 ; 348 : 1333-1341.

RIGAUD AS, et al.

Dépression tardive et allèle E4 de l'apolipoprotéine E. *VI^e Congrès international francophone de gérontologie, Genève, 1998.*

ROBERT PH, DAR COURT G, BENOIT M et al.

L'apathie dans la maladie d'alzheimer. Résultats de trois études françaises. *Psychologie et Neuropsychiatrie du vieillissement*. 2004-06 ; 2(2) : 87-92 ; tabl., graph.

ROBERT PH, SCHUCK S, DUBOIS B et al.

Screening for Alzheimer's disease with the short cognitive evaluation battery. *Dement Geriatr Cog Disord* 2003 ; 15 : 92-98.

RONDEAU V, COMMENGES D, JACQMIN-GADDA H et al.

Relation between aluminium concentrations in drinking water and Alzheimer's disease : an 8-year follow-up study. *Am J Epidemiol* 2000 ; 152 : 59-66.

ROSLER M, RETZ W, RETZ-JUNGINGER P et al.

Effects of two year treatment with cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioral symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurology*, 1999 ; 11 : 211-216.

ROSS GW, ABBOTT RD, PETROVITCH H et al.

Frequency and characteristics of silent dementia among elderly Japanese-American men. The Honolulu-Asia aging study. *JAMA* 1997 ; 277 : 800-5.

RUITENBERG A, VANSWIETEN JC, WITTEMAN JCM et al.

Alcohol consumption and risk of dementia : the Rotterdam Study. *Lancet* 2002 ; 359 : 281-6.

SCHENCK D, BARBOUR R, DUNN W et al.

Immunization with amyloid attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999 ; 400 : 173-177.

SCHNEIDER LS, POLLOCK VE, LYNESS SA

A meta-analysis of controlled trials of neuroleptic treatment in dementia. *J Am Geriatr Soc*, 1990 ; 38 : 553-563.

SCHOFIELD PW, LOGROSCINO G, ANDREWS HF et al.

An association between head circumference and Alzheimer's disease in a population-based study of aging and dementia. *Neurology* 1997 ; 49 : 30-37.

SCHOFIELD PW, MOSESSON RE, STERN Y et al.

The age at onset of Alzheimer's disease and an intracranial area measurement : a relationship. *Arch Neurol* 1995 ; 52 : 95-98.

SELKOE DJ

Alzheimer's disease : genotypes, phenotypes and treatments. *Science* 1997 ; 275 : 630-631.

SESHADRI S, BEISER A, SELHUB J et al.

Plasma homocysteine as a risk factor for dementia and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 476-83.

SHUMAKER SA, LEGAULT C, KULLER L et al.

Conjugated equine estrogens and incidence of probable dementia and mild cognitive impairment in post menopausal women : Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004 ; 291 : 2947-58.

SKOOG I, LERNFELT B, LANDAHL S et al.

15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996 ; 347 : 1141-1145.

SNOWDON DA, GREINER LH, MORTIMER JA et al.

Brain infarction and the clinical expression of Alzheimer's disease. The Nun study. *JAMA* 1997 ; 277 : 813-817.

SOCIETE ALZHEIMER DU CANADA

L'évolution de la maladie d'Alzheimer, 1998.

STERN Y, GURLAND B, TATEMACHI TK et al.

Influence of education and occupation on the incidence of Alzheimer's disease. *JAMA* 1994a ; 271 : 1004-1010.

TERI L, LOGSDON RG, PESKIND E et al.

A treatment of agitation in AD : a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Neurology*, 2000 ; 14 : 1271-1278.

THOMAS P, CHANTOIN-MERLET S, HAZIF-THOMAS C et al.

Proximologie : Premières études : Les aidants informels prenant en charge des déments à domicile : Etude Pixel : Une enquête auprès de 569 aidants non-professionnels de patients atteints de démences séniles. *Gérontologie et Société* 2002 ; 2 : 65-89.

THOMAS P, CHANTOIN-MERLET S, HAZIF-THOMAS C et al.

Complaints of informal caregivers providing home care for dementia patients : the Pixel study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2002 Nov ; 17(11) : 1034-47.

THOMAS P, HAZIF-THOMAS C

Démotivation et troubles conatifs chez le sujet âgé dépendant. *Psychologie et Neuropsychiatrie du vieillissement*. 2004-06 ; 2(2) : 93-105 ; tabl., graph.

THOMAS P, HAZIF-THOMAS C, DELAGNES V et al.

Vulnerability of caregivers for demented patients. The Pixel study. *Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2005 Sep ; 3(3) : 207-20.

THOMAS P, INGRAND P, LALLOUE F et al.

Reasons of informal caregivers for institutionalizing dementia patients previously living at home : the Pixel study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004 Feb ; 19(2) : 127-35.

THOMAS P, LALLOUE F, PREUX PM et al.

Dementia patients caregivers quality of life : the Pixel study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2006 Jan ; 21(1) : 50-56.

TOUCHON J, PORTET F, RITCHIE K

Troubles psycho-comportementaux. *La revue du praticien*, 1998 ; 48 : 1898-1905.

TOUCHON PJ, RITCHIE K, GELY-NARGEOT MC

Les démences dégénératives. *Psychologie française*, 1997 ; n° 42-4 : 365-377.

VELLAS B, OUSSET PJ, NOURHASHEMI F et al.

Suivi médical et aspect non cognitif de la maladie d'Alzheimer : à propos de l'étude ELSA. *L'année gérontologique*, 1997 : 1-16.

WELCH WJ, GAMBETTI P

Chaperoning brain diseases. *Nature* 1998 ; 392 : 23-24.

WILCOCK GK

Treatment for Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2000 ; 15 : 562-565.

WINBLAD B, PORITIS N

Memantine in severe dementia : results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1999 ; 14 : 135-146.

WOLFSON C, WOLFSON DB, ASGHARIAN M et al.

A reevaluation of the duration of survival after the onset of dementia. *N Engl J med*, 2001 ; 344 : 1111-6.

YAFFE K , KANAYA A, LINDQUIST K et al.

The metabolic syndrome inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA* 2004 ; 292 : 2237-42.

YAN SD et al.

An intracellular protein that binds amyloid-beta peptide and mediates neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1997 ; 389 : 689-695.

ANNEXES



VIII- ANNEXES

ANNEXE 1 :	Grille IADL	125
ANNEXE 2 :	Test de l'horloge	126
ANNEXE 3 :	Epreuve des cinq mots (Dubois)	130
ANNEXE 4 :	Test des fluences verbales (Isaacs)	135
ANNEXE 5 :	MMSE (GRECO)	138
ANNEXE 6 :	Mini-GDS (Clément)	142
ANNEXE 6 bis :	GDS version 15 items (Yesavage)	143
ANNEXE 7 :	Grille d'évaluation du fardeau de l'aidant (Zarit) .	144
ANNEXE 8 :	Recommandations de l'ANAES	146
ANNEXE 9 :	Circulaire ministérielle relative au Plan Alzheimer .	155
ANNEXE 10 :	Critères diagnostiques du NINCDS-ADRDA	177
ANNEXE 11 :	Anatomopathologie post mortem	178

ANNEXE 1 :

**Echelle d'activités instrumentales
de la vie courante (IADL)**

Cachet du médecin

Date :

Nom du patient :

Entourer la réponse qui correspond le mieux aux capacités du sujet (une seule réponse par item)

A) Capacité à utiliser le téléphone

- Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros
- Je compose un petit nombre de numéros bien connus
- Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas
- Je suis incapable d'utiliser le téléphone

B) Capacité à utiliser les moyens de transport

- Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)
- Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus
- Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)
- Transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)
- Je ne me déplace pas du tout

C) Responsabilité pour la prise des médicaments

- Je m'occupe moi-même de la prise : dosage et horaire
- Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance
- Je suis incapable de les prendre de moi-même

D) Capacité à gérer son budget

- Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures...)
- Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)
- Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

Score aux 4 IADL = somme item téléphone + transport + médicaments + budget

Score total (0 à 4) :

.....

ANNEXE 2 :

TEST DE L'HORLOGE

MODALITES ET CONSIGNES DE PASSATION

Donner au sujet une feuille de papier sur laquelle est dessiné le cadran d'une horloge et dire :

**« Voici le cadran d'une horloge... J'attends que vous le complétiez.
Marquez tous les nombres qui indiquent les heures. »**

Après que le patient ait placé les nombres, lui demander :

« Maintenant, dessinez les aiguilles marquant quatre heures moins vingt. »

Si le patient ne comprend pas les consignes, elles peuvent être répétées ou reformulées, mais aucune autre aide ne doit être apportée.

Il n'y a pas de limite de temps.

Au cours de l'épreuve, le patient ne doit pas regarder sa montre ni celle de l'examineur.

Matériel nécessaire :

- Feuille avec le cadre de l'horloge pré-dessiné
- Crayon à papier
- Gomme.

COTATION

Compter 1 point si les nombres sont présents (arabes ou romains).

Incorrect s'il manque un nombre ou plus entre 1 et 12.

Incorrect s'il y a des nombres autres que de 1 à 12.

Incorrect si des nombres superflus (tels que 20) sont présents.

Compter 1 point si les nombres sont dans le bon ordre.

Les nombres doivent toujours être en position croissante.

Les nombres peuvent ne pas atteindre « 12 ».

Compter 1 point si les nombres sont en position correcte.

Diviser mentalement l'horloge en quatre cadrans contenant trois nombres chacun.

Les nombres doivent être disposés dans le bon cadran, (par exemple : 1, 2, 3 dans le cadran supérieur droit).

Compter 1 point si les deux aiguilles sont présentes.

L'utilisation d'aiguilles est indispensable.

Des traits, pointes ou nombres cerclés seuls constituent une réponse incorrecte.

Compter 1 point si l'heure « 4 » est indiquée.

Elle peut être indiquée par une flèche ou un cerclage qui doit être plus proche du « 4 » que de tout autre nombre.

Compter 1 point si les minutes « moins 20 » sont indiquées.

Le nombre cible des minutes peut être indiqué par une flèche ou un cerclage qui doit être plus proche du « 8 » que de tout autre nombre.

Compter 1 point si les aiguilles sont dans des proportions correctes.

L'aiguille des heures est plus petite que celle des minutes.

Le patient peut indiquer que cette aiguille (heure) est plus petite.

NORMES

Le score total maximum est de 7.

A titre indicatif, un score inférieur à 4 est probablement anormal (validation pragmatique).

FEUILLE D'EVALUATION DU TEST DE L'HORLOGE

Nom :

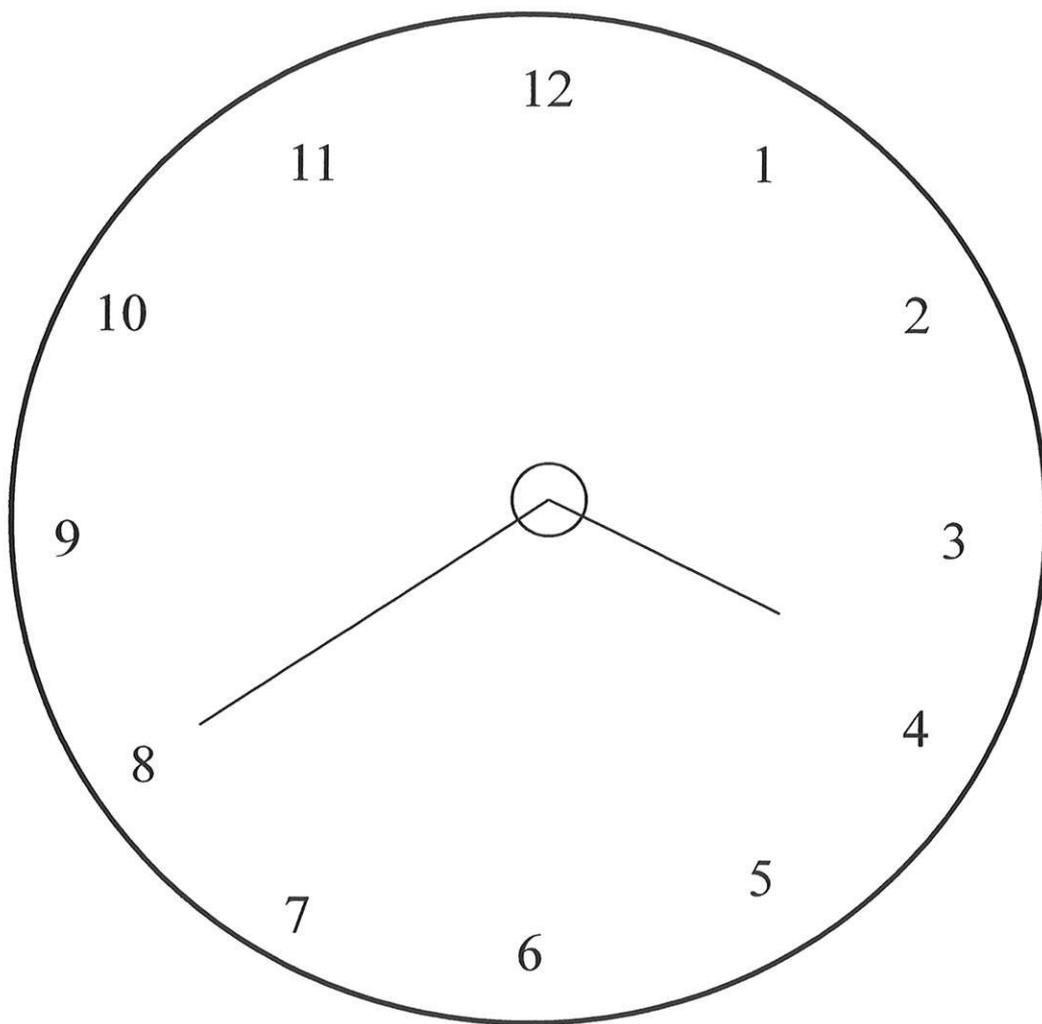
Prénom : Examineur :

Age : Date :

Compter 1 point pour chacun des items réussis

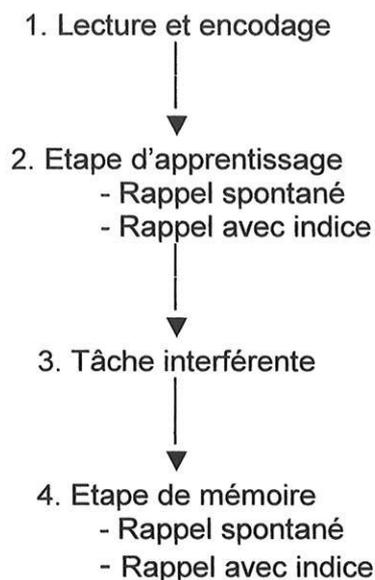
Nombres présents.....	/ 1
Nombres dans le bon ordre.....	/ 1
Nombres en position correcte.....	/ 1
Deux aiguilles présentes.....	/ 1
Heure indiquée.....	/ 1
Le nombre cible des minutes.....	/ 1
Proportions correctes des aiguilles.....	/ 1

SCORE TOTAL..... / 7



MODALITES ET CONSIGNES DE PASSATION

L'épreuve des 5 mots, développée par le Pr B. Dubois, se déroule de la manière suivante :



1. Lecture et encodage

• **Lecture des mots**

Montrer la liste des mots : musée, limonade, sauterelle, passoire, camion et dire :

« Je vais vous demander de lire ces cinq mots à voix haute et d'essayer de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure. »

• **Encodage indicé**

Une fois la liste lue, dire au patient :

« Pouvez-vous, tout en regardant la feuille, me dire quel est le nom :

- de la boisson...,
- de l'ustensile de cuisine...,
- du véhicule...,
- du bâtiment...,
- de l'insecte... ? »

2. Etape d'apprentissage

L'étape d'apprentissage fournira le score d'apprentissage (/5).

• **Rappel spontané**

Retourner alors la feuille et demander au patient :

« Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ? »

Le score de rappel spontané correspond au nombre total de bons mots rappelés spontanément.

Si les 5 mots sont rappelés, passer directement à la tâche interférente (3). Sinon passer au rappel avec indice.

- Rappel avec indice

Pour les mots **non rappelés**, et seulement pour ceux-ci, demander :

« **Quel était le nom de...** (en fournissant l'indice correspondant) ? »

Le score de rappel avec indice correspond au nombre total de mots rappelés après l'indiçage.

*Le nombre total de bonnes réponses à l'étape d'apprentissage correspond à la somme du score au rappel spontané et du score au rappel avec indice :
c'est le score d'APPRENTISSAGE.*

Si les mots sont tous rappelés (score d'apprentissage = 5), passer directement à la tâche interférente (3).

Si certains mots ne sont pas rappelés (score d'apprentissage < 5), présenter à nouveau la liste au patient et montrer du doigt uniquement les mots non rappelés.

Retourner ensuite la feuille et demander au patient de redonner les mots non rappelés en réponse à leurs indices, ceci afin de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots.

3. Tâche interférente

Faire effectuer une autre tâche (un autre test) au patient, dans le but de détourner son attention pendant 3 à 5 minutes.

4. Etape de mémoire

L'étape de mémoire fournira le score de mémoire (/5).

- Rappel spontané

Demander au patient :

« **Pouvez-vous me redire maintenant les cinq mots que vous avez lus tout à l'heure ?** »

Le score de rappel spontané correspond au total de bons mots rappelés spontanément.

Si les 5 mots sont rappelés, le test est terminé. Sinon, passer au rappel avec indice.

- Rappel avec indice

Pour les **mots non rappelés**, et seulement pour ceux-ci, demander :

« **Quel était le nom de...** (en fournissant l'indice correspondant) ? »

Le score de rappel avec indice correspond au total de mots rappelés après l'indiçage.

*Le nombre total de bonnes réponses à l'étape de mémoire correspond à la somme du score au rappel spontané et du score au rappel avec indice :
c'est le score de MEMOIRE.*

COTATION

Le score total à l'épreuve des 5 mots correspond à la somme du score d'apprentissage et du score de mémoire.

L'analyse des sous-scores permet une approche qualitative du trouble mnésique.

NORMES

- Chaque étape (score d'apprentissage et score de mémoire) donne lieu à un score sur 5.
- Un score inférieur à 5 à l'étape de mémoire peut résulter :
 - soit d'un **trouble de mémorisation** par atteinte des structures temporales internes (formations hippocampiques) comme, par exemple, au cours de la maladie d'Alzheimer,
 - soit d'un **trouble de récupération** des informations, pourtant stockées, par difficulté d'activation des stratégies de récupération, comme au cours du vieillissement normal, de certains états dépressifs ou des démences fronto-temporales et sous-cortico-frontales...

Pour faire la part des choses, il suffit alors de fournir les mêmes indices sémantiques qui ont servi à contrôler l'encodage. Si le sujet redonne tous les mots, soit de façon spontanée, soit avec l'aide d'indices sémantiques, on considère que ses capacités de mémorisation sont préservées. Cela permet d'écartier, a priori, l'hypothèse d'une maladie organique cérébrale touchant les formations hippocampiques comme, par exemple, au cours de la maladie d'Alzheimer.

- Le score global de l'épreuve des 5 mots doit normalement être égal à 10. Tout score inférieur à 10 peut être considéré comme suspect et doit inviter à un bilan plus approfondi.

FEUILLE D'EVALUATION DE L'EPREUVE DES 5 MOTS

Nom :

Prénom : Examineur :

Age : Date :

Etape d'apprentissage

Rappel spontané

Rappel avec indice

- | | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Boisson - Limonade | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Ustensile de cuisine - Passoire | <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | Véhicule - Camion | <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | Bâtiment - Musée | <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | Insecte - Sauterelle | | <input type="checkbox"/> |

Score d'apprentissage..... / 5

Tâche interférente

Etape de mémoire

Rappel spontané

Rappel avec indice

- | | | | |
|--------------------------|--|--------------------------|--------------------------|
| <input type="checkbox"/> | Boisson - Limonade | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> | Ustensile de cuisine - Passoire | <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | Véhicule - Camion | <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | Bâtiment - Musée | <input type="checkbox"/> | |
| <input type="checkbox"/> | Insecte - Sauterelle | | <input type="checkbox"/> |

Score de mémoire..... / 5

SCORE TOTAL..... / 10

MUSEE

LIMONADE

SAUTERELLE

PASSOIRE

CAMION

MODALITES ET CONSIGNES DE PASSATION

Les épreuves d'évocation lexicale impliquent la production orale d'items lexicaux correspondant à 3 critères sémantiques et 3 critères formels. A chacune de ces sous-épreuves est imparti un temps de 2 minutes.

Le test peut comprendre une ou plusieurs de ces sous-épreuves.

Matériel nécessaire : chronomètre ou montre-chronomètre.

1. Evocation lexicale formelle

Pour l'épreuve d'Evocation Lexicale Formelle, 3 critères formels ont été retenus : « P », « R » et « V » correspondant à une fréquence phonémique dans la langue française allant respectivement de très élevée à peu élevée.

Demander au patient :

« Vous allez devoir me dire le plus de mots français possibles, soit des noms, soit des verbes, soit des adjectifs, etc... commençant par la lettre que je vais vous donner et ceci en deux minutes. Ne dites pas de mots de la même famille, de noms propres et ne vous répétez pas... Par exemple avec la lettre L, vous pouvez me dire : lune, laver, laborieuse. Avez-vous bien compris ? »

2. Evocation lexicale sémantique

Pour l'épreuve d'Evocation Lexicale Sémantique, 3 critères sémantiques ont été retenus : « animaux » considéré comme riche en items, « meubles » considéré comme pauvre en items et « fruits » considéré comme intermédiaire.

Demander au patient :

« Vous allez devoir me dire le plus de noms que vous connaissez dans la catégorie que je vais vous donner, sans noms de la même famille et sans répétitions... Par exemple, pour la catégorie des Fleurs, vous pouvez me dire : rose, dahlia, violette. Avez-vous bien compris ? »

COTATION

Utiliser une feuille d'évaluation par sous-épreuve, en précisant le type d'épreuve dont il s'agit.

Relever chaque mot proposé par le patient sur chacune des lignes numérotées.

Noter 1 point par « bonne réponse » dans la case correspondante.

4 groupes d'erreurs possibles ont été identifiés :

- Répétitions
- Non-respect du critère
- Logatomes (mots n'existant pas dans le dictionnaire)
- Autres, par exemple : mots étrangers, expressions régionales, marques de fabrication...

FEUILLE D'EVALUATION DU TEST DE FLUENCE VERBALE

Nom :

Prénom : Examineur :

Age : Date :

Cocher l'épreuve en cours :

Evocation Lexicale Formelle dans la catégorie P R V

ou

Evocation Lexicale Sémantique dans la catégorie

Animaux

Fleurs

Meubles

1.....	/ 1	26.....	/ 1
2.....	/ 1	27.....	/ 1
3.....	/ 1	28.....	/ 1
4.....	/ 1	29.....	/ 1
5.....	/ 1	30.....	/ 1
6.....	/ 1	31.....	/ 1
7.....	/ 1	32.....	/ 1
8.....	/ 1	33.....	/ 1
9.....	/ 1	34.....	/ 1
10.....	/ 1	35.....	/ 1
11.....	/ 1	36.....	/ 1
12.....	/ 1	37.....	/ 1
13.....	/ 1	38.....	/ 1
14.....	/ 1	39.....	/ 1
15.....	/ 1	40.....	/ 1
16.....	/ 1	41.....	/ 1
17.....	/ 1	42.....	/ 1
18.....	/ 1	43.....	/ 1
19.....	/ 1	44.....	/ 1
20.....	/ 1	45.....	/ 1
21.....	/ 1	46.....	/ 1
22.....	/ 1	47.....	/ 1
23.....	/ 1	48.....	/ 1
24.....	/ 1	49.....	/ 1
25.....	/ 1	50.....	/ 1

Nombre de bonnes réponses :

Nombre de non-respect du critère :

Nombre de logatomes :
(mots n'existant pas dans le dictionnaire)

Nombre de répétitions :

Autres :

NORMES

Performances en fonction :

- Du sexe
- De l'âge (50-65 ; 70-85)
- Du niveau d'études : passage (niveau II) ou non (niveau I) dans le second cycle de l'enseignement secondaire

	P				R				V			
	Homme		Femme		Homme		Femme		Homme		Femme	
	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II
50-65	19,21 (5,56)	22,71 (7,24)	14,85 (5,36)	25,57 (6,02)	17,64 (6,77)	19,42 (8,37)	13,07 (5,79)	25,57 (8,57)	14,64 (8,82)	16,64 (5,04)	11,21 (3,62)	20,78 (6,05)
70-85	19,28 (7,05)	20,78 (7,32)	14,71 (7,56)	23,78 (8,35)	16,78 (6,04)	18,21 (7,08)	13,00 (6,97)	21,14 (7,16)	14,50 (6,46)	15,71 (7,05)	11,42 (4,98)	17,71 (5,91)

	Animaux				Fruits				Meubles			
	Homme		Femme		Homme		Femme		Homme		Femme	
	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II	Niv I	Niv II
50-65	33,64 (6,59)	31,85 (6,93)	27,35 (7,72)	38,71 (9,78)	18,71 (4,23)	18,64 (4,43)	19,35 (3,34)	22,42 (3,93)	16,28 (3,02)	14,85 (3,97)	14,50 (4,03)	19,35 (4,06)
70-85	27,14 (8,53)	29,71 (11,97)	25,78 (5,32)	32,64 (7,90)	15,42 (3,85)	16,00 (7,86)	17,21 (4,97)	19,35 (3,24)	11,71 (3,53)	14,35 (4,55)	13,92 (3,58)	17,00 (4,54)

Le nombre moyen des erreurs par épreuve, tous sujets confondus, varie de 0,7 +/- 1,2 pour les animaux à 2,4 +/- 3,5 pour les meubles.

Les moyennes des erreurs des autres épreuves sont toutes proches de 1,6 +/- 2,2.

ANNEXE 5 :

MINI MENTAL STATUS

CONSIGNES DE PASSATION ET DE COTATION

ORIENTATION

- Pour tous ces items, n'accepter que la réponse exacte. Cependant, lors des changements de saison ou de mois, ou pour l'étage, permettre au patient de corriger une réponse erronée, en lui demandant : « **Etes-vous sûr ?** »
- Les seules tolérances admises concernent :
 - Lorsque le patient vient d'une ville, on peut se contenter de « l'hôpital de » la ville (car le nom de l'hôpital peut ne pas être connu du patient) ; si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve ou du médecin.
 - Lorsque le nom du département et de la région sont identiques (par exemple : NORD), il faut alors demander : « **dans quel pays est situé ce département ?** »
- Chaque réponse juste vaut 1 point.
- Si la réponse est fautive ou s'il n'y a pas de réponse, compter 0 point.
- Accorder 10 secondes pour chaque réponse.

APPRENTISSAGE

- Dire les trois mots groupés, un par seconde, face au malade en articulant bien.
- Accorder 20 secondes pour la réponse.
- Compter 1 point pour chaque mot répété correctement au premier essai.
- Si le sujet ne répète pas les trois mots au premier essai, les redonner jusqu'à ce qu'ils soient répétés correctement. En effet, l'épreuve de rappel ne peut être analysée que si les trois mots ont bien été enregistrés.
- Maximum : 6 essais.

ATTENTION ET CALCUL

- Il faut donner au sujet le maximum de chances, car il s'agit d'une épreuve difficile même pour des sujets témoins. Pour cela, on donnera la consigne suivante :
« **Maintenant, je vais vous demander de compter en arrière de 7 en 7 à partir de 100 ; combien font 100-7 ?** »
- Si la réponse est incorrecte, le point n'est pas accordé et on corrige le sujet :
« **Non, c'est 93. Et maintenant, combien font 93-7 ?** » ; et ainsi de suite, pour les cinq soustractions.
- Pour le mot « monde » : noter le nombre de lettres données dans l'ordre correct. Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.

RAPPEL

- Accorder 10 secondes pour répondre.
- Compter 1 point par réponse correcte.
- Aucune tolérance n'est admise, puisque l'encodage a été contrôlé lors de l'enregistrement.

LANGAGE

- D'une façon générale, compter 1 point par réponse correcte et accorder 10 secondes pour chaque réponse.
 - Il faut montrer un crayon (et non un stylo ou un stylo à bille). Aucune réponse autre que crayon n'est admise.
 - Aucune réponse autre que montre (ou montre-bracelet ou bracelet-montre) n'est admise.

- La phrase « ...pas de mais...doit être prononcée à haute voix, bien distinctement, face au malade ; ne compter 1 point que si la répétition est entièrement correcte.
- Pour l'ordre triple : compter 1 point par item correctement exécuté. Si le sujet s'arrête et demande ce qu'il doit faire, il ne faut pas répéter la consigne, mais dire : « **Faites ce je vous ai dit** ».
- Compter 1 point si la phrase du patient comprend un sujet et un verbe, sans tenir compte des fautes d'orthographe ou de syntaxe. Accorder 30 secondes.

PRAXIES CONSTRUCTIVES

- Compter 1 point si tous les angles sont présents et si les figures se coupent sur deux côtés différents. On peut autoriser plusieurs essais et accorder un temps d'une minute.

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 | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

Attention et calcul

/ 5

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

- | | | |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

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 | | Citron | | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur | ou | Clé | ou | Tulipe | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte | | Ballon | | Canard | <input type="checkbox"/> |

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. Ecoutez 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 : « Ecoutez 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 :

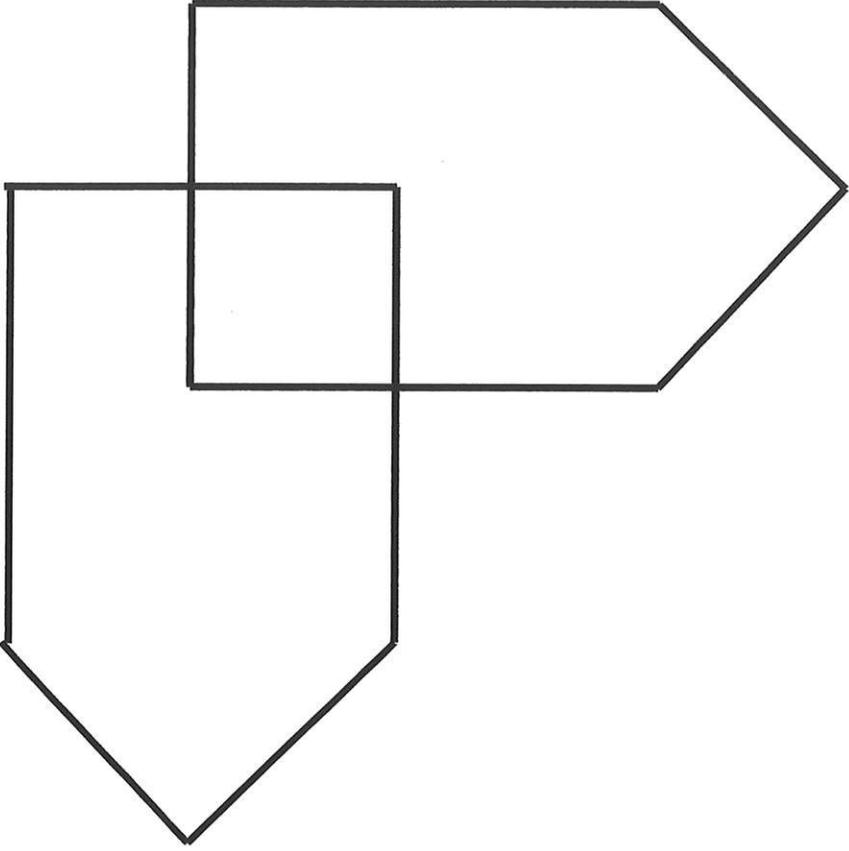
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

/ 1

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

« FERMER LES YEUX »



ANNEXE 6 :

Mini-GDS de CLEMENT

(GDS : Geriatric Depression Scale)

La version brève de la Geriatric Depression Scale est un outil de dépistage d'une dépression. Elle ne permet pas de porter un diagnostic de dépression.

Poser les questions au patient en lui précisant que , pour répondre, il doit se resituer dans le temps qui précède, au mieux une semaine, et non pas dans la vie passée ni dans l'instant présent.

1. Vous sentez-vous souvent découragé(e) et triste?
.....oui = 1, non = 0
2. Avez-vous le sentiment que votre vie est vide?
.....oui = 1, non = 0
3. Etes-vous heureux(se) (bien) la plupart du temps?
.....oui = 0, non = 1
4. Avez-vous l'impression que votre situation est désespérée?
.....oui = 1, non = 0

Cotation

Si score total égal ou supérieur à 1, très forte probabilité de dépression.

Si score total = 0, très forte probabilité d'absence de dépression.

Source : Clément JP, Nassif RF, Leger JM, Marchan F. Mise au point et contribution à la validation d'une version française brève de la Geriatric Depression Scale de Yesavage. L'Encéphale 1997;XXIII:91-9.

ANNEXE 6 bis :**short-GDS (15 items)**

GDS	oui	non
Etes-vous satisfait(e) de votre vie?	0	1
Avez-vous abandonné beaucoup de vos activités et intérêts?	1	0
Trouvez-vous votre vie vide?	1	0
Etes-vous inquiet(e)?	1	0
Etes-vous souvent de bonne humeur?	0	1
Etes-vous effrayé(e) que quelque chose de triste vous arrive?	1	0
Vous sentez-vous de façon générale heureux(se)?	0	1
Vous sentez-vous souvent incapable?	1	0
Préférez-vous rester à la maison plutôt que de sortir?	1	0
Pensez-vous que vous avez plus de problèmes de mémoire maintenant que la plupart des gens?	1	0
Pensez-vous qu'il est très agréable de vivre maintenant?	0	1
Pensez-vous que votre vie ne mène à rien?	1	0
Vous sentez-vous plein(e) d'énergie?	0	1
Trouvez-vous que votre situation est chanceux(se)?	0	1
Pensez-vous que beaucoup de gens sont meilleurs que vous?	1	0
Total		
Total général		0 à 5 = normal, >5=déprimé(e)

ANNEXE 7 :

Evaluation du fardeau de l'aidant : GRILLE DE ZARIT

<i>A quelle fréquence vous arrive-t-il de...</i>			
1	Sentir que votre parent vous demande plus d'aide qu'il n'en a besoin ?	0 1 2 3 4	
2	Sentir que le temps consacré à votre parent ne vous en laisse pas assez pour vous ?	0 1 2 3 4	
3	Vous sentir tiraillé entre les soins à votre parent et vos autres responsabilités (familiales ou de travail) ?	0 1 2 3 4	
4	Vous sentir embarrassé par les comportements de votre parent ?	0 1 2 3 4	
5	Vous sentir en colère quand vous êtes en présence de votre parent ?	0 1 2 3 4	
6	Sentir que votre parent nuit à vos relations avec d'autres membres de la famille ou des amis ?	0 1 2 3 4	
7	Avoir peur de ce que l'avenir réserve à votre parent ?	0 1 2 3 4	
8	Sentir que votre parent est dépendant de vous ?	0 1 2 3 4	
9	Vous sentir tendu en présence de votre parent ?	0 1 2 3 4	
10	Sentir que votre santé s'est détériorée à cause de votre implication auprès de votre parent ?	0 1 2 3 4	
11	Sentir que vous n'avez pas autant d'intimité que vous aimeriez à cause de votre parent ?	0 1 2 3 4	
12	Sentir que votre vie sociale s'est détériorée du fait que vous prenez soin de votre parent ?	0 1 2 3 4	
13	Vous sentir mal à l'aise de recevoir des amis à cause de votre parent ?	0 1 2 3 4	
14	Sentir que votre parent semble s'attendre à ce que vous preniez soin de lui comme si vous étiez la seule personne sur qui il puisse compter ?	0 1 2 3 4	
15	Sentir que vous n'avez pas assez d'argent pour prendre soin de votre parent encore longtemps compte tenu de vos autres dépenses ?	0 1 2 3 4	
16	Sentir que vous ne serez plus capable de prendre soin de votre parent encore bien longtemps ?	0 1 2 3 4	
17	Sentir que vous avez perdu le contrôle de votre vie depuis la maladie de votre parent ?	0 1 2 3 4	
18	Souhaiter pouvoir laisser le soin de votre parent à quelqu'un d'autre ?	0 1 2 3 4	
19	Sentir que vous ne savez pas trop quoi faire pour votre parent ?	0 1 2 3 4	
20	Sentir que vous devriez en faire plus pour votre parent ?	0 1 2 3 4	
21	Sentir que vous pourriez donner de meilleurs soins à votre parent ?	0 1 2 3 4	
22	En fin de compte, à quelle fréquence vous arrive-t-il de sentir que les soins à votre parent sont une charge, un fardeau ?	0 1 2 3 4	

Evaluation du fardeau des aidants familiaux de malades déments
par
l'échelle de Zarit

Objectifs : Les aidants familiaux des malades atteints de démence éprouvent une charge psychique, psychologique et mentale élevée pendant des périodes prolongées. Pour évaluer les difficultés rencontrées par les aidants familiaux, des outils spécifiques ont été élaborés, et l'échelle de Zarit est une des plus utilisées.

Utilisation : L'échelle de Zarit, encore appelée Inventaire du fardeau, peut être utilisée en autoquestionnaire. Elle peut aussi être remplie par un médecin, un psychologue ou un soignant dans le cadre d'un entretien.

Interprétation : En pratique clinique, il faut attacher de l'importance à la lecture item par item, en repérant ceux ayant obtenu des scores de 3 ou 4. Il faut essayer en fonction des items ainsi repérés d'identifier les difficultés que rencontre l'aidant. Dans le domaine de la recherche clinique ou de l'évaluation, l'utilisation du score global, qui varie de 0 à 88, est facile et commode. Un score inférieur ou égal à 20 indique une charge faible ou nulle ; un score entre 21 et 40 indique une charge légère ; un score entre 41 et 60 indique une charge modérée ; un score supérieur à 60 indique une charge sévère. Il est possible aussi de suivre l'évolution du score au cours du suivi.

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

Cotation :

- 0 = jamais
- 1 = rarement
- 2 = quelquefois
- 3 = assez souvent
- 4 = presque toujours

ANNEXE 8 :

**RECOMMANDATIONS PRATIQUES
POUR LE DIAGNOSTIC
DE LA MALADIE D'ALZHEIMER**

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Remis à la Presse le 19 septembre 2000

TEXTE DES RECOMMANDATIONS

Rappel :

Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations proposées sont classées en grade A, B ou C selon les modalités suivantes :

- Une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie par des études de fort niveau de preuve, par exemple des essais comparatifs randomisés de forte puissance et sans biais majeur et/ou méta-analyse d'essais contrôlés randomisés, analyse de décision basée sur des études bien menées ;
- Une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire de preuve, par exemple essais comparatifs randomisés de faible puissance, études comparatives non randomisées bien menées, études de cohortes ;
- Une recommandation de grade C est fondée sur des études de moindre niveau de preuve, par exemple études cas-témoins, séries de cas.

En l'absence de précisions, les recommandations proposées correspondent à un accord professionnel.

La maladie d'Alzheimer est une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et des lésions neuropathologiques spécifiques (dégénérescences neuro-fibrillaires et plaques séniles). L'évolution naturelle de la maladie conduit à la démence qui est une détérioration des fonctions cognitives suffisamment sévère pour retentir sur la vie quotidienne du patient. Elle s'accompagne d'une désorganisation de la personnalité.

Ces recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer ont pour objectif de définir une démarche diagnostique pour un patient dont le motif de consultation est une plainte mnésique ou un autre symptôme évoquant un déclin des fonctions cognitives. Cette démarche comporte un entretien, un examen clinique et des examens paracliniques.

(C) L'ENTRETIEN

Il est recommandé d'effectuer un entretien avec le patient et un accompagnant capable de donner des informations fiables sur les antécédents médicaux personnels et familiaux, les traitements antérieurs et actuels, l'histoire de la maladie, le retentissement des troubles sur les activités quotidiennes de la vie du patient.

La recherche des antécédents médicaux porte notamment sur les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, ainsi que sur les antécédents et les facteurs de risque cérébro-vasculaires. L'interrogatoire recherche la prise d'alcool ainsi que les prises de médicaments pouvant induire ou aggraver des troubles cognitifs.

L'histoire de la maladie est reconstituée avec le patient et son accompagnant en recherchant le mode de début insidieux et l'évolution progressive des troubles.

Pour chacune des fonctions cognitives, les symptômes évoquant une détérioration intellectuelle doivent être recherchés : trouble de la mémoire des faits récents et des faits anciens (biographie du patient...), trouble de l'orientation temporo-spatiale, trouble des fonctions exécutives (calcul, jugement, pensée abstraite), trouble du langage (aphasie), 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).

Le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne doit être apprécié. Il peut être évalué à l'aide de l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL, *Instrumental Activities of Daily Living*). L'échelle simplifiée comportant les 4 items les plus sensibles (utilisation du téléphone, utilisation des transports, prise des médicaments, gestion des finances) peut être utilisée. La nécessité d'une aide du fait des troubles cognitifs à au moins un de ces items constitue un retentissement significatif de ces troubles sur l'activité quotidienne du patient.

L'entretien doit rechercher une dépression qui peut parfois se présenter sous l'aspect d'un syndrome démentiel. La version à 4 items de l'échelle de dépression gériatrique peut être utilisée. Le comportement du patient pendant l'entretien doit être apprécié. L'entretien doit rechercher des troubles psychologiques et comportementaux (apathie, dépression, anxiété, trouble du comportement, hallucinations, idées délirantes...) pouvant s'intégrer dans le cadre d'une maladie d'Alzheimer ou d'une autre démence dégénérative (maladie des corps de Lewy, démence fronto-temporale...).

Cet entretien peut être structuré de manière à pouvoir remplir une échelle de dépression telle que la GDS (*Geriatric Depression Scale*), une échelle de troubles comportementaux telle que le NPI (*Neuropsychiatric Inventory*), et une échelle de comportement frontal telle que la FBS (*Frontotemporal Behavioral Scale*). Une version traduite en français et validée existe pour chacune de ces échelles.

(D) L'EXAMEN CLINIQUE

L'examen doit apprécier l'état général (perte de poids) et cardio-vasculaire (hypertension artérielle), le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale), et les déficits sensoriels (visuel ou auditif) et moteurs pouvant interférer avec la passation des tests neuropsychologiques. 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 extra-pyramidaux, troubles de la verticalité du regard, troubles sphinctériens, troubles de la posture et de la marche...) doit faire évoquer un autre diagnostic que celui de maladie d'Alzheimer à l'origine des troubles cognitifs.

L'examen doit comprendre une évaluation des fonctions cognitives. Il est recommandé d'effectuer cette évaluation de manière standardisée à l'aide du *Mini Mental Status Examination* (MMSE) dans sa version consensuelle établie par le GRECO (Groupe de Recherche et d'Évaluations Cognitives) (accord professionnel). Le MMSE ne peut en aucun cas être utilisé comme seul test diagnostique d'une maladie d'Alzheimer. L'âge, le niveau socio-culturel, ainsi que l'état affectif (anxiété et dépression) et le niveau de vigilance du patient doivent être pris en considération dans l'interprétation de son résultat.

Il n'y a pas d'accord professionnel concernant le choix des autres tests à effectuer dans le cadre d'une évaluation des fonctions cognitives d'un patient suspect de maladie d'Alzheimer. Des tests de réalisation simple (épreuve de rappel de 5 mots, tests de fluence verbale, test de l'horloge, épreuve d'arithmétique, épreuve de similitude...) sont utilisés en pratique clinique en fonction de l'expérience de chaque praticien.

Si, en dépit de la plainte mnésique, les fonctions cognitives appréciées par le MMSE, les activités de la vie quotidiennes évaluées par l'échelle IADL, et le contexte clinique (absence de troubles de l'humeur et du comportement) sont strictement normaux, une évaluation neuropsychologique comparative doit être proposée au patient dans le cadre d'un suivi, 6 à 12 mois plus tard.

S'il existe le moindre doute sur l'intégrité des fonctions cognitives ou des atypies dans la présentation clinique ou neuropsychologique, le patient doit être orienté vers une consultation spécialisée afin de réaliser un examen neuropsychologique et psychiatrique approfondi.

Le choix des tests neuropsychologiques à effectuer dans le cadre d'une consultation spécialisée est laissé à l'appréciation de chacun. Ce bilan neuropsychologique se devra d'évaluer chacune des fonctions cognitives et tout particulièrement la mémoire épisodique. Les tests appréciant la mémoire verbale épisodique et comportant un indice et un rappel différé sont très utilisés, notamment le test de Grober et Buschke.

D'autres batteries de tests (Wechsler mémoire, WAIS-R, Profil d'Efficiences Cognitives,...) sont utilisées en fonction de l'expérience de chaque consultation spécialisée.

(E) LES EXAMENS PARACLINIQUES

Les examens biologiques sont demandés afin de rechercher d'une part une cause curable aux troubles cognitifs observés et d'autre part afin de dépister une comorbidité.

Le groupe de travail recommande la prescription systématique d'un dosage de la TSH, d'un hémogramme, d'un ionogramme sanguin (incluant une calcémie), et d'une glycémie (accord professionnel). Si ces examens biologiques ont déjà été pratiqués récemment pour une raison quelconque, il est inutile de les prescrire à nouveau.

La sérologie syphilitique, la sérologie HIV, le dosage de vitamine B12, le dosage de folates, le bilan hépatique, la ponction lombaire seront prescrits en fonction du contexte clinique.

Le génotypage de l'apolipoprotéine E n'est pas recommandé comme test de dépistage de la maladie d'Alzheimer (accord professionnel).

Dans l'état actuel des connaissances, le groupe de travail ne recommande pas la réalisation d'un génotypage de l'apolipoprotéine E comme test diagnostique complémentaire de la maladie d'Alzheimer (grade C).

Une imagerie cérébrale systématique est recommandée pour toute démence d'installation récente (accord professionnel). Le but de cet examen est de ne pas méconnaître l'existence d'une autre cause de démence (processus expansif intra-crânien, hydrocéphalie à pression normale, lésions d'origine vasculaire...).

Il n'est pas recommandé d'effectuer une injection de produit de contraste en l'absence d'élément pouvant le justifier (accord professionnel).

Si une imagerie cérébrale a déjà été récemment pratiquée, il n'est pas recommandé de la répéter en l'absence d'élément susceptible de la motiver.

Cet examen sera au mieux une imagerie par résonance magnétique nucléaire, à défaut une tomodensitométrie cérébrale, en fonction de l'accessibilité à ces techniques (accord professionnel).

La réalisation systématique d'une imagerie par émission monophotonique (SPECT) dans le but de porter un diagnostic positif de maladie d'Alzheimer n'est pas recommandée (accord professionnel). Cet examen peut être demandé en cas de démence atypique, ou s'il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une démence fronto-temporale (grade C).

La réalisation d'une imagerie par émission de positrons (PET) n'est pas recommandée (accord professionnel). Cet examen pourrait être utile dans les cas où le diagnostic clinique n'est pas établi, mais en l'état actuel des choses dans notre pays, cet examen est réservé aux protocoles de recherche clinique.

La réalisation d'un électroencéphalogramme (EEG) n'est recommandée qu'en fonction du contexte clinique (crise comitiale, suspicion d'encéphalite ou d'encéphalopathie métabolique, suspicion de maladie de Creutzfeldt-Jakob...) (accord professionnel).

La réalisation d'un électroencéphalogramme avec analyse spectrale (EEG quantifié) et l'enregistrement des potentiels évoqués cognitifs ne sont pas recommandés (accord professionnel).

Au terme de cette démarche, le groupe de travail recommande d'utiliser les critères diagnostiques de la maladie d'Alzheimer selon le **DSM-IV**.

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 (p. ex. maladie cérébro-vasculaire, maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale) ;**
 - (2) à des affections générales pouvant entraîner une démence (p. ex. 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 delirium.**

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

L'annonce du diagnostic ne pourra se faire qu'en temps opportun et dans le cadre d'un projet thérapeutique incluant le patient et sa famille

* *
*

(...)

COMITE D'ORGANISATION

D^r Annie CATU-PINAULT, généraliste, PARIS ;
P^r Jean-François DARTIGUES, neurologue /
épidémiologiste, SAINT-MAURICE ;
P^r Françoise FORETTE, gériatre, PARIS ;

P^r Philippe ROBERT, psychiatre, NICE ;
D^r Marie-Laure SEUX, gériatre, PARIS ;
M. Patrick THÉVENET, kinésithérapeute,
PARIS.

GROUPE DE TRAVAIL

P^r Jean-Marie LÉGER, président, psychiatre,
LIMOGES ;
D^r Frédéric DESSI, chargé de projet, neurologue /
gériatre, PARIS ;
M. Claude BAUDU, psychologue, NICE ;
D^r Pierre BONHOMME, psychiatre, NICE ;
D^r Paul-Henri CHAPUY, gériatre,
VILLEURBANNE ;
D^r Pierre-Marie CHARAZAC, psychiatre,
LYON ;
M. Loïc COQUISART, kinésithérapeute,
DARNETAL ;
P^r Jean-François DARTIGUES, neurologue /
épidémiologiste, SAINT-MAURICE ;
D^r Pierre DESCAMPS, généraliste, LE HAVRE ;

D^r Patrick FRÉMONT, psychiatre, LAGNY-SUR-
MARNE ;
D^r Olivier GUARD, neurologue, DIJON ;
D^r Florence LEBERT, gériatre / psychiatre,
BAILLEUL ;
P^r Claude MARSAULT, neuro radiologue,
PARIS ;
D^r Pierre-Jean OUSSET, neurologue / gériatre,
TOULOUSE ;
D^r Vincent PACHABEZIAN, généraliste,
PARIS ;
D^r Patrick SEGAUD, généraliste, NIORT.
D^r Sabine LAVERSIN, ANAES, PARIS.

GROUPE DE LECTURE

D^r Françoise ANTHONIOZ-BLANC, gériatre,
LA TOUR-DU-PIN ;
D^r Brigitte AST, généraliste, ALENÇON ;
Mme Bernadette BAILET, psychologue, NICE ;
D^r Jean-Claude BARON, neurologue, CAEN ;
D^r Philippe BARRES, neurologue, NICE ;
D^r Jacques BOGE, neuropsychiatre,
MAUBEUGE ;
D^r Dominique BURONFOSSE, gériatre,
LORIENT ;
D^r Henry CHASSAGNON, généraliste,
VÉNISSIEUX ;
D^r Jean-Pierre CLÉMENT, psychiatre,
LIMOGES ;
D^r Bernard CROISILE, neurologue, LYON ;
D^r Bertrand DEMORY, généraliste,
ARMENTIÈRES ;
P^r Bruno DUBOIS, neurologue, PARIS ;
D^r Sylvie DUDEK, psychiatre, BOURGES ;
D^r Anne-Marie DUROCHER, gériatre, LILLE ;

P^r Françoise FORETTE, gériatre, PARIS ;
D^r Isabelle GALLICE, gériatre, VÉNISSIEUX ;
D^r Michèle GARABEDIAN, conseil scientifique
ANAES, PARIS ;
D^r Denis GARDEUR, radiologue, PARIS ;
D^r Bernard GAY, conseil scientifique, ANAES,
PARIS ;
D^r Jean-Yves GIORDANA, psychiatre, NICE ;
M^{me} Laurence GRYPONPREZ, psychologue,
LILLE ;
D^r Marie-Claire HIRSCHAUER, gériatre,
SEDAN ;
P^r Isabelle JALENQUES, psychiatre,
CLERMONT-FERRAND ;
P^r Bernard LAURENT, neurologue, SAINT-
ÉTIENNE ;
D^r Philippe LOIRAT, conseil scientifique,
ANAES, PARIS.
D^r Jean-Pierre MAIRESSE, généraliste, LE
HAVRE ;

D^r Louis MASQUIN, psychiatre, VILLEUNE-
LES-AVIGNONS ;
D^r Christian MICHEL, généraliste,
STRASBOURG ;
P^r Robert MOULIAS, gériatre, IVRY ;
P^r Jean-Louis MOULIN, généraliste, SAINT-
JUNIEN ;
P^r Henri PETIT, neurologue, LILLE ;
D^r Bernard POLITUR, généraliste, CAYENNE,
GUYANE ;
P^r Philippe ROBERT, psychiatre, NICE ;
D^r Claude ROSENZWEIG, généraliste,
GEVEZE ;
D^r Jean-François SAVET, neurologue, MACON ;
D^r Chantal SCHAPIRA, psychiatre,
ALLONNES ;
D^r Isabelle SERRE, neurologue, CORBEIL-
ESSONNES ;
D^r Marie-Laure SEUX, gériatre, PARIS ;
M. Patrick THÉVENET, kinésithérapeute,
PARIS ;
P^r Jacques TOUCHON, neurologue,
MONTPELLIER ;
D^r Jean-Michel VALTAT, psychiatre, TOURS ;
D^r Philippe VANES, généraliste, PARIS ;
P^r Bruno VELLAS, gériatre / médecine interne,
TOULOUSE ;
M^{me} Fabienne VERDUREAU, orthophoniste,
MARSEILLE ;
D^r Jean VRIGNEAUD, neurologue, GUÉRET.

ANNEXE 9



Ministère des solidarités, de la santé et de la famille

Direction générale de la santé
SD5D

**Direction de l'hospitalisation
et de l'organisation des soins**
Bureau O2

Direction générale de l'action sociale
SD2C

Le ministre des solidarités, de la santé et de la famille
La secrétaire d'Etat aux personnes âgées

à

**Mesdames et Messieurs les directeurs et
chefs de service de l'administration centrale**
(pour exécution)

**Mesdames et Messieurs les préfets de région,
Directions régionales des affaires sanitaires et sociales**
(pour exécution)

**Mesdames et Messieurs les préfets de département
Directions départementales des affaires sanitaires et
sociales**
(pour exécution)

**Mesdames et Messieurs les directeurs des
agences régionales d'hospitalisation**
(pour exécution)

CIRCULAIRE N°DGS/SD5D/DHOS/02/DGAS/SD2C/2005/172 du 30 mars 2005 relative à l'application du Plan Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007

NOR : SANP0530422C

Classement thématique : Santé publique

Résumé :

Faisant suite à l'annonce du plan d'actions pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées le 13 septembre 2004, la présente circulaire précise les modalités de mise en œuvre des dix objectifs énoncés. Elle précise les actions à mettre en œuvre au niveau déconcentré pour atteindre les objectifs qui les concernent et fournit les outils nécessaires

Il s'agit des centres mémoire de ressources et de recherche et des accueils de jour.

Elle énonce des moyens d'accès à l'information et à la formation des professionnels concernés.

Mots-clés : maladie d'Alzheimer et maladies apparentées, dignité des personnes, diagnostic, projet de soins, accompagnement, aide aux familles, accueil de jour, accueil séquentiel, consultation mémoire, centre mémoire de ressources et de recherche

Textes de référence : Plan Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007

Textes abrogés ou modifiés : néant

Annexes :

- Tableau de bord de suivi des actions (annexe 1)
- Les consultations mémoire (annexe 2)
- Les centres mémoire de ressources et de recherche (annexe 3)
- Structures d'accompagnement et de répit (annexe 4)
- Cahier des charges pour les accueils de jour (annexe 5)
- Améliorer la qualité de la prise en charge en EHPAD (annexe 6)
- Les outils existants ou en cours de réalisation (annexe 7)
- Le comité national de suivi du plan Alzheimer (annexe 8)

Introduction

Le 13 septembre 2004, le ministre des solidarités, de la santé et de la famille a présenté le plan d'actions pour les personnes souffrant de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées.

En 2004, on compte près de 800 000 personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer et de troubles apparentés, ce qui représente 18 % des personnes de plus de 75 ans (étude épidémiologique longitudinale PAQUID en cours depuis 1988, coordonnée par le Pr Jean-François Dartigues -Unité INSERM 330-Bordeaux). Du fait du vieillissement de la population et de l'amélioration du diagnostic, une forte augmentation du nombre de personnes malades est probable. Aujourd'hui, on dénombre près de 165 000 nouveaux cas de maladie d'Alzheimer et maladies apparentées par an. La prévalence de la maladie d'Alzheimer, plus élevée chez les femmes, augmente très fortement avec l'âge : elle est de 1,5 % à l'âge de 65 ans et double tous les 4 ans pour atteindre 30 % à l'âge de 80 ans. Si les formes précoces de la maladie d'Alzheimer, survenant avant 65 ans, ne représentent que 5 % des cas, elles ont toujours des répercussions très importantes pour le malade et son entourage.

La maladie d'Alzheimer et les troubles apparentés réduisent de moitié l'espérance de vie avec une survie moyenne estimée à 5 ans à partir de l'établissement du diagnostic. Ces maladies engendrent à terme une dépendance physique, intellectuelle et sociale majeure qui retentit sur la vie sociale du malade et de son entourage. C'est la principale cause de dépendance lourde des personnes âgées et la cause majeure d'entrée en institution, le plus souvent à un stade évolué de la maladie.

Face à ces données, la mise en œuvre d'un programme de soutien aux malades et à leurs proches est un enjeu essentiel de santé publique. Ce plan ([www : sante.gouv.fr](http://www.sante.gouv.fr) : rubrique maladie d'Alzheimer) se décline en 10 objectifs qui couvrent les principaux aspects de la maladie :

1. Reconnaître la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées ;
2. Mieux prendre en compte les besoins des malades et des familles et mettre en place une offre adaptée ;
3. Faciliter le diagnostic précoce afin de ralentir l'évolution de la maladie et de prévenir ses complications ;
4. Mettre en place une politique d'accompagnement renforcée pour les malades à un stade précoce et les familles ;
5. Mieux accompagner les malades qui vivent à domicile grâce à la création de 13 000 places en petites unités de vie ;
6. Adapter les établissements d'hébergement pour personnes âgées pour prendre en compte la spécificité de cette maladie ;
7. Développer la formation des professionnels et aider les bénévoles ;
8. Faciliter la prise en charge des malades en situation de crise ;
9. Prendre en compte la spécificité des patients jeunes ;
10. Favoriser les études et la recherche clinique.

Les actions à mettre en œuvre relèvent de plusieurs niveaux, certaines au niveau national, d'autres au niveau déconcentré. (l'annexe 1 précise les différents niveaux d'intervention).

Les actions pilotées au niveau central

Ces actions visent l'ensemble des objectifs du plan et notamment la mise à disposition d'outils facilitant la mise en œuvre des mesures par les échelons déconcentrés.

Des outils ont été réalisés tels que le mémento Alzheimer, les outils d'éducation à la santé, le guide pour l'accompagnement des personnes atteintes de détérioration intellectuelle en EHPAD, le guides des bonnes pratiques de soins en EHPAD. D'autres sont en cours d'élaboration.

Des formations vont être organisées : formation à la méthodologie de recherche clinique, formation de formateurs relais dans le cadre de ces pathologies, création d'un module de formation spécifique « maladie d'Alzheimer et maladies apparentées » au sein de l'université médicale virtuelle francophone.

Des recommandations éthiques pour la prise en charge des malades vont être élaborées à partir des synthèses de colloques décentralisés organisés en 2004 et 2005.

Une expertise collective de l'INSERM sur les stratégies thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses sera réalisée.

Des recommandations pour la prise en charge des patients jeunes seront proposées.

Toutes ces actions sont précisées dans l'annexe 7 de la circulaire.

Les actions à conduire au niveau déconcentré

Ces actions visent plus particulièrement la structuration des dispositifs relatifs à deux objectifs du plan :

- l'amélioration du diagnostic
- l'amélioration de la prise en charge

1/ l'amélioration du diagnostic repose d'abord sur :

Les consultations mémoire (annexe 2)

L'objectif visé en 2007 est une consultation mémoire pour 15 000 personnes âgées de 75 ans et plus. La labellisation de ces consultations est effectuée par les ARH.

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées est complexe dans certains cas, ce qui impose qu'il soit posé par une équipe expérimentée mobilisant des compétences pluridisciplinaires. C'est pourquoi, un dispositif spécialisé et gradué a commencé à être mis en place.

Le premier niveau est constitué par **les consultations mémoire** qui sont au nombre de 238 au dernier recensement mais qui sont inégalement réparties sur le territoire. Les agences régionales de l'hospitalisation (ARH) devront procéder à une labellisation des consultations mémoire hospitalières selon les règles de labellisation et le cahier des charges décrits en annexe .

Une enveloppe financière spécifique est prévue à cet effet. La moitié de cette enveloppe a été répartie entre toutes les régions en fonction de la population âgée de 75 ans et plus afin d'assurer le renforcement des moyens des consultations mémoire existantes. L'autre moitié a été répartie en fonction du bilan de l'existant.

Cette répartition consiste à permettre la création de consultations mémoire en priorité dans les 15 régions n'ayant pas atteint l'objectif, en 2005, **d'une consultation pour 20 000 personnes âgées de 75 ans et plus.**

Il appartient donc aux ARH d'organiser la répartition des crédits dans l'objectif de labelliser les consultations mémoire selon le cahier des charges ci-joint pour arriver **en 2007 à l'objectif d'une consultation mémoire pour 15 000 personnes âgées de 75 ans et plus** et que **chaque territoire de santé soit pourvu au moins d'une consultation mémoire.**

Dans le cadre de la nouvelle tarification des hôpitaux basée sur l'activité, les consultations mémoire feront l'objet d'un financement spécifique dans le cadre des MIGAC (Missions d'Intérêt Général et Aide à la Contractualisation). Cette situation est amenée à évoluer avec la fixation à terme d'un forfait qui tienne compte de la spécificité de ces consultations qui sont longues et pluridisciplinaires.

Les centres mémoire de ressources et de recherche (CMRR) (annexe 3)

L'objectif visé est un CMRR par région en 2007.
La labellisation de ces centres est effectuée par les ARH.

Le deuxième niveau est constitué par **les centres mémoire de ressources et de recherche**. Ils ont notamment un rôle de recours pour les diagnostics complexes, une activité de recherche clinique, de formation et de réflexion éthique, anime le dispositif régional et/ou interrégional en partenariat avec les consultations mémoire. Ils font l'objet d'un cahier des charges qui figurent en annexe 5 de la présente circulaire.

Une procédure de labellisation a été mise en place pour ces centres.

Au 31 décembre 2004, 18 centres mémoire de ressources et de recherche ont été labellisés (www.sante.gouv.fr – dossier « Alzheimer »). Le dispositif va continuer à monter en charge progressivement en fonction de l'évolution des besoins avec un **objectif à terme d'au moins un centre par région**.

Toutefois, seules les structures répondant strictement au cahier des charges pourront être labellisées (annexe 3).

En 2005, une enveloppe spécifique est prévue pour soutenir les CMRR et sera répartie entre les 18 régions concernées.

2) L'amélioration de la prise en charge repose principalement sur :

- Le développement des réseaux de santé

Pour une meilleure réponse aux besoins des patients, il est nécessaire d'instaurer entre les différents acteurs des modalités de coopération. **Les réseaux de santé** permettent de formaliser cette nouvelle forme d'organisation des soins coordonnés. La mise en place d'un réseau permet également d'améliorer l'accès et la qualité du diagnostic notamment dans les consultations mémoire en facilitant l'accès à la pluridisciplinarité des professionnels et notamment la coopération entre les neurologues libéraux, les gériatres libéraux, les orthophonistes et/ou les neuropsychologues.

- Le développement de structures d'accompagnement et de répit (annexes 4 et 5)

La maladie d'Alzheimer retentit sur la vie quotidienne et sociale des personnes malades et de leur entourage. Aux troubles de la mémoire et de l'orientation s'ajoutent progressivement des atteintes des autres fonctions intellectuelles, des troubles de la personnalité comme une irritabilité ou une agitation et enfin l'apparition de troubles physiques (marche, continence..) qui entraînent une perte d'autonomie. Progressivement, les contacts sociaux et les sorties hors du domicile deviennent difficiles. La prise en charge repose alors quasiment entièrement sur l'aidant principal.

C'est pourquoi la création de structures de répit et d'accompagnement poursuit **trois objectifs** :

- proposer une vie sociale à la personne malade au travers d'activités et de rencontres,
- offrir à l'aidant un moment de répit indispensable à la poursuite de son accompagnement,
- proposer un programme d'activités individualisées ayant pour but de maintenir, voire réadapter, l'autonomie de la personne pour réaliser les actes de la vie quotidienne.

Ces structures de répit peuvent être créées et gérées soit comme des unités autonomes, soit comme des unités juridiquement rattachées à un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), à un service d'aide à domicile ou à un service polyvalent d'aide et de soins à domicile.

Si ces structures de répit représentent un outil indispensable dans l'aide qui peut être apportée tant aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ou troubles apparentés qu'à leur entourage, elles doivent toutefois pouvoir accueillir également des personnes âgées dépendantes ne souffrant pas de ces maladies.

La palette des prestations peut être multiple : accueil de jour, garde itinérante, accueil de nuit...
Ces différentes prestations sont décrites en annexe

Ces structures peuvent bénéficier de financement par la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie (CNSA) tant au titre de la médicalisation qu'au titre de l'aide au démarrage pour les structures rattachées à un service d'aide à domicile ou un service polyvalent d'aide et de soins à domicile. Les modalités et critères d'attribution sont décrits en annexe

- **Améliorer la qualité de la prise en charge des personnes atteintes de maladie d'Alzheimer ou apparentée dans les EHPAD (annexe 6)**

Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) accueillent de plus en plus de personnes souffrant de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées. La prise en charge de ces patients nécessite au sein de ces structures un projet de soin et un projet de vie adaptés aux particularités de cette maladie. Un certain nombre de principes doivent fonder ces projets aussi bien pour une unité dite « spécifique » que pour toute structure désirant accueillir ces personnes.

3) Modalités de suivi du plan

Pour la mise en œuvre du plan Alzheimer et maladies apparentées 2004-2007, il est créé un comité national de suivi (dont la composition est précisée en annexe 7) qui a pour mission de réaliser une évaluation annuelle de la mise en œuvre des mesures prévues dans ce plan. L'ensemble des pilotes des différentes actions devra donc présenter devant ce comité un état d'avancement des actions, dont il a la charge.

Nous vous invitons à constituer au niveau régional une instance de même nature dont la composition sera adaptée en fonction des réalités locales et qui aura pour mission de suivre l'avancée des objectifs retenus au niveau régional, inter et infra-régional dans le cadre des programmes régionaux de santé publique (PRSP) et en lien avec les futurs groupements régionaux de santé publique (GRSP).

Vous voudrez bien rendre compte, à nos services, des difficultés éventuelles que vous pourriez rencontrer dans la mise en œuvre de la présente circulaire.

La secrétaire d'Etat
aux personnes âgées

Signé

Catherine VAUTRIN

Le ministre des solidarités, de la santé
et de la famille

Signé

Philippe DOUSTE-BLAZY

**Annexe 1 :
Tableau de bord de suivi des actions**

Actions concernant les services déconcentrés

Chapitre	Intitulé de l'action	Pilote / Partenaires	Echéance
1	Elaboration de recommandations éthiques à partir des conclusions de 5 colloques en région	DGS/ AFDHA (association francophone des droits de l'homme âgé)	Début 2006
	ALD spécifique	DSS	réalisé
2	Labellisation des consultations mémoire	ARH	
	Création de consultations mémoire	ARH	
	Labellisation des CMMR	ARH	
	Réseau de santé	ARH/URCAM	
	Travail sur les consultations de prévention	DGS	
	Expertise collective sur les traitements non médicamenteux dans la maladie d'Alzheimer	INSERM /haute autorité en santé	2005
3	Guide patient	France Alzheimer/DGS	fin 2005
	Mémento Alzheimer	Instance prospective	réalisé
	Outils d'éducation à la santé	INPES/DGS	réalisé
	Etude de faisabilité de la téléphonie sociale	DGS	fin 2005
4	Développement des structures de répit et d'accompagnement	DDASS/ DGAS	2007
	Développement des groupes de soutien des aidants	DGAS/DDASS DHOS	
5	Amélioration de la prise en charge en EHPAD	DDASS/DGAS	
	Guide « accompagnement des personnes atteintes de détérioration intellectuelle en EHPAD »	DGAS	1 ^{er} trim 2005
6	Formation de formateur	INPES/DGS	2005
	Diffusion du guide des bonnes pratiques en EHPAD	DGAS/DGS	réalisé
	Université médicale virtuelle francophone	SFGG/DGS	Mars 2006
7	Développement des courts séjours gériatrique	DHOS/ARH	
8	Rapport sur les problèmes rencontrés par les patients jeunes	ANLF/DGS	Janvier 2006
9	Observatoire de la recherche	CHU Toulouse	2005
	Soutien à l'étude « 3C »	ISPED /DGS	2005
	Formation à la méthodologie de recherche clinique	SFGG/DGS	Réalisé et renouvelé annuellement

Annexe 2 : Consultations mémoire

Labellisation des consultations mémoire hospitalières par les ARH

Les agences régionales de l'hospitalisation devront procéder à une labellisation des consultations mémoire hospitalières. Seules les structures répondant strictement au cahier des charges et ayant une file active de 200 à 400 patients par an pourront être labellisées. La labellisation doit coïncider avec la durée de validité du contrat d'objectifs et de moyens qui lie l'établissement de santé à l'ARH. Les dossiers de demande de labellisation, dont la composition est précisée ci-dessous, devront être transmis à l'ARH avant le 1^{er} octobre de l'année en cours. Les agences régionales communiqueront à la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (sous-direction de l'organisation du système de soins – bureau O2), au 1^{er} décembre la liste des consultations mémoire labellisées.

Il est possible de mettre en place des consultations mémoire avancées au sein des établissements de santé de proximité par convention entre établissement, notamment lorsqu'un territoire de santé ne dispose pas encore de consultation mémoire. De plus, les consultations mémoire peuvent également être réalisées par les médecins libéraux (neurologues, gériatres) avec l'aide des orthophonistes et/ou des neuropsychologues

Cahier des charges des consultations mémoire

Missions :

- Affirmer le trouble mnésique, diagnostiquer avec fiabilité un syndrome démentiel et le type de démence ;
- Rassurer les personnes exprimant une plainte mnésique, n'ayant pas de syndrome démentiel et leur proposer un suivi ;
- Identifier les situations complexes justifiant le recours au centre mémoire de ressource et de recherche ;
- Mettre en place un projet de soins personnalisé et l'articuler avec le plan d'aide élaboré par les professionnels de terrain et / ou les CLIC ;
- Participer au suivi des personnes malades en partenariat avec les médecins de ville (généralistes, neurologues, psychiatres,...) et les professionnels médico-sociaux ;
- Participer à la formation des professionnels impliqués dans la prise en charge des personnes souffrant de troubles démentiels (généralistes, personnels des services de soins infirmiers à domicile, ...)
- Etablir annuellement un compte rendu d'activité.

Moyens :

Pour remplir leurs missions, les consultations disposent :

- d'une équipe pluridisciplinaire composée, pour une file active de 200 à 400 patients par an, au moins de:
 - un ½ temps plein de praticien hospitalier, gériatre ou neurologue, avec la possibilité de faire appel à un psychiatre ;
 - un temps plein de personnel, de préférence, psychologue ou orthophoniste formé à la psychométrie, aux modalités de réadaptation et au soutien des patients et des aidants ;
 - de temps de secrétariat chargée de l'accueil, et du recueil de l'activité ;

Au delà de 400 patients , les moyens seront réévalués en fonction de l'activité.

- de moyens para cliniques : tests neuropsychologiques et accès organisé à l'imagerie cérébrale ;
- d'outils et d'indicateurs de suivi d'activité comprenant au minimum :
 - le nombre de patients différents suivis dans l'année (file active) ;
 - le nombre de nouveaux patients ;
 - les diagnostics ;
 - la répartition par stades de la maladie ;
 - la durée de la prise en charge (date de la première et dernière consultation) ;
 - MMS moyen
 - MMS moyen au moment du diagnostic
 - nombre de patients habitant à plus de 50 km de la consultation

- la distribution d'âge de la file active ;
- la catégorie socio-professionnelle ;
- le mode d'accès à la consultation mémoire (adressé par médecin traitant, spécialiste, directement, institution, CMRR, etc.) ;
- le nombre et le type de formations organisées ;
- les partenariats développés.

Implantation :

Les consultations mémoire doivent se situer dans un établissement de soins de court séjour pouvant avoir accès à un plateau technique. Le travail en coopération sur plusieurs sites et plusieurs établissements est possible en organisant des consultations de proximité.

Il n'existe qu'une seule consultation mémoire par site hospitalier.

Composition du dossier de demande de labellisation pour les consultations mémoire

L'auteur de la demande

L'auteur de la demande est la personne morale ou physique qui assume la responsabilité de l'exploitation de l'établissement d'implantation de la consultation :

- désignation exacte de l'établissement ;
- unité fonctionnelle concernée
- numéro d'immatriculation FINESS.

La ou les implantation de la consultation

Les moyens disponibles

• Les moyens humains :

- composition de l'équipe médicale pluridisciplinaire ;

Pour chaque membre de l'équipe seront précisés ses titres et qualification et le temps effectif consacré à l'activité de la consultation.

• Les moyens para cliniques :

- liste des moyens d'imagerie utilisés en précisant l'organisation mise en place pour leur utilisation.

• Autres moyens :

- nombre de places d'hospitalisation de jour ;
- système d'information utilisé en précisant s'il fonctionne en réseau avec les autres consultations mémoire de la région et le centre mémoire de ressource et de recherche.

Activités

Pour la dernière année, indiquez :

- L'âge moyen et le sex-ratio de la consultation
- La file active ; nombre de patients suivis dans l'année.
- le nombre de nouveaux patients reçus à la consultation ;
- Le pourcentage des patients adressés par un médecin généraliste ,un spécialiste ou autre.
- La répartition des diagnostics étiologiques.
- Le M.M.S moyen de la consultation
- le nombre des patients reçus et suivis par la consultation, domiciliés à plus de 50 km;
- le nombre et le type de formations organisées ;
- les partenariats développés

ANNEXE 3 :
Centres mémoire de ressources et de recherche

Labellisation par les ARH

Toutefois, seules les structures répondant strictement au cahier des charges pourront être labellisées. Les dossiers de demande de labellisation, dont la composition est précisée ci-dessous, devront être déposés auprès de l'ARH afin qu'elle puisse réaliser l'instruction. Les agences régionales devront ensuite communiquer à la direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (sous-direction de l'organisation du système de soins – bureau O2), les coordonnées des centres labellisés.

Cahier des charges des centres mémoire de ressource et de recherche

Leurs missions :

- Etre un recours pour les consultations mémoire et les spécialistes pour les cas difficiles ;
- Assurer les missions d'une consultation mémoire pour le secteur géographique ;
- Développer des travaux de recherche ;
- Assurer des formations universitaires ;
- Structurer et animer un dispositif régional et/ou interrégional en partenariat avec les consultations mémoire ;
- Aborder et traiter les questions à caractère éthique.

Ces centres sont obligatoirement implantés au sein d'un centre hospitalo-universitaire.

Les moyens nécessaires à leur mise en œuvre :

1- Disposer de moyens appropriés :

1-1 Des moyens humains :

- une équipe médicale pluridisciplinaire comprenant neurologue, gériatre, psychiatre ;
- disposer de neuropsychologue, infirmière, orthophoniste, assistante sociale, secrétaire, attaché de recherche clinique et, si possible, ergothérapeute.

1-2 Plateau technique

- avoir un accès organisé à l'imagerie par résonance magnétique ;
- un accès organisé à un équipement d'imagerie fonctionnelle tel qu'un tomographe à émission de positons

1-3 Autres moyens :

- disposer de places en hospitalisation de jour ;
- avoir organisé un espace éthique.

2- Justifier d'une activité clinique dans le domaine des pathologies démentielles.

Cette activité est mesurée pour les cinq dernières années et est appréciée à partir des éléments suivants :

- nombre de nouveaux patients par an en distinguant les patients adressés pour une expertise (activité de recours) ;
- attraction géographique du centre.

3- Développer des travaux de recherche :

L'activité de recherche dédiée aux pathologies démentielles est appréciée à partir des éléments suivants :

- publications dans des revues internationales ;
- communications dans des congrès internationaux ;
- participation à des conférences invitées ;
- participation à la rédaction de chapitre d'ouvrage ;
- collaborations scientifiques internationales ;
- subventions de recherche obtenues.
- **Participations aux essais cliniques thérapeutiques**
- **Travaux d'évaluation et d'aide à la décision pour les autorités sanitaires**

4- Développer une activité de formation universitaire

L'activité de formation universitaire sur les pathologies démentielles est appréciée à partir des éléments suivants :

- organisation de formations initiales (diplôme universitaire ou inter-universitaires, capacité...) ;
- organisation de formations continues ;
- publications à caractère pédagogique.

Composition du dossier de demande de labellisation pour les CMRR

L'auteur de la demande

L'auteur de la demande est la personne morale ou physique qui assume la responsabilité de l'exploitation de l'établissement d'implantation du centre :

- désignation exacte de l'établissement ;
- numéro d'immatriculation FINESS.

Les moyens disponibles

• Les moyens humains :

- composition de l'équipe médicale pluridisciplinaire ;
- composition de l'équipe participant à l'activité du centre avec les médecins.

Pour chaque membre de l'équipe seront précisés ses titres et qualification et le temps effectif consacré à l'activité du centre.

• Le plateau technique :

- liste des moyens d'imagerie utilisés en précisant l'organisation mise en place pour leur utilisation.

• Autres moyens :

- nombre de places d'hospitalisation de jour ;
- description de l'activité de l'espace éthique ;
- système d'information utilisé en précisant s'il fonctionne en réseau avec les consultations mémoire et les autres centres mémoire de ressource et de recherche.

Activités cliniques

Pour les cinq dernières années, indiquez :

- le nombre de nouveaux patients reçus au centre;
- le nombre de ces nouveaux patients adressés par une consultation mémoire ou un spécialiste (activité de recours), en indiquant pour chaque cas, le diagnostic précis et la stade évolutif au moment du diagnostic ;
- le nombre des patients reçus et suivis par le centre, domiciliés à plus de 50 km;
- le nombre de patients domiciliés en dehors de la région administrative

Activités de recherche

Fournir, pour les cinq dernières années, la liste des travaux de l'équipe du centre en matière de :

- publications dans des revues internationales ;
- communications dans des congrès internationaux ;
- participations à des conférences invitées ;
- rédactions de chapitres d'ouvrages rédigés ;
- collaborations scientifiques internationales ;
- nombre d'étudiants ayant participé aux activités de recherche du centre.

Pour chacun de ces éléments, précisez la date, le titre de l'article ou de la communication, le nom de la revue ou le thème du congrès.

Précisez le montant et l'origine des subventions de recherche reçues au cours des cinq dernières années.

Activités de formation

Fournir, pour les cinq dernières années, la liste des enseignements dispensés par les membres de l'équipe relatifs aux :

- activités de formation universitaires en distinguant les formations initiales et la formation continue;
- autres activités de formation ;
- publications à caractère pédagogique.

Précisez pour chacun de ces enseignements, le nombre de personnes formées, le lieu, la date et les sujets traités.

Annexe 4 : Structures d'accompagnement et de répit

La création de ces structures devra répondre à une évaluation préalable des besoins locaux et dans toute la mesure du possible s'inscrire dans un partenariat avec les services existants.

4.1 Types de structure :

Ces structures de répit peuvent être créées et gérées soit comme des unités autonomes, soit comme des unités juridiquement rattachées à un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), à un service d'aide à domicile ou à un service polyvalent d'aide et de soins à domicile.

Quelque soit la forme choisie, il conviendra que ces structures de répit soient parfaitement intégrées dans l'environnement sanitaire et médico-social existant (réseaux de santé, CLIC, coordinations gérontologiques, Services de soins infirmiers à domicile, EHPAD, médecine de ville, établissements de santé ...).

Si ces structures de répit représentent un outil indispensable dans l'aide qui peut être apportée tant aux malades d'Alzheimer qu'à leur entourage, elles doivent également pouvoir accueillir des personnes âgées dépendantes ne souffrant pas de cette maladie et, dans ce cas, le projet de la structure devra prévoir une organisation spécifique permettant de répondre au plus près des besoins de chacun. Les personnes les plus valides sur le plan mental ne doivent pas avoir à souffrir de la cohabitation avec des personnes au comportement parfois perturbant pour elles et, a contrario, les personnes atteintes de détérioration intellectuelle doivent pouvoir bénéficier de toute l'attention et les soins nécessaires pour se sentir dans un environnement rassurant et stimulant.

La palette des prestations peut être multiple :

Accueil de jour

L'accueil de jour représente la prestation la plus connue et demandée.

Il s'agit d'accueillir des personnes âgées vivant à domicile pour une ou plusieurs journées, voire demi-journées par semaine. Chaque personne y bénéficie d'un projet individualisé de prise en charge. Il convient à la fois de pouvoir proposer des activités adaptées, une possibilité de repos si nécessaire et un accueil des familles qui le souhaitent.

Cet accueil peut être proposé soit au sein d'une unité n'accueillant que des personnes vivant à domicile soit dans un établissement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) qui propose à ses résidents un accompagnement adapté.

Garde itinérante

La garde itinérante consiste à prendre en charge rapidement un certain nombre d'actes de la vie quotidienne que les personnes âgées ne peuvent pas accomplir seules. Intervenant de façon ponctuelle et transitoire à l'exclusion de tous services médicaux ou infirmiers, la mission de la garde itinérante (de jour ou de nuit) est d'assurer une présence, de rassurer, de soutenir psychologiquement et de permettre une intervention rapide en cas d'appel.

Il peut être proposé des visites programmées permettant, notamment, une aide au coucher ou au lever, auxquelles s'ajoutent des interventions à la demande du bénéficiaire, en général par l'intermédiaire d'un service de télé-assistance.

Accueil de nuit

Ce type d'accueil séquentiel s'adresse aux personnes ayant des problèmes de rythme éveil/sommeil difficilement gérable pour l'entourage.

L'objectif est de :

- permettre aux conjoints ou enfants dormant habituellement auprès de personnes atteintes de détérioration intellectuelle la nuit de pouvoir « souffler » ;
- Proposer aux aidants ayant une activité professionnelle de nuit de poursuivre leur activité professionnelle.
- Eviter des hospitalisations ou des entrées en EHPAD inutiles et perturbatrices.

Autres formules : d'autres formules seront encouragées de par leur caractère innovant dans l'organisation, le montage opérationnel, si ces projets répondent aux objectifs ainsi définis et sous réserve d'en évaluer la pertinence.

4.2 Groupes de soutien des aidants

Intitulé « groupe de parole » ils sont habituellement constitués d'une dizaine de personnes, volontaires et partageant une même réalité quotidienne. Ces groupes se réunissent de manière régulière avec un calendrier établi, des règles prédéfinies, pour parler de leur vécu d' « aidant » .

Autour d'un animateur extérieur au service, possédant des connaissances et des compétences en matière de dynamique et d'animation de groupe, les réunions devront permettre d'exprimer, d'échanger et de partager les expériences afin de soulager le fardeau de chacun.

L'animateur est qualifié pour répondre aux objectifs généraux qui sont :

- Permettre aux aidants d'obtenir et d'échanger de l'information ;
- Prévenir et remédier à l'usure physique et psychologique des aidants ;
- Apporter des réponses quant aux troubles de la maladie d'Alzheimer ;
- Informer les aidants des différents symptômes dans l'ordre d'évolution de la maladie ;
- Être à l'écoute des aidants, faire en sorte qu'ils aient chacun un temps de parole afin de verbaliser les difficultés, les conflits ;
- Proposer des idées d'activités adaptées aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (stimulation cognitive au quotidien...).

Le but est de conserver une communication entre aidant, parent âgé, et entourage familial et faciliter le contact avec les professionnels de l'aide et du soin.

La mise en œuvre de groupes de parole au sein des consultations mémoire est financée dans le cadre des MIGAC (Missions d'Intérêt Général et Aide à la Contractualisation) et fait partie de leurs missions.

4.3 Modalités de financement par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie

4.3.1 - Crédits de médicalisation.

La réforme de solidarité pour les personnes dépendantes, dans son volet « vieillissement et solidarités », présentée par le Premier ministre le 6 novembre 2003, dont le financement a été assuré par le vote par le Parlement de la loi n°2004-626 du 30 juin 2004 relative à la solidarité pour l'autonomie des personnes âgées et des personnes handicapées qui institue une journée de solidarité et crée la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, prévoit la **création de 13 000 places d'accueil de jour et d'hébergement temporaire d'ici 2007**. Cette enveloppe sera également affectée au financement de dispositifs innovants tels que mentionnés ci-dessus.

L'attribution de crédits de médicalisation aux structures d'accueil de jour autonomes, c'est à dire non rattachées juridiquement à un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, fait l'objet de dispositions particulières prévues par les articles D.313-17 à D.313-24 du code de l'action sociale et des familles (décret n° 2005-118 du 10 février 2005 relatif aux modalités de médicalisation et de tarification des prestations de soins remboursables aux assurés sociaux dans les établissements mentionnés au II de l'article L.313-12 du code de l'action sociale et des familles)

Les accueils de jour concernés par ces mesures pourront opter entre deux modalités de médicalisation :

a) Sous réserve d'avoir obtenu l'autorisation de dispenser des soins aux assurés sociaux prévue à l'article L.313-1 du code de l'action sociale et des familles, un forfait journalier de soins prenant en compte les dépenses relatives aux rémunérations des infirmiers salariés et aux charges sociales et fiscales y afférentes, 70 p. 100 des rémunérations des aides-soignants et des aides médico-psychologiques salariés et des charges sociales et fiscales y afférentes, le paiement des prestations des infirmiers libéraux intervenant auprès des résidents.

A noter que les personnes accueillies dans un accueil de jour bénéficient, au regard des règles relatives à l'attribution de l'allocation personnalisée d'autonomie, d'un plan d'aide élaboré par l'équipe médico-sociale (APA à domicile) prenant en compte, notamment, 30 % des rémunérations et des charges sociales et fiscales y afférentes des aides-soignants et des aides médico-psychologiques salariés de l'établissement.

b) Sous réserve de ne pas employer de personnel de soins salarié, l'intervention d'un service de soins infirmiers à domicile dont le montant plafond du forfait journalier, pour intervenir auprès des personnes accueillies en accueil de jour, est fixé par arrêté des ministres chargés de l'action sociale et de la sécurité sociale.

4.3.2. - Crédits de modernisation et de professionnalisation.

Au-delà de cette contribution au financement par les régimes de base de l'assurance maladie des établissements et services qui accueillent des personnes âgées ou qui leur apportent à domicile des prestations de soins, la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, dans sa 4^e section, peut co-financer des projets visant à mettre en place des structures innovantes permettant de faciliter le maintien à domicile des personnes âgées.

A ce titre, sont notamment éligibles au concours de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie les projets visant à mettre en place des accueils de jour, gardes itinérantes de nuit, accueils de nuit ou groupes de parole pour les aidants familiaux ou professionnels portés par les organismes visés à l'article 5-I du décret n° 2004-1384 du 22 décembre 2004 portant application du titre III de la loi n° 2004-626 du 30 juin 2004.

Les dépenses éligibles au concours de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie doivent s'entendre comme des dépenses annuelles à caractère non permanent. Une programmation pluriannuelle peut être envisagée si les projets s'inscrivent dans le cadre d'une convention départementale conclue entre le préfet de département et le président du conseil général.

Les règles de co-financement par la 4^e section de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie sont fixées par le décret n°2004-1384 du 22 décembre 2004 et feront l'objet d'une instruction spécifique qui sera publiée au cours des premiers mois de l'année 2005. Il est toutefois nécessaire de, d'ores et déjà, rappeler que ce co-financement ne peut pas prendre en charge les salaires des professionnels appelés à intervenir dans le cadre du projet et doit permettre d'aider à la mise en place de services innovants ou à l'extension de services déjà existants dans le champ de l'aide à domicile des personnes âgées.

Outre les actions de formation et de professionnalisation des personnels, les crédits issus du co-financement par la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie doivent permettre d'aider le service porteur du projet dans la mise en œuvre d'expériences innovantes, notamment dans le cadre de financement de dépenses d'équipement ou dans le cadre de la mise au point d'outils contribuant à une meilleure gestion et une meilleure adéquation de l'offre aux besoins.

L'instruction et l'agrément des dossiers sont effectués par le préfet de département pour les dépenses de modernisation, par le préfet de région pour les dépenses de formation ou de qualification, ou par le ministre chargé des personnes âgées pour tous les dossiers ayant un caractère national.

Annexe 4 : Structures d'accompagnement et de répit

La création de ces structures devra répondre à une évaluation préalable des besoins locaux et dans toute la mesure du possible s'inscrire dans un partenariat avec les services existants.

4.1 Types de structure :

Ces structures de répit peuvent être créées et gérées soit comme des unités autonomes, soit comme des unités juridiquement rattachées à un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), à un service d'aide à domicile ou à un service polyvalent d'aide et de soins à domicile.

Quelque soit la forme choisie, il conviendra que ces structures de répit soient parfaitement intégrées dans l'environnement sanitaire et médico-social existant (réseaux de santé, CLIC, coordinations gérontologiques, Services de soins infirmiers à domicile, EHPAD, médecine de ville, établissements de santé ...).

Si ces structures de répit représentent un outil indispensable dans l'aide qui peut être apportée tant aux malades d'Alzheimer qu'à leur entourage, elles doivent également pouvoir accueillir des personnes âgées dépendantes ne souffrant pas de cette maladie et, dans ce cas, le projet de la structure devra prévoir une organisation spécifique permettant de répondre au plus près des besoins de chacun. Les personnes les plus valides sur le plan mental ne doivent pas avoir à souffrir de la cohabitation avec des personnes au comportement parfois perturbant pour elles et, a contrario, les personnes atteintes de détérioration intellectuelle doivent pouvoir bénéficier de toute l'attention et les soins nécessaires pour se sentir dans un environnement rassurant et stimulant.

La palette des prestations peut être multiple :

Accueil de jour

L'accueil de jour représente la prestation la plus connue et demandée.

Il s'agit d'accueillir des personnes âgées vivant à domicile pour une ou plusieurs journées, voire demi-journées par semaine. Chaque personne y bénéficie d'un projet individualisé de prise en charge. Il convient à la fois de pouvoir proposer des activités adaptées, une possibilité de repos si nécessaire et un accueil des familles qui le souhaitent.

Cet accueil peut être proposé soit au sein d'une unité n'accueillant que des personnes vivant à domicile soit dans un établissement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) qui propose à ses résidents un accompagnement adapté.

Garde itinérante

La garde itinérante consiste à prendre en charge rapidement un certain nombre d'actes de la vie quotidienne que les personnes âgées ne peuvent pas accomplir seules. Intervenant de façon ponctuelle et transitoire à l'exclusion de tous services médicaux ou infirmiers, la mission de la garde itinérante (de jour ou de nuit) est d'assurer une présence, de rassurer, de soutenir psychologiquement et de permettre une intervention rapide en cas d'appel.

Il peut être proposé des visites programmées permettant, notamment, une aide au coucher ou au lever, auxquelles s'ajoutent des interventions à la demande du bénéficiaire, en général par l'intermédiaire d'un service de télé-assistance.

Accueil de nuit

Ce type d'accueil séquentiel s'adresse aux personnes ayant des problèmes de rythme éveil/sommeil difficilement gérable pour l'entourage.

L'objectif est de :

- permettre aux conjoints ou enfants dormant habituellement auprès de personnes atteintes de détérioration intellectuelle la nuit de pouvoir « souffler » ;
- Proposer aux aidants ayant une activité professionnelle de nuit de poursuivre de leur activité professionnelle.
- Eviter des hospitalisations ou des entrées en EHPAD inutiles et perturbatrices.

Autres formules : d'autres formules seront encouragées de par leur caractère innovant dans l'organisation, le montage opérationnel, si ces projets répondent aux objectifs ainsi définis et sous réserve d'en évaluer la pertinence.

4.2 Groupes de soutien des aidants

Intitulé « groupe de parole » ils sont habituellement constitués d'une dizaine de personnes, volontaires et partageant une même réalité quotidienne. Ces groupes se réunissent de manière régulière avec un calendrier établi, des règles prédéfinies, pour parler de leur vécu d' « aidant » .

Autour d'un animateur extérieur au service, possédant des connaissances et des compétences en matière de dynamique et d'animation de groupe, les réunions devront permettre d'exprimer, d'échanger et de partager les expériences afin de soulager le fardeau de chacun.

L'animateur est qualifié pour répondre aux objectifs généraux qui sont :

- Permettre aux aidants d'obtenir et d'échanger de l'information ;
- Prévenir et remédier à l'usure physique et psychologique des aidants ;
- Apporter des réponses quant aux troubles de la maladie d'Alzheimer ;
- Informer les aidants des différents symptômes dans l'ordre d'évolution de la maladie ;
- Être à l'écoute des aidants, faire en sorte qu'ils aient chacun un temps de parole afin de verbaliser les difficultés, les conflits ;
- Proposer des idées d'activités adaptées aux personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer (stimulation cognitive au quotidien...).

Le but est de conserver une communication entre aidant, parent âgé, et entourage familial et faciliter le contact avec les professionnels de l'aide et du soin.

La mise en œuvre de groupes de parole au sein des consultations mémoire est financée dans le cadre des MIGAC (Missions d'Intérêt Général et Aide à la Contractualisation) et fait partie de leurs missions.

4.3 Modalités de financement par la Caisse nationale de solidarité pour l'autonomie

4.3.1 - Crédits de médicalisation.

La réforme de solidarité pour les personnes dépendantes, dans son volet « vieillissement et solidarités », présentée par le Premier ministre le 6 novembre 2003, dont le financement a été assuré par le vote par le Parlement de la loi n°2004-626 du 30 juin 2004 relative à la solidarité pour l'autonomie des personnes âgées et des personnes handicapées qui institue une journée de solidarité et crée la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, prévoit la **création de 13 000 places d'accueil de jour et d'hébergement temporaire d'ici 2007**. Cette enveloppe sera également affectée au financement de dispositifs innovants tels que mentionnés ci-dessus.

L'attribution de crédits de médicalisation aux structures d'accueil de jour autonomes, c'est à dire non rattachées juridiquement à un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes, fait l'objet de dispositions particulières prévues par les articles D.313-17 à D.313-24 du code de l'action sociale et des familles (décret n° 2005-118 du 10 février 2005 relatif aux modalités de médicalisation et de tarification des prestations de soins remboursables aux assurés sociaux dans les établissements mentionnés au II de l'article L.313-12 du code de l'action sociale et des familles)

Les accueils de jour concernés par ces mesures pourront opter entre deux modalités de médicalisation :

a) Sous réserve d'avoir obtenu l'autorisation de dispenser des soins aux assurés sociaux prévue à l'article L.313-1 du code de l'action sociale et des familles, un forfait journalier de soins prenant en compte les dépenses relatives aux rémunérations des infirmiers salariés et aux charges sociales et fiscales y afférentes, 70 p. 100 des rémunérations des aides-soignants et des aides médico-psychologiques salariés et des charges sociales et fiscales y afférentes, le paiement des prestations des infirmiers libéraux intervenant auprès des résidents.

A noter que les personnes accueillies dans un accueil de jour bénéficient, au regard des règles relatives à l'attribution de l'allocation personnalisée d'autonomie, d'un plan d'aide élaboré par l'équipe médico-sociale (APA à domicile) prenant en compte, notamment, 30 % des rémunérations et des charges sociales et fiscales y afférentes des aides-soignants et des aides médico-psychologiques salariés de l'établissement.

b) Sous réserve de ne pas employer de personnel de soins salarié, l'intervention d'un service de soins infirmiers à domicile dont le montant plafond du forfait journalier, pour intervenir auprès des personnes accueillies en accueil de jour, est fixé par arrêté des ministres chargés de l'action sociale et de la sécurité sociale.

4.3.2. - Crédits de modernisation et de professionnalisation.

Au-delà de cette contribution au financement par les régimes de base de l'assurance maladie des établissements et services qui accueillent des personnes âgées ou qui leur apportent à domicile des prestations de soins, la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie, dans sa 4^e section, peut co-financer des projets visant à mettre en place des structures innovantes permettant de faciliter le maintien à domicile des personnes âgées.

A ce titre, sont notamment éligibles au concours de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie les projets visant à mettre en place des accueils de jour, gardes itinérantes de nuit, accueils de nuit ou groupes de parole pour les aidants familiaux ou professionnels portés par les organismes visés à l'article 5-I du décret n° 2004-1384 du 22 décembre 2004 portant application du titre III de la loi n° 2004-626 du 30 juin 2004.

Les dépenses éligibles au concours de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie doivent s'entendre comme des dépenses annuelles à caractère non permanent. Une programmation pluriannuelle peut être envisagée si les projets s'inscrivent dans le cadre d'une convention départementale conclue entre le préfet de département et le président du conseil général.

Les règles de co-financement par la 4^e section de la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie sont fixées par le décret n°2004-1384 du 22 décembre 2004 et feront l'objet d'une instruction spécifique qui sera publiée au cours des premiers mois de l'année 2005. Il est toutefois nécessaire de, d'ores et déjà, rappeler que ce co-financement ne peut pas prendre en charge les salaires des professionnels appelés à intervenir dans le cadre du projet et doit permettre d'aider à la mise en place de services innovants ou à l'extension de services déjà existants dans le champ de l'aide à domicile des personnes âgées.

Outre les actions de formation et de professionnalisation des personnels, les crédits issus du co-financement par la caisse nationale de solidarité pour l'autonomie doivent permettre d'aider le service porteur du projet dans la mise en œuvre d'expériences innovantes, notamment dans le cadre de financement de dépenses d'équipement ou dans le cadre de la mise au point d'outils contribuant à une meilleure gestion et une meilleure adéquation de l'offre aux besoins.

L'instruction et l'agrément des dossiers sont effectués par le préfet de département pour les dépenses de modernisation, par le préfet de région pour les dépenses de formation ou de qualification, ou par le ministre chargé des personnes âgées pour tous les dossiers ayant un caractère national.

ANNEXE 5 :
Cahier des charges pour les accueils de jour

1. Définition

Il s'agit d'accueillir des personnes vivant à domicile et présentant une maladie d'Alzheimer ou apparentées pour une ou plusieurs journées par semaine, voire demi-journées, dans des structures autonomes ou rattachées à une autre structure telle qu'un service polyvalent d'aide et de soins à domicile, un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

2. Objectifs

- **Resocialisation**

La maladie d'Alzheimer entraîne souvent pour les patients et leur famille une forte diminution des liens avec l'environnement social. Garder des relations, des contacts avec d'autres personnes est important pour poursuivre une vie à domicile.

L'accueil de jour doit donc proposer des rencontres, échanges et activités adaptées permettant à chacun de rompre avec l'isolement et de restaurer le lien social.

- **Adaptation à la vie quotidienne**

La maladie entraîne progressivement une perte de certaines capacités. L'objectif est donc de privilégier le plaisir de faire à partir des capacités restantes sous la forme d'ateliers de réadaptation à la vie quotidienne, de création et de sorties notamment culturelles. La réalisation de projets individualisés permet de satisfaire à ces objectifs.

- **Répit et écoute des aidants**

Afin de garantir dans la durée un maintien à domicile de qualité des personnes malades, il est impératif de soutenir et d'accompagner l'aidant principal. L'accueil de jour lui permet à la fois d'avoir un temps de répit indispensable mais aussi un lieu de rencontre et d'échange avec d'autres familles.

Les aidants souhaitent parfois pouvoir échanger leurs expériences. Il est parfois utile de prévoir un lieu spécifique au sein de la structure réservé aux familles. Celui-ci peut-être animé par des bénévoles d'association de familles ou par des psychologues sous la forme de groupe de parole

3. Infrastructure

La structure dispose de locaux dédiés à cette activité permettant de proposer des activités adaptées, une possibilité de repos si nécessaire et un accueil des familles qui le souhaitent.

4. Principes de fonctionnement

Lors de toute nouvelle admission un projet individualisé de prise en charge est élaboré. La taille des groupes ne dépasse pas 15 personnes.

Il peut s'agir soit :

- uniquement de personnes vivant à domicile ;
- de quelques personnes vivant à domicile accueillies dans un EHPAD qui propose déjà à ses résidents atteints de détérioration intellectuelle des activités adaptées au sein d'un espace dédié (unité fonctionnant 24 heures sur 24 ou seulement la journée).

L'accueil de jour doit travailler en articulation étroite avec une consultation mémoire ou un spécialiste de la maladie pour que chaque bénéficiaire de l'accueil de jour fasse l'objet d'un diagnostic et que le stade de sa maladie soit connu. Il doit s'intégrer dans un système coordonné de soins et d'aides afin d'assurer le suivi de la personne en concertation avec l'ensemble des professionnels.

5– Moyens nécessaires

5 - 1 – Moyens en personnel

Il doit disposer de personnel capable, dans l'accompagnement et les soins à prodiguer aux personnes atteintes de démence, de s'adapter aux différentes situations individuelles, tant celles liées à l'évolution de l'état d'une personne, qu'aux modifications fréquentes de la constitution du groupe accueilli.

Pour fonctionner, l'accueil de jour peut disposer de différentes compétences, à temps plein ou à temps partiel : psychologue ou orthophoniste, personnel soignant (infirmier, aide médico-psychologique ou aide-soignante), personnel d'aide et d'accompagnement, personnel administratif (secrétariat, comptabilité) ; ces fonctions administratives, comme celles concernant l'entretien des locaux sont déléguables à un prestataire de service.

5 - 2 – Rôle et missions des professionnels :

Dans un accueil de jour, le rôle et les missions des professionnels consistent à :

- élaborer un projet individuel capable d'évaluer les capacités de chacun et de proposer des activités adaptées à chacun ;
- stimuler les fonctions cognitives au travers des activités de la vie quotidienne ;
- savoir communiquer avec les personnes désorientées, y compris au travers de techniques de communication non verbales ;
- maintenir, voire restaurer la capacité d'effectuer seul les actes essentiels de la vie ;
- privilégier les activités réalisables à partir des capacités restantes ;
- préserver ou rétablir des contacts sociaux de la personne.

Les professionnels pourront également fournir des conseils aux familles tant sur des aides techniques utiles au domicile que sur des prestations auxquelles elles auraient droit ou les orienter vers le service ad hoc.

6. Place de l'accueil dans la filière de soins

L'accueil de jour est une structure de répit et de restauration du lien social. Elle travaille en collaboration avec les structures de soutien à domicile (service d'aide à domicile, service de soins infirmiers à domicile...) et les professionnels libéraux.

La consultation mémoire ou le spécialiste peuvent venir en appui sur l'évaluation de la maladie et des besoins de la personne.

L'hôpital de jour est une structure en milieu hospitalier qui permet de réaliser en une journée un bilan complet afin d'évaluer les troubles de la mémoire, de poser un diagnostic, de proposer ou d'ajuster un traitement. Tous les centres experts et certaines consultations mémoire disposent d'un hôpital de jour.

Annexe 6 :
Améliorer la qualité de la prise en charge en EHPAD

Les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) accueillent de plus en plus de personnes souffrant de maladie d'Alzheimer ou de maladies apparentées. La prise en charge de ces patients dont le diagnostic a été préalablement posé, nécessite au sein de ces structures un projet de soin et un projet de vie adaptés aux particularités de cette maladie.

Un certain nombre de principes doivent être contenus dans ces projets aussi bien pour une unité dite « spécifique » que pour toute structure désirent accueillir ces personnes :

- L'individualisation du projet de vie et d'accompagnement pour chaque résident ;
- Les animations culturelles, sociales adaptées ayant pour but de garder un lien social ;
- Les adaptations architecturales (repères, liberté de déplacement au sein d'un espace aménagé...);
- Les principes de cohabitation avec des personnes ne souffrant pas de ces maladies ;
- Les principes de coopération avec les familles qui le souhaitent dans la vie de la résidence ;
- La formation et le soutien du personnel ;
- L'existence d'activités de soutien (musicothérapie, cuisine, gymnastique, relaxation, art-thérapie...);
- Les modalités de prise en charge lors de déambulation ou d'épisodes d'agressivité ;
- Les modalités de prise en charge thérapeutique.

En fonction du projet d'établissement, différentes possibilités peuvent exister, voire coexister dans l'institution :

- une unité de vie spécifique qui accueille également, pendant la journée, certains résidents présentant une détérioration intellectuelle vivant dans la partie « classique » de l'établissement,
- une unité de vie spécifique et un espace d'accueil à la journée pour d'autres résidents présentant une détérioration intellectuelle vivant dans la partie classique de l'établissement,
- une unité de vie spécifique pour les résidents intégrant quelques places d'accueil de jour pour les personnes désorientées vivant à domicile,
- un espace d'accueil à la journée pour les résidents désorientés et un accueil de jour dans un autre espace pour les personnes vivant à domicile...

Guide « accompagnement des personnes atteintes de détérioration intellectuelle en EHPAD »

La loi n°2002-2 du 2 janvier 2002 rénovant l'action sociale et médico-sociale rappelle l'obligation d'élaborer des schémas départementaux d'organisation sociale et médico-sociale. Ceux-ci « apprécient la nature, le niveau et l'évolution des besoins sociaux et médico-sociaux de la population » ; ils « déterminent les perspectives et objectifs de développement de l'offre », notamment les besoins de création d'établissements et de services. Il existe déjà un certain nombre d'aides méthodologiques : guides réalisés en 1992 et 1999 sous le pilotage de la DAS, conception du bâti, recommandations de bonnes pratiques de soins conçues par la DGS et la DGAS...). Il a paru nécessaire de compléter ces travaux par la réalisation d'un guide pratique à l'attention des décideurs, promoteurs et gestionnaires d'établissements regroupant les recommandations de ce que doit être une structure d'accueil avec un projet d'accompagnement et de soins adapté. Ce guide propose des repères sur les modes et cadres de vie collective qui semblent les plus pertinents à cette population, en s'appuyant sur les réalisations variées. Il sera disponible sur le site du Ministère « <http://www.personnes-agees.gouv.fr> » au premier semestre 2005.

Annexe 7 : Les outils à disposition ou en cours de réalisation

7.1 les recommandations éthiques

La place de la réflexion éthique dans la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées est fondamentale. Les particularités cliniques de la maladie d'Alzheimer rendent, en effet, ces malades très vulnérables.

Aussi, afin de guider les professionnels et les familles dans leur pratique quotidienne, des référentiels seront élaborés à partir des conclusions de cinq rencontres régionales. Deux rencontres ont déjà eu lieu à Lille (autour du diagnostic) et à Rouen (maintien à domicile). Les trois suivantes sont prévues en 2005. Elles portent sur les moments clés de la maladie : l'annonce du diagnostic, la vie à domicile et les situations de la vie quotidienne avec notamment les renoncements nécessaires (comme celui par exemple de la conduite automobile), la signification du consentement aux soins pour les personnes à un stade évolué de la maladie, la fin de vie.

Les recommandations de bonnes pratiques élaborées à partir de ces rencontres seront remises aux Ministres fin 2005 et seront à disposition de tous les acteurs professionnels, institutionnels, associatifs pour promouvoir une approche éthique pour la prise en charge des patients et de leurs proches.

7.2 Outil spécifique d'éducation à la santé pour les professionnels et les malades

L'Institut national de prévention en santé (INPES) et la Direction générale de la Santé (DGS) ont travaillé à la réalisation d'un outil d'éducation pour la santé du patient souffrant de la maladie d'Alzheimer ou de pathologies apparentées, destiné en priorité aux médecins en charge des consultations de la mémoire dans les secteurs privé et public. Cet outil, réalisé par un groupe d'experts pluridisciplinaires et validé par l'Association des neurologues libéraux de langue française (ANLF), a pour objectif de faciliter la relation entre médecin et patient lors de l'annonce du diagnostic et/ou du début de l'évolution de la maladie. Il insiste sur la nécessité de recueillir les attentes, de faire préciser le ressenti vis-à-vis de la maladie et indique aux professionnels des pistes pratiques pour explorer les représentations de la maladie, la capacité à entendre le diagnostic et à replacer le point de vue des personnes malades au centre de la relation de soins. L'objectif constant est de mettre le patient au centre des soins.

L'outil se compose d'une mallette contenant :

- un guide destiné au médecin (aide à la relation au travers des fondements et des modalités de mise en pratique d'une démarche éducative adaptée à la maladie d'Alzheimer),
- une affiche (à apposer dans la salle d'attente des médecins),
- dix pochettes contenant chacune quatre livrets patients (aide à la consultation par le recueil du ressenti et des souhaits du malade).

Cette mallette sera envoyée aux consultations mémoire et aux professionnels médicaux concernés. Elle sera par ailleurs disponible gratuitement auprès de l'INPES (www.inpes.sante.fr)

7.3 Le mémento Alzheimer

Près de 60 % Erreur! Signet non défini. des malades vivent à domicile, grâce au dévouement de leurs proches et à la compétence des aides professionnelles. Les autres résident dans des institutions au degré de médicalisation variable. Souvent au cours de la maladie des hospitalisations sont nécessaires, pour le diagnostic de la maladie, pour le traitement de ses complications ou de maladies intercurrentes.

La prise en charge de ces patients requiert la coordination de professionnels aux compétences très diverses et souvent pluridisciplinaires.

L'objectif de ce mémento est de permettre à chacun de bien connaître la richesse du dispositif pour une meilleure efficacité de la prise en charge de ces personnes.

Il est disponible sur le site du ministère « portail des personnes âgées » à l'adresse suivante : <http://www.personnes-agees.gouv.fr/dossiers/alzheimer>

7.4 Outils destinés aux personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer pour les aider à gérer leur vie quotidienne à des stades précoces

Il existe des guides destinés aux aidants dont le plus utilisé est celui d'Europe Alzheimer diffusé par France Alzheimer qui contiennent des conseils, des renseignements et informations pratiques. Mais il n'existe pas en France d'outil ou de guide destiné aux patients ayant notamment des troubles légers pour les aider à gérer leur vie quotidienne.

En partenariat avec l'association France Alzheimer seront réalisés en 2005 des outils pratiques destinés à la personne souffrant de maladie d'Alzheimer, principalement à un stade précoce afin de l'aider à gérer sa vie quotidienne et améliorer sa qualité de vie.

7.5 une ligne nationale de téléphonie sociale « Info Alzheimer »

Le lancement d'une étude de faisabilité sera réalisé en 2005 pour la mise en place d'une ligne de téléphonie de caractère national en capacité d'informer, d'orienter les personnes concernées par la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées. En lien avec les associations et services concernés, cette ligne a pour objectif l'information du public, des patients des familles ou des professionnels de santé sur les différentes possibilités de service et d'aide à leur disposition.

7.6 Cédérom sur le plan de soin et d'aide dans la maladie d'Alzheimer

Cet outil a pour but d'aider les professionnels dans l'élaboration du plan de soin et d'aide pour la prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer aussi bien dans la phase diagnostic au stade précoce que dans le suivi des patients. Il permet une évaluation de l'adéquation du patient à son milieu. Ce support a été réalisé notamment en collaboration avec le Réseau sur la Maladie d'Alzheimer (REAL.FR) Ce Cédérom sera disponible auprès du ministère de la santé et des sociétés savantes.

7.7 Le guide des bonnes pratiques en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

Un groupe de travail piloté par la DGS et la DGAS a réalisé des recommandations de bonnes pratiques de soins en EHPAD, qui ont pour objectif d'aider les médecins coordonnateurs dans leurs pratiques quotidiennes. Elles ont été élaborées par des rédacteurs spécialistes des domaines concernés. Des représentants du collège des enseignants de médecine générale, du collège des enseignants de gériatrie, des formateurs d'organismes de formation médicale continue et de médecins coordonnateurs en exercice ont constitué le groupe de relecture. Ce guide, composé d'une trentaine de fiches, est mis en ligne sur le site du ministère « <http://www.personnes-agees.gouv.fr> » et téléchargeable ; une version brochée, éditée en nombre restreint d'exemplaires, a également été diffusée aux services déconcentrés, départements et fédérations d'établissements sanitaires et médico-sociaux. Plusieurs fiches concernent spécifiquement la maladie d'Alzheimer.

7.8 Formation de formateurs

Une formation de formateurs sur la prise en charge de personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer sera organisée en 2005 par l'INPES portant sur tous les domaines mais principalement sur la communication et la relation soignante dans la prise en charge des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer. Elle prendra notamment comme support l'outil Alzheimer réalisé par l'Inpes évoqué plus haut.

7.9 L'université médicale virtuelle francophone

Dans le but de rassembler en un lieu pouvant être consulté par les professionnels, toutes les connaissances médicales actuelles sur ces maladies, un chapitre spécifiquement dédié sera créé au sein de cette université médicale virtuelle (www.umvf.prd.fr). Ce chapitre sera réalisé en partenariat avec le collège des enseignants de gériatrie en 2005 et 2006.

7.10 Prise en charge des patients jeunes

L'association des neurologues libéraux de langues française a été chargée d'évaluer les difficultés rencontrées par les patients jeunes, les solutions actuelles de prise en charge et d'émettre des propositions. Son rapport doit être achevé fin 2005.

7.11 Observatoire de la recherche

En plus du soutien à des études cliniques, épidémiologique ou de santé publique et de la formation des cliniciens à la méthodologie de recherche clinique organisée une fois par an depuis 2 ans, un observatoire de la recherche dans le domaine de la maladie d'Alzheimer sera créé en 2005.

Cet observatoire sera chargé de mettre en place une veille scientifique sur ce sujet et de publier annuellement sur le site du ministère de la santé les principales publications issues de ces recherches et les thèmes de recherche en cours.

Annexe 8 :
Composition du comité de suivi national du plan Alzheimer 2004/2007

- Mme le Pr. Sylvie Legrain, représentant la société Française de gériatrie et gérontologie ;
- Mme le Pr. Florence Pasquier, représentant des neurologues hospitaliers et des centre mémoire de ressource et de recherche ;
- Le président de l'association France Alzheimer ou son représentant ;
- Le président de l'association nationale des directeurs de l'action sanitaire et sociale ou son représentant ;
- Le président de la fondation Mederic – Alzheimer ou son représentant ;
- Le président de l'association des neurologues libéraux de langues française ou son représentant ;
- Le président de la conférence des agences régionales d'hospitalisation ou son représentant ;
- Le président de la conférence des directeurs départementaux des affaires sanitaires et sociales et des directeurs régionaux des affaires sanitaires et sociales ou son représentant ;
- M. Denis Menessier, directeur d'une structure de maintien à domicile ;
- M. Pierre Henri Daure, directeur d'un établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes ;
- Mme le Pr. Marie-Eve Joël, Professeur d'économie à l'Université Paris-IX Dauphine ;
- M le Pr. Jean Claude Etienne, personnalité qualifiée ;
- M le Pr. Jean François Dartigues, personnalité qualifiée.

Sont présents, les représentants de la DGS, de la DHOS, de la DGAS, de la DSS.

La présidence et le secrétariat de ce comité sont assurés par le directeur général de la santé ou son représentant.

ANNEXE 10 :

CRITERES DIAGNOSTIQUES NINCDS-ADRDA DE LA MALADIE D'ALZHEIMER

(Mc Khann et al., 1984)

I. Critères de diagnostic clinique de MA probable

- démence établie à l'examen clinique
- déficit dans au moins 2 domaines des fonctions cognitives
- aggravation progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives
- pas d'altération de la conscience
- début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans
- absence de cause systémique ou d'autres affections cérébrales pouvant être rendues responsables des troubles

II. Elements en faveur du diagnostic de MA probable

- détérioration progressive des fonctions spécifiques : langage (aphasie), habiletés motrices (apraxie), perception (agnosie)
- perturbation des activités quotidiennes et du comportement
- notion familiale de troubles similaires
- normalité des examens paracliniques : LCR normal, EEG normal ou non spécifique, atrophie cérébrale au CT scan

III. Autres aspects cliniques compatibles avec le diagnostic de MA probable

- plateaux dans la progression de la maladie
- association de symptômes de dépression, insomnie, incontinence, hallucinations, accès d'agitation verbale ou comportementale, troubles sexuels, perte de poids
- autres symptômes neurologiques chez certains patients, en particulier en phase évoluée de la maladie (hypertonie, myoclonies, troubles de la marche)
- crises comitiales tardives
- CT scan normal

IV. Aspects rendant improbable le diagnostic de MA

- début soudain
- signes neurologiques focaux tels que : hémiplégie, déficit sensitif, altération du champ visuel, incoordination, survenant en début d'évolution
- crises comitiales et troubles de la marche survenant très tôt dans l'évolution de la maladie

V. Diagnostic clinique de MA possible

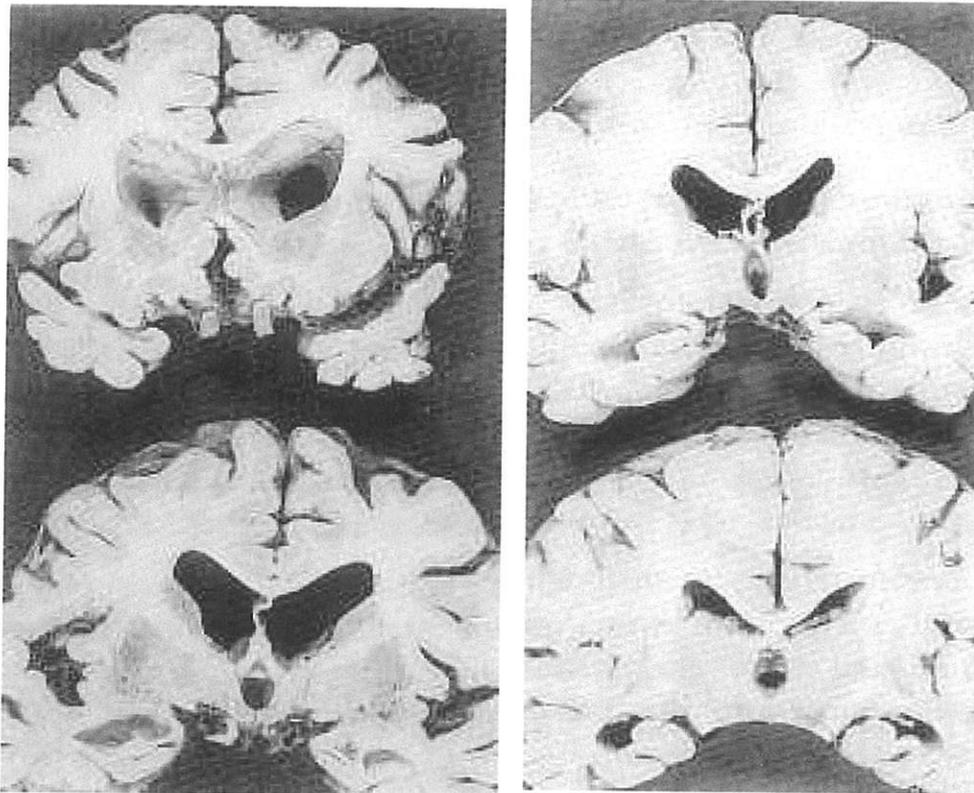
- sur la base d'un syndrome démentiel et en l'absence d'autres troubles neurologiques, psychiatriques ou systémiques suffisants pour causer la démence, lorsque le mode de début, la présentation et l'aspect évolutif sont atypiques
- en présence d'une autre affection systémique ou neurologique suffisante pour causer la démence, mais considérée comme n'étant pas la cause de la démence
- lorsqu'un déficit cognitif isolé et sévère s'aggrave progressivement en l'absence d'autre cause identifiable

VI. Critères diagnostiques de MA certaine

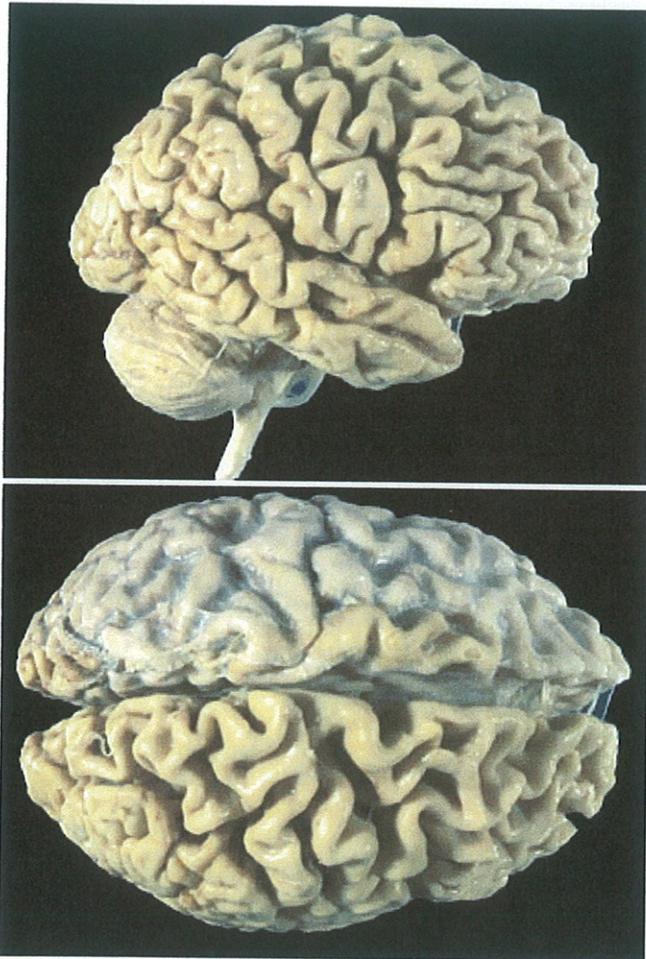
- les critères de MA probable et
- la preuve histopathologique obtenue par biopsie ou autopsie

ANNEXE 11 :

Dans la maladie d'Alzheimer, la perte neuronale ne s'élève pas à plus de 20% sur l'ensemble des régions corticales. Mais cette perte est concentrée dans les aires associatives (jusqu'à 50%) et dans les noyaux sous-corticaux (jusqu'à 60%). Pourtant, elle semble intervenir de manière tardive dans la détérioration intellectuelle. La corrélation entre perte synaptique et déclin cognitif est discutée.



- à gauche : atrophie cérébrale particulièrement nette dans un cas de démence de type Alzheimer. L'atrophie corticale est associée à une dilatation ventriculaire.
 - à droite : cerveau d'une personne du même âge, intellectuellement normale.
- (Pr J.J.Hauw, CHU Salpêtrière, Paris).



Atrophie cérébrale d'une maladie d'Alzheimer, intéressant les régions temporo-pariétales, avec ici, une extension en frontal.

TABLE DES MATIERES

I- <u>INTRODUCTION</u>	17
II- <u>OBSERVATION D'UN CAS CLINIQUE</u>	20
II.1- AUX URGENCES	21
II.2- EN NEUROLOGIE	24
III- <u>L' HYPERCALCEMIE</u>	26
III.1- L'HOMEOSTASIE DU CALCIUM	27
III.2- HYPERCALCEMIES	31
IV- <u>LA MALADIE D'ALZHEIMER</u>	40
IV.1- HISTORIQUE	41
IV.2- DEFINITIONS	46
IV.3- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	52
IV.4- FACTEURS DE RISQUE	60
IV.5- EPIDEMIOLOGIE	67
IV.6- DESCRIPTION CLINIQUE	77
IV.7- DIAGNOSTIC	87
IV.8- LES MEDICAMENTS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	92
IV.9- LA PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	98

V- <u>DISCUSSION</u>	102
VI- <u>CONCLUSION</u>	109
VII- <u>BIBLIOGRAPHIE</u>	111
VIII- <u>ANNEXES</u>	124

« Chaque homme porte la forme entière
de l'humaine condition. »

Montaigne

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 108

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé :

La maladie d'Alzheimer et les syndromes apparentés représentent 60 % des causes de démence des personnes de plus de 65 ans. En France, ce sont plus de 800 000 cas recensés chez les plus de 75 ans, avec une incidence estimée à 160 000 nouveaux cas annuels. Ces démences constituent la principale cause de dépendance et d'institutionnalisation des sujets âgés.

Or, un tiers des déments ne sont pas diagnostiqués à la phase précoce, et quatre malades sur cinq n'ont pas eu accès aux procédures diagnostiques après 80 ans.

La maladie n'est pourtant pas l'évolution inéluctable du vieillissement cérébral, mais une pathologie distincte dont le pic de fréquence est particulièrement tardif.

Son diagnostic est l'un des plus précis et structuré en gériatrie grâce à la validation de critères et d'outils diagnostiques internationaux.

Sa physiopathologie est en partie élucidée ; son étiologie paraît multifactorielle et les nombreux facteurs de risque mis en évidence offrent des pistes de prévention.

Sa prise en charge thérapeutique, psychologique et socio-environnementale s'est considérablement améliorée, notamment avec l'essor des molécules anticholinestérasiques depuis deux décennies. Mais ces molécules sont d'autant plus efficaces sur le retard du déclin cognitif et le maintien de l'autonomie qu'elles sont prescrites à un stade précoce.

Au travers de l'observation d'un cas clinique de démence masquée par un trouble métabolique, dont le diagnostic a failli échapper à la vigilance des praticiens, nous avons voulu illustrer une des raisons du sous-diagnostic observé à l'échelon de la société : l'interférence entre polypathologie et troubles cognitifs des sujets âgés, polypathologie qui relègue malheureusement au second plan la prise en compte des symptômes cognitifs.

Cependant, les freins au diagnostic des démences sont multiples, et proviennent autant de la peur des patients et de l'entourage face à un diagnostic redouté, que de l'attitude des professionnels et des dysfonctionnements du système sanitaire.

Les conséquences de ce sous-diagnostic peuvent être résumées ainsi : perte de chance pour les malades, risques d'accidents domestiques et risques iatrogènes, épuisement des aidants principaux, multiplication des hospitalisations inadaptées à leur prise en charge.

Le médecin généraliste a un rôle central dans la prise en charge de ses malades déments ; il conviendrait peut-être d'améliorer sa sensibilité face à ce problème de santé publique, sa connaissance des outils de dépistage, et ses possibilités de recours à des centres experts.

Un meilleur accès à l'information et une meilleure coordination interdisciplinaire peuvent sans doute inciter tous les praticiens à adopter une attitude volontariste face à ce fléau.

En effet, dans l'attente d'un traitement curatif de la maladie d'Alzheimer, nous disposons de tout un arsenal de prise en charge non médicamenteuse de nos patients déments.

Mots-clés :

Démence – maladie d'Alzheimer – diagnostic masqué – repérage précoce – hypercalcémie.

Thèse de médecine générale

UNIVERSITE DE LIMOGES – FACULTE DE MEDECINE
