

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2014

THESE 2014 / TOU3 / 2072

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le Mardi 16 septembre 2014

par

RIGAL Agathe

Présentation d'une étude observationnelle réalisée à l'UCC de Toulouse :

Utilisation de l'acide valproïque dans les troubles du comportement

résistants aux psychotropes

Directeur de thèse : Laborde Charlotte

JURY

Présidente : SALLERIN Brigitte

1er assesseur : LABORDE Charlotte

2ème assesseur : ARBUS Christophe

3ème assesseur : VOISIN Thierry

4ème assesseur : CESTAC Philippe

REMERCIEMENTS

A notre présidente du jury, Madame Brigitte Sallerin,

Pour l'honneur que vous nous faites de présider cette thèse. Vos compétences ont été précieuses tout au long de nos études. Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre sincère gratitude.

A notre directrice de thèse, Madame Charlotte Laborde

Pour nous avoir proposé ce sujet de thèse et avoir accepté de diriger ce travail. Pour le temps que vous avez su nous accorder, pour vos conseils dans l'élaboration de cette thèse, pour votre patience en cette année chargée. Veuillez trouver ici mes sincères remerciements et ma profonde considération.

Aux membres du jury :

A Monsieur le Pr Thierry Voisin,

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance. Merci de nous avoir impliquée à la vie de votre service durant les quelques mois de stage au début de cette thèse.

A Monsieur le Pr Christophe Arbus,

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère reconnaissance.

A Monsieur Philippe Cestac

Pour l'honneur que vous nous faites de siéger parmi les membres du jury. Merci de l'intérêt porté à ce travail.

A l'équipe de l'UCC de Toulouse,

Pour son accueil durant ces trois mois de stage.

A Bastien,

Cette année est chargée en émotions pour nous. Quelques mois après notre grand jour, une nouvelle page se tourne ici. L'occasion de regarder vers l'avenir, tous les deux. Merci d'être près de moi depuis plus de cinq ans maintenant, merci pour ton soutien, tes conseils, ta confiance et surtout ta patience. Cette thèse représente l'aboutissement de mes années d'études et ces quelques mots expriment toute la sincérité de mes sentiments.

A mes parents,

Pour m'avoir permis de faire ces études, pour votre soutien sans faille, vos encouragements depuis le début et pour les heures passées à lire et relire cette thèse.

Si j'en suis là aujourd'hui, c'est en grande partie grâce à vous. Que ce travail soit le témoignage de toute l'affection que je vous porte.

A Pierre,

Clin d'œil complice d'une sœur à son petit frère.

Cette année a été importante pour toi aussi et marquée par la réussite, que la route te soit belle !

A mes grands-parents,

Pour tout ce que vous m'apportez depuis toujours. Je vous témoigne ici mon infinie tendresse.

A Julie et Sophie, mes deux témoins,

Cette fameuse journée de mai chargée en émotions nous a encore rapprochées. Notre amitié était déjà forte, les évènements de ces derniers mois n'ont fait que la renforcer. Vous avez vécu presque en direct l'écriture de cette thèse, ses hauts et ses bas. Merci d'être là, merci d'être vous.

A Julie,

Notre amitié dure depuis l'enfance et les distances n'altèrent en rien le lien qui nous unit. Merci pour ces moments passés ensemble et pour tous les autres à venir.

Sophie,

La re-rencontre, quelques années après les cours de danse à Albi a fait naître une amitié à toutes épreuves. Merci pour ces moments plus que nécessaire de décompression totale !

A mes amis, pharmaciens ou non,

Merci pour les moments passés ensemble, sur les bancs de la fac, à la BU, en soirée ou partout ailleurs. Vous avez su rendre mes années d'études beaucoup plus agréables !

« Qu'il soit ou non désorienté, chaque humain garde sa valeur »

Naomi Feil

SOMMAIRE

1	INTRODUCTION	15
2	LES DIFFERENTS TYPES DE DEMENCES ET LEUR PRISE EN CHARGE.....	17
2.1	Généralités sur les démences	17
2.1.1	Définitions	17
2.1.2	Différents types de démences	17
2.1.3	Signes cliniques des démences	37
2.1.4	Facteurs de risque, facteurs protecteurs des démences	39
2.1.5	Evaluation des démences	44
2.2	Traitements	49
2.2.1	Traitements médicamenteux.....	49
2.2.2	Traitements non médicamenteux.....	62
2.3	Présentation générale des Unités Cognitivo-Comportementales.....	67
2.4	Présentation de l'Acide Valproïque.....	69
2.4.1	La molécule	69
2.4.2	Indications	69
2.4.3	Mécanisme d'action	70
2.4.4	Pharmacocinétique	72
2.4.5	Posologies et modes d'administration	73
2.4.6	Contre-indications	74
2.4.7	Effets indésirables	75
2.4.8	Mises en garde et précautions d'emploi	75
2.4.9	Interactions médicamenteuses	76
2.5	Hyperammoniémie	79
2.5.1	Signes cliniques d'hyperammoniémie	79

2.5.2	Méthodes de dosage de l'ammoniémie	79
2.5.3	Les différentes sources d'ammonium et leur transport	80
2.5.4	Physiopathologie de l'hyperammoniémie induite par le VPA.....	81
2.5.5	Stratégie thérapeutique de l'hyperammoniémie.....	88
3	UTILISATION DE L'ACIDE VALPROÏQUE DANS LES TROUBLES DU COMPORTEMENT RESISTANTS AUX PSYCHOTROPES.....	91
3.1	Contexte de l'étude.....	91
3.2	Matériel et méthodes	92
3.2.1	Lieu de l'étude.....	92
3.2.2	Recrutement	92
3.2.3	Traitements.....	93
3.2.4	Dosages et cotation de l'évolution	93
3.3	Résultats.....	94
3.3.1	Caractéristiques de la population	94
3.3.2	Classification et répartition des signes cliniques.....	97
3.3.3	Evaluation clinique du traitement par acide valproïque.....	99
3.3.4	Evolution biologique des taux d'ammoniémie au cours du traitement.....	103
3.3.5	Traitements de sortie	105
3.4	Conclusion et discussion de l'étude.....	108
4	CONCLUSION.....	110
5	ANNEXES.....	111

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH : *AntiDiuretic Hormone* - Hormone Anti-Diurétique

ADL : *Activities of Daily Living*

ADP : Adénosine Mono-Phosphate

AGGIR : Autonomie Gérontologie Groupes Iso Ressources

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

APA : Anti-Psychotique Atypique

ApoE : Apolipoprotéine E

APP : *Amyloid Precursor Protein* – Précurseur Protéique de l’Amyloïde

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

AV : Acide Valproïque

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

AVK : Anti Vitamine K

AX : Anxiolytique

A β : peptide β -amyloïde

CAA : *Cerebral Amyloid Angiopathy* – Angiopathie Amyloïde Cérébrale

Cl : Clairance

CoA : Coenzyme A

CPS : Carbamoy-Phosphate Synthetase

CPT : Carnitine-Palmityl Transferase

DCL : Démence à Corps de Lewy

DFT : Démence Fronto-Temporale

DNF : Dégénérescence Neuro-Fibrillaire

DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition* – Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4^{ème} édition

EDTA : acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique

EMA : *European Medicines Agency*

GABA : Acide γ -aminobutyrique

GABA-T : GABA-Transaminase

GIR : Groupe Iso Ressources

HAS : Haute Autorité de Santé

HPN : Hydrocéphalie à Pression Normale

HSV : Herpes Simplex Virus

HTA : Hyper Tension Artérielle

IADL : *Instrumental Activities of Daily Living*

IMAO-B : Inhibiteur de la Mono-Amine Oxydase B

ISRS : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

LCR : Liquide Céphalo-Rachidien

LEMP : Leuco-Encéphalite Multifocale Progressive

LP : Libération Prolongée

MAPT : *Microtubule-Associated Protein Tau* – Protéine Tau Associée aux Microtubules

MMSE : *Mini Mental State Examination*

NA : Non Applicable

NAGA : acide N-Acétyl Glutamique

NFS : Numération Formule Sanguine

NL : Neuroleptique

NMDA : N-Méthyl-D-Aspartate

NPI : *Neuro-Psychiatric Inventory* – Inventaire Neuro-Psychiatrique

NR : Non Renseigné

PAQUID : Etude ‘QUID des Personnes Âgées’

PHF : *Paired-Helical Filaments* – Paire de Filaments Hélicoïdaux

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit

SIDA : Syndrome de l’Immunodéficience Acquise

SNC : Système Nerveux Central

SSR : Soins de Suite et Réadaptation

Tau : *tubulin-associated unit*

TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales

TPHA : *Treponema Pallidum Haemoagglutination Assay*

UCC : Unité Cognitivo-Comportementale

VDRL : *Veneral Disease Research Laboratory*

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

VPA : *Valproic Acid* – Acide Valproïque

LISTE DES FIGURES

Figures présentes dans la partie bibliographique

Figure 1 : Formation de la plaque β -amyloïde	20
Figure 2 : Formation du peptide β -amyloïde à 42 acides aminés.....	21
Figure 3 : La plaque sénile	21
Figure 4 : Emplacements de la protéine Tau dans un neurone sain et dans un neurone atteint de maladie d'Alzheimer	24
Figure 5 : Séquence d'apparition de la DNF	25
Figure 6 : Evolution de la déperdition neuronale au cours de la maladie d'Alzheimer.....	26
Figure 7 : Evolution de l'angiopathie amyloïde cérébrale	27
Figure 8 : Corps de Lewy	29
Figure 9 : Acide Valproïque.....	69
Figure 10 : Sites d'action possibles du valproate sur les canaux sodium voltage-dépendants	71
Figure 11 : Sites d'action possible du valproate sur le GABA	72
Figure 12 : La 'navette de la carnitine'.....	83
Figure 13 : Effets de la β -oxydation et de l'augmentation de l' ω -oxydation des acides gras et du VPA sur le cycle de l'urée.....	84
Figure 14 : La L-carnitine	85
Figure 15 : Effets délétères de l'acide valproïque	88

Figures présentes dans l'étude

Figure 1-a : Association des différents psychotropes (en nombre de patients).....	96
Figure 1-b : Association des différents psychotropes (en %).....	96
Figure 2 : Indications de l'acide valproïque, troubles du comportement présentés par les patients.....	97
Figure 3 : Nombre de symptômes présentés par les patients.....	98
Figure 4 : Association de symptômes présentés par les patients.....	98
Figure 5 : Répartition (en nombre de patients) de la réponse à l'acide valproïque.....	99
Figure 6-a : Amélioration des signes cliniques après traitement par acide valproïque.....	100
Figure 6-b : Evolution des patients au cours de l'hospitalisation.....	100
Figure 7 : Evolution des patients sortant avec l'acide valproïque.....	101
Figure 8 : Répartition des patients en fonction du début de la réponse clinique au VPA.....	102
Figure 9 : Présence des signes cliniques d'hyperammoniémie.....	103
Figure 10-a : Evolution des taux d'ammoniémie après introduction de l'acide valproïque...104	
Figure 10-b : Evolution de l'ammoniémie avec l'acide valproïque.....	104
Figure 11 : Evolution favorable ou défavorable et taux d'ammoniémie.....	105
Figure 12 : Co-prescriptions de l'acide valproïque à la sortie de l'UCC.....	106
Figure 13 : Posologies moyennes de l'acide valproïque à la sortie de l'UCC.....	106
Figure 14 : Traitements de sortie des patients non traités par acide valproïque.....	107

LISTE DES TABLEAUX

Tableau présent dans la partie bibliographique

Tableau 1 : Prévalence des démences selon le sexe et l'âge, d'après l'étude coopérative européenne.....	40
---	----

Tableau présent dans l'étude

Tableau 1 : Caractéristiques de la population étudiée.....	95
--	----

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Le DSM-IV	111
Annexe 2 : Le MMSE.....	112
Annexe 3 : Le test de l'horloge	114
Annexe 4 : Le NPI.....	115
Annexe 5 : L'échelle ADL	116
Annexe 6 : L'échelle IADL.....	117
Annexe 7 : Les différents familles de neuroleptiques	118
Annexe 8 : Le cycle de l'urée.....	119
Annexe 9 : Résumé du métabolisme de l'azote.....	120
Annexe 10 : La β -oxydation	121

1 INTRODUCTION

Dès l'antiquité, Hippocrate et Galien s'intéressent aux troubles psychologiques des personnes âgées. Galien introduit le terme « *dementia* », qu'il distingue du *delirium*, caractérisé par une évolution aiguë. Le terme de démence apparaît dans le vocabulaire médical français à la fin du XVIIIe siècle, dérivant du latin « *demens* » : 'de' (hors) et 'mens' (esprit). Il a longtemps été synonyme de folie dans le langage courant. Ce n'est qu'au début du XIXe siècle, à partir des définitions de Pinel et d'Esquirol, qu'il va prendre son sens médical actuel : « diminution le plus souvent irréversible des facultés psychiques, liée à une altération organique des cellules cérébrales ». Depuis près de deux siècles, le concept de démence a évolué, de même que la pensée médicale, avec une approche qui a successivement été clinique, anatomique, puis histopathologique.

Les démences touchent près d'un millions de personnes en France et deviennent un problème de santé publique. En effet, plus de 6% des personnes âgées de plus de 65 ans sont atteintes de démences, et la prévalence augmente avec l'âge pour atteindre près de 20% des personnes de plus de 80 ans [1].

Outre la dépendance qui s'installe progressivement, ces patients vont notamment développer des signes d'agressivité, d'opposition, d'agitation ou d'impulsivité. Face à ces troubles du comportement, les médecins se retrouvent confrontés à un manque de thérapeutiques adaptées. Les neuroleptiques sont souvent prescrits mais leur efficacité est seulement symptomatique, et les nombreux effets indésirables qu'ils entraînent, notamment les troubles cardio-vasculaires, ne permettent pas de les utiliser au long cours chez la personne âgée.

Dans certains services spécialisés de psychogériatrie comme les Unités Cognitivo-Comportementales (UCC), pour pallier à ce manque de thérapeutiques, les médecins prescrivent parfois, hors AMM, de l'acide valproïque. Il s'agit d'une molécule à visée antiépileptique possédant aussi une action normothymique. Un des principaux effets indésirables de l'acide valproïque est l'apparition d'une hyperammoniémie qui, lorsqu'elle est symptomatique, peut entraîner une sédation ainsi que des modifications du comportement et de la personnalité.

Le travail de cette thèse a consisté à comprendre et évaluer l'impact que peut avoir l'utilisation de l'acide valproïque dans le traitement des troubles du comportement dans la démence chez les personnes âgées.

Nous tacherons d'apporter des éléments de réponses en nous basant sur une étude observationnelle réalisée au sein de l'UCC de Toulouse dans laquelle les médecins, face aux troubles du comportement des patients âgés déments et dans certains cas d'impasse thérapeutique, ont recours à l'acide valproïque pour le traitement de ces troubles du comportement.

Cette thèse sera présentée en deux grandes parties.

Dans la première partie, nous ferons un rappel sur les démences et leurs traitements (médicamenteux et non médicamenteux). Nous nous intéresserons ensuite à la présentation de l'UCC, puis détaillerons la molécule d'acide valproïque. La fin de cette première partie sera consacrée à l'hyperammonniémie, ses signes cliniques, sources, méthodes de dosage et traitements.

La deuxième partie de ce travail sera consacrée à l'étude observationnelle réalisée à l'UCC de Toulouse concernant l'utilisation de l'acide valproïque dans les troubles du comportement de la personne âgée démente, résistants aux psychotropes.

2 LES DIFFERENTS TYPES DE DEMENCES ET LEUR PRISE EN CHARGE

2.1 Généralités sur les démences

2.1.1 Définitions

Les démences sont un syndrome chronique ou évolutif dans lequel nous observons une altération progressive des fonctions cognitives plus importante que celle attendue avec le vieillissement normal. Elles résultent le plus souvent de lésions étendues du cortex des deux hémisphères cérébraux [2][3].

Elles affectent les capacités de mémorisation, de raisonnement, d'apprentissage, d'orientation, de compréhension, de calcul, le langage et le jugement [4].

Les troubles de la fonction cognitive sont parfois précédés par une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation. Ces signes sont également souvent retrouvés au cours de la maladie [5][6].

2.1.2 Différents types de démences

Il existe plusieurs types de démences. Les démences dégénératives, les démences non dégénératives et les démences mixtes.

Parmi les démences dégénératives, nous détaillerons la maladie d'Alzheimer, la démence à corps de Lewy et la démence fronto-temporale. Ces démences à l'origine de troubles du comportement font l'objet de l'étude observationnelle qui sera développée en deuxième partie de ce travail.

Les démences non dégénératives regroupent les démences vasculaires, les démences traumatiques ou apparentées et les démences infectieuses. Elles seront exposées succinctement dans ce chapitre.

2.1.2.1 Démences dégénératives

Ces démences sont dues à la dégénérescence des cellules cérébrales et entraînent la dégradation progressive des fonctions cognitives. Cette dégénérescence est le plus souvent due à une mauvaise conformation des protéines du système nerveux central (SNC). Par exemple, la mauvaise conformation du peptide β -amyloïde dans la maladie d'Alzheimer, ou la présence d' α -synucléines dans la maladie à corps de Lewy va entraîner un mauvais adressage protéique et faire apparaître les signes cliniques plus ou moins spécifiques des pathologies que nous détaillons ci-dessous [7].

2.1.2.1.1 Maladie d'Alzheimer

La maladie d'Alzheimer se caractérise par une perte progressive de la mémoire à court terme, la réduction de la durée de l'attention et une désorientation temporo-spatiale, puis par une diminution globale des fonctions cognitives et des autres fonctions du cerveau. Les cas sont généralement sporadiques, mais certaines formes peuvent être familiales.

La maladie d'Alzheimer représente 50 à 60% des cas de démence sénile, les malades finissant par avoir besoin d'une surveillance et de soins de tous les instants [6][8].

Près de 20% des personnes âgées de plus de 85 ans souffrent d'une maladie d'Alzheimer, ce qui fait de cette pathologie une maladie chronique et un réel problème de santé publique [4].

Cytopathologiquement, la maladie d'Alzheimer se caractérise par la présence de quatre types de lésions : la formation de peptides β -amyloïdes et de plaques séniles, une dégénérescence neurofibrillaire, une déperdition neuronale, et une angiopathie amyloïde cérébrale [4][6]. La formation de ces différentes lésions sera détaillée ci-dessous.

- *Peptides β -amyloïdes et plaques séniles*

Le peptide bêta-amyloïde est une protéine présente chez tous les individus. Elle est physiologiquement localisée dans le cerveau et est retrouvée dans la circulation sanguine. Elle permet notamment d'influencer la transmission cholinergique : au niveau pré-synaptique, elle inhibe la recapture de la choline, elle réduit l'activité de la choline-transférase (enzyme nécessaire à la formation de la choline à partir de la choline et de l'acétyl) et enfin, elle peut moduler l'activité des récepteurs muscariniques et ainsi diminuer la transmission cholinergique. La diminution de cette transmission va notamment influencer la mémoire [5].

Deux isoformes du peptide β -amyloïde sont retrouvés dans la maladie d'Alzheimer, le peptide β -amyloïde à 40 acide aminés ($A\beta_{40}$) et le peptide β -amyloïde à 42 acide aminés ($A\beta_{42}$). Chez un individu sain, la proportion des deux peptides au niveau du liquide céphalo-rachidien (LCR) est de 90% d' $A\beta_{40}$ et 10% d' $A\beta_{42}$. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, ce ratio devient 50% d' $A\beta_{40}$ et 50% d' $A\beta_{42}$. Une proportion trop importante d' $A\beta_{42}$ par rapport à l' $A\beta_{40}$ semble donc être à l'origine de la neurotoxicité [9].

Les plaques séniles sont des amas fibreux de trente à cent micromètres de diamètre et s'accumulent à l'extérieur du neurone. Le centre de la plaque est constitué par un dépôt de peptide β -amyloïde ($A\beta$) [4][10].

A l'origine des phénomènes physiopathologiques, nous retrouvons une surproduction totale de peptide β -amyloïde à partir du précurseur protéique de l'amyloïde (APP - *amyloid precursor protein*) ainsi qu'une diminution de la dégradation de ce peptide.

L'APP est une protéine transmembranaire physiologiquement présente à la surface des cellules nerveuses (sa partie N-terminale est située dans la partie extracellulaire et la partie C-terminale est retrouvée dans le cytoplasme) [Figure 1-a] [5].

L'APP va pouvoir être clivée en peptides de plus petite taille, après l'action d'enzymes [Figure 1-b]. L'action d'une β -sécrétase puis d'une γ -sécrétase va permettre la libération du peptide β -amyloïde à 40 ou 42 acides aminés (il s'agit de la voie amyloïdogénique) [Figures 1-b et 2]. L'action d' α -sécrétases va libérer le peptide sAPP-alpha, qui aurait des propriétés neuroprotectrices et serait utile dans la plasticité neuronale (il s'agit de la voie non-amyloïdogénique) [Figure 2]. Un dysfonctionnement dans la cascade amyloïde entrainerait une production plus importante du peptide à 42 acides aminés ($A\beta_{42}$). L' $A\beta_{42}$ s'agglutine facilement en plaques amyloïdes et est neurotoxique [Figures 1-c et 2]. Les monomères $A\beta_{40}$ sont quant à eux détruits en suivant la cascade de dégradation protéique [4][10].

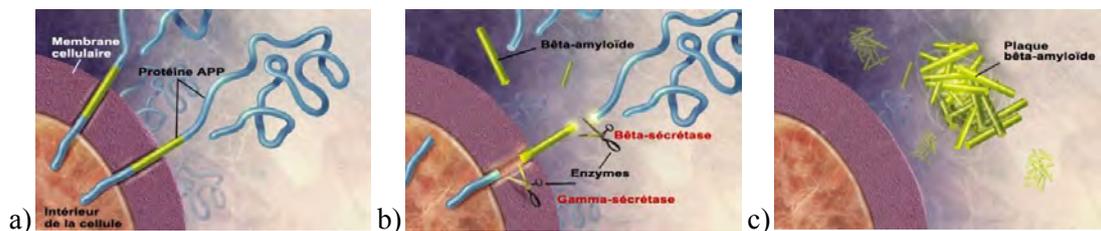


Figure 1 - Formation de la plaque β -amyloïde [11]

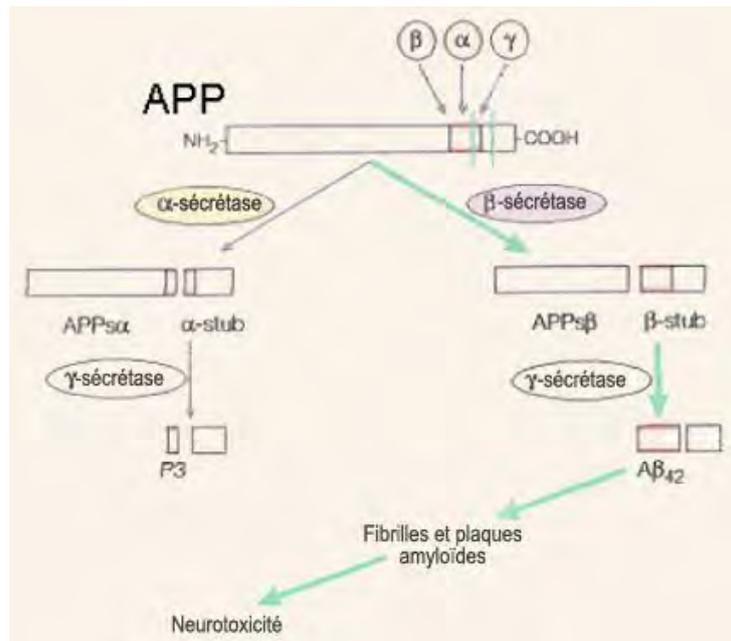


Figure 2 - Formation du peptide β-amyloïde à 42 acides aminés [11]

A la périphérie des plaques séniles, les axones des neurones s'enroulent autour du cœur amyloïde. La plaque sénile formée constitue alors une lésion extraneuronale présente dans le parenchyme intercellulaire [Figure 3].

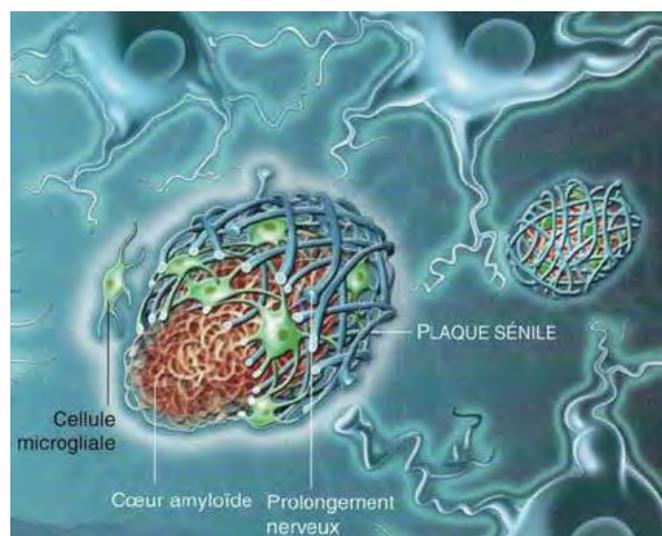


Figure 3 - La plaque sénile [11]

L'apolipoprotéine E (ApoE) est une protéine ubiquitaire, transporteur de cholestérol. Il existe trois allèles de l'ApoE : e2, e3 et e4, présents sur le chromosome 19, et codant respectivement pour les isoformes E2, E3 et E4. L'ApoE3 est la forme la plus fréquente dans la population et l'ApoE4 serait un facteur toxique.

En plus de son rôle de transporteur du cholestérol, l'ApoE jouerait un rôle dans la toxicité et la stabilisation du cytosquelette neuronal.

Certaines études ont montré la présence d'ApoE dans les dépôts amyloïdes extracellulaires, mais aussi dans les dépôts vasculaires et dans certains neurones contenant des PHF (*paired-helical filaments* – paires de filaments hélicoïdaux) [12].

La présence de l'allèle e4 de l'ApoE est considérée comme étant un facteur de risque de développer la maladie d'Alzheimer, alors que la présence de l'allèle e2 est un facteur de protection par rapport au développement de la maladie.

La présence de l'ApoE au sein des plaques séniles serait due à son association avec le peptide β -amyloïde, l'ApoE semblant agir comme un cofacteur de l'amyloïdogénèse. L'ApoE4 a la capacité de se lier avec le peptide β -amyloïde plus rapidement que les autres ApoE, et celle-ci favorise son agrégation. Cette association de peptide β -amyloïde et d'ApoE aboutit alors à la formation de fibrilles insolubles [13].

De récentes études suggèrent que les protéines ayant tendance à l'agrégation, peuvent se répandre aux cellules du cerveau. Ce phénomène était jusque là pensé comme réservé aux maladies à prions (maladie de Creutzfeld-Jacob ou encéphalopathie spongiforme bovine par exemple) [14]. La compréhension de ce mécanisme récemment découvert permet d'entrevoir nouveaux traitements, notamment en immunothérapie : l'immunisation des protéines ayant tendance à l'agrégation est en plein développement (des essais cliniques sont en cours). L'immunothérapie permettrait de diminuer les taux d'A β présents chez les malades d'Alzheimer. Bien que les problèmes de sécurité clinique et d'innocuité doivent encore être résolus, le ciblage immunologique des agrégats protéiques reste une approche prometteuse. Les anticorps utilisés sont capables d'augmenter la clairance des agrégats protéiques extracellulaires (peptides β -amyloïdes par exemple) et permet donc de prévenir leur transfert aux cellules avoisinantes, inhibant ainsi la propagation de la maladie [14].

- *Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)*

Alors que les peptides β -amyloïdes sont retrouvés dans le milieu extracellulaire, la dégénérescence neurofibrillaire est quant à elle, retrouvée à l'intérieur des neurones. Les filaments pathologiques la constituant sont des paires de filaments hélicoïdaux, les PHF (*paired helical filaments*), constitués de la protéine Tau (*tubulin-associated unit*) ayant subi une phosphorylation anormale et une hyperphosphorylation.

Physiologiquement, la protéine Tau est positionnée perpendiculairement aux microtubules et en assure la stabilité, permettant à ceux-ci de diriger le transport interne des organites de la cellule à travers celle-ci, et surtout le long de l'axone du neurone, pour arriver jusqu'à la synapse [Figure 4]. Les protéines Tau se détachent régulièrement des microtubules, et sont rapidement dégradées et remplacées.

Certaines modifications chimiques comme la phosphorylation anormale et l'hyperphosphorylation de la protéine Tau la rendent adhérente, et celles-ci vont s'enrouler les unes autour des autres, pour former les PHF, support de la dégénérescence neuro-fibrillaire (DNF) [Figure 4] [10].

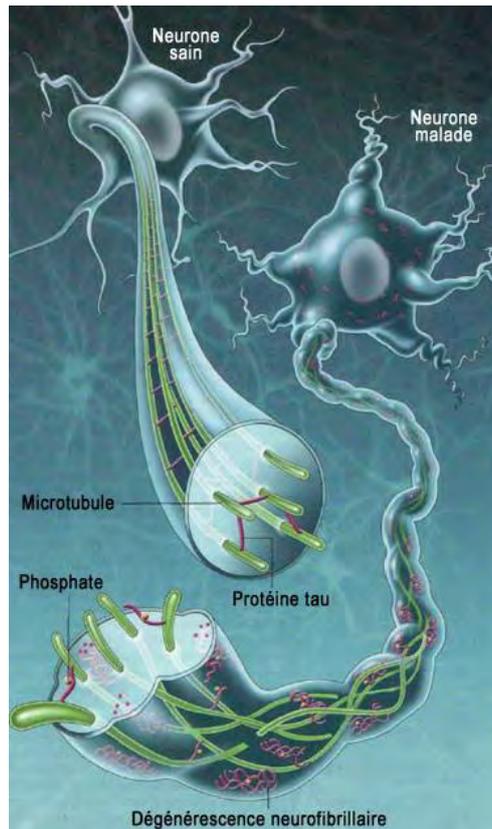


Figure 4 - Emplacements de la protéine Tau dans un neurone sain et dans un neurone atteint de maladie d'Alzheimer [11]

Physiopathologiquement, le processus de la DNF se fait par étapes. En premier lieu, seule la protéine Tau anormalement phosphorylée est détectable, les filaments intraneuronaux (PHF) sont encore absents. Ils apparaissent dans un second temps et remplissent peu à peu le cytoplasme des neurones, empêchant progressivement les fonctions cellulaires. Enfin, l'accumulation des PHF est telle que la membrane neuronale se rompt. Ces filaments insolubles vont subsister un certain temps sous forme de neurones fantômes et ils peuvent être retrouvés en débris dans les plaques séniles, à l'extérieur du neurone. Dans la physiopathologie, ces phénomènes intracellulaires s'ajoutent donc aux phénomènes extracellulaires.

L'évolution de la DNF semble se faire selon une séquence assez bien déterminée. Dix stades ont pu être décrits dans la littérature [15].

La DNF débute au niveau de l'hippocampe (les symptômes sont alors encore discrets) et s'étend petit à petit aux régions temporales (stades 1 à 3). Elle touche ensuite les régions associatives temporale, pariétale et frontale (stades 4 à 6). Les troubles mnésiques paraissent plus francs et poussent souvent le patient et sa famille à consulter. Dans les cas les plus sévères, la DNF peut être retrouvée au niveau des régions motrice et visuelle (stades 7 à 10). La triade clinique aphasie-apraxie-agnosie est présente et est généralement associée à des signes neurologiques [15] [Figure 5].

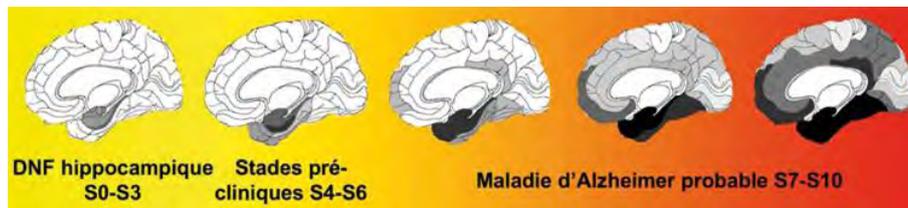


Figure 5 - Séquence d'apparition de la DNF [15]

Les études de ces dernières années suggèrent que les protéines associées à des maladies neuro-dégénératives et notamment la protéine Tau peuvent se propager de cellule en cellule, telles des prions. Cela signifie qu'une fois agrégées, les protéines peuvent se déplacer vers une cellule connectée et induire l'agrégation de protéines au sein de cette nouvelle cellule. Ce phénomène était jusque là considéré comme réservé aux maladies à prion telles que la maladie de Creutzfeld-Jacob ou l'encéphalopathie spongiforme bovine [16]. Ce nouveau modèle permet d'entrevoir de nouvelles approches thérapeutiques des maladies neuro-dégénératives, notamment des thérapies immunologiques basées sur des anticorps capables de cibler la protéine Tau et le peptide β -amyloïde et de les éliminer, mais aussi sur le blocage de la capture neuronale des protéines agrégées [14][16].

- *Déperdition neuronale*

La déperdition neuronale est la conséquence des plaques amyloïdes, mais surtout de la DNF au cours de laquelle les neurones se rompent petit à petit et entraînent une atrophie du cortex cérébral.

Au stade léger de la maladie d'Alzheimer, la déperdition neuronale est seulement retrouvée au niveau du lobe temporal interne. Au fur et à mesure de l'évolution vers le stade modéré, l'atrophie s'étend au cortex temporal et au cortex préfrontal. Au stade avancé, l'ensemble du cortex est touché. Seuls le cortex visuel (dans le lobe occipital) et l'aire motrice primaire peuvent parfois être épargnés [11] [Figure 6].

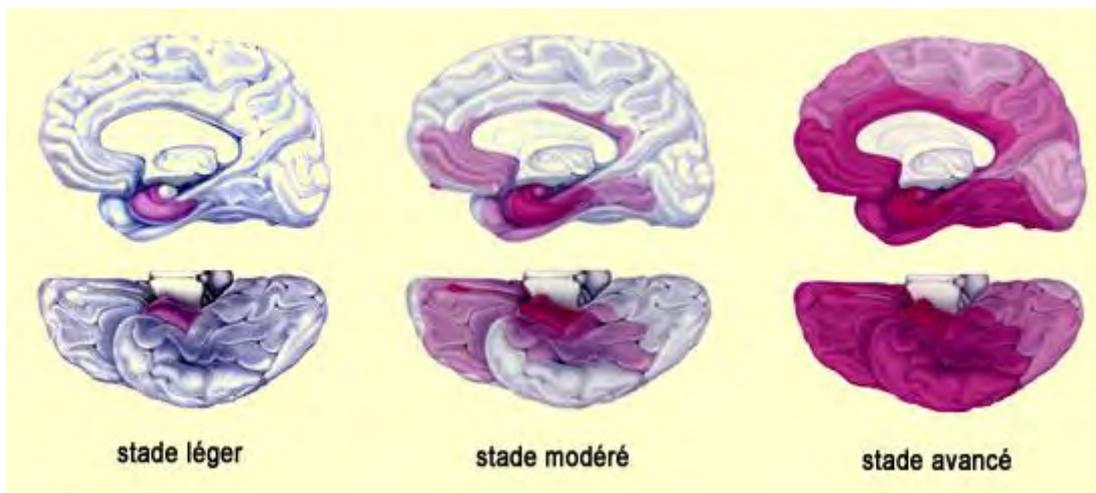


Figure 6 - Evolution de la déperdition neuronale au cours de la maladie d'Alzheimer [11] – Les parties colorées en rose représentent les zones du cerveau atteintes par la déperdition neuronale.

- *Angiopathie amyloïde cérébrale (CAA)*

Elle est liée au dépôt de peptide β -amyloïdes dans la paroi des vaisseaux du cortex et des méninges. Ces dépôts autour des cellules musculaires lisses entraînent la destruction de la couche musculaire des vaisseaux et vont provoquer une fragilité vasculaire, la formation de micro-anévrysmes ainsi qu'une réduction voire une occlusion de la lumière artérielle [4][5] [Figure 7].



Figure 7 – Evolution de l'angiopathie amyloïde cérébrale [17] – Les dépôts de peptide β -amyloïdes sont figurés en rouge sur le schéma

En conclusion, la progression de la maladie d'Alzheimer suivrait le déroulement suivant : agrégation des peptides β -amyloïdes à 42 acides aminés, formation de plaques séniles, formation d'enchevêtrements de protéine tau hyperphosphorylée et enfin, une perte de synapses et de neurones [10].

2.1.2.1.2 Démence à corps de Lewy

La démence à corps de Lewy (DCL) est la deuxième cause de démence dégénérative après la maladie d'Alzheimer. Elle représente 15 à 20% des démences et peut être 'pure' (DCL seule) ou associée aux lésions de la maladie d'Alzheimer [18][19].

- *Corps de Lewy*

Les corps de Lewy sont des inclusions neuronales sphériques, riches en protéines physiologiquement présentes dans les cellules : les filaments neuronaux dits 'intermédiaires', l'alpha-synucléine anormalement agrégée en filaments insolubles, et l'ubiquitine [4][20] [Figure 8].

Les filaments intermédiaires sont les éléments physiologiques les plus stables du cytosquelette et en constituent la charpente. Ils participent au maintien de la forme cellulaire et à l'ancrage des organites. Ils sont en relation avec les desmosomes et hémi-desmosomes et participent à la cohésion cellulaire [21].

L'alpha-synucléine est une protéine physiologiquement abondante dans les structures présynaptiques intra- et extracellulaires du cerveau humain (de petites quantités sont aussi retrouvées au niveau des globules rouges, du cœur, des muscles et d'autres tissus). Bien que sa fonction précise soit encore mal connue, elle semble jouer un rôle dans la transmission synaptique des neurotransmetteurs et dans le maintien du *pool* synaptique des vésicules de neurotransmetteurs, notamment dans l'hippocampe. Après sécrétion dans le milieu extérieur ou après sa libération à la mort du neurone, l'alpha-synucléine a la capacité d'activer la microglie et les astrocytes environnants grâce à son action pro-inflammatoire. L'alpha-synucléine anormalement agrégée en filaments insolubles peut aussi être transférée d'un neurone à un autre et ainsi compromettre la viabilité de ce dernier [20][22].

L'ubiquitine est une petite protéine de 76 acides aminés, très stable, et présente dans toutes les cellules eucaryotes. Elle est toujours couplée à une autre protéine et sert de marqueur pour les

protéines à éliminer. Les protéines couplées à l'ubiquitine seront orientées vers le protéasome et détruites selon la cascade de dégradation des protéines [23].

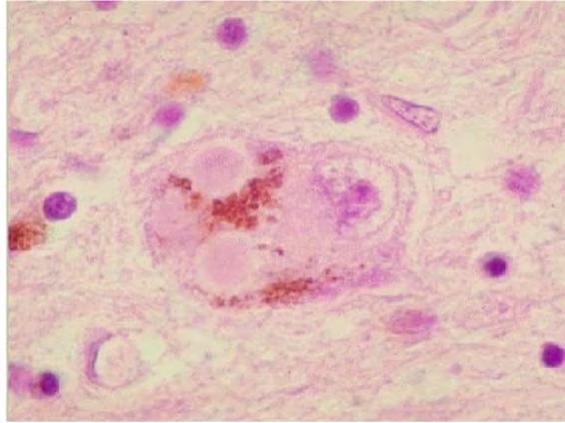


Figure 8 - Corps de Lewy [24] – Les corps de Lewy sont des inclusions cytoplasmiques des neurones de la substance noire mis en évidence par les colorations standard (éosine, hématoxyline, argent ou immunomarquage). Ils présentent un 'noyau' protéique central dense entouré d'un halo périphérique de filaments radiaires.

- *Signes cliniques de la DCL*

La maladie à corps de Lewy va être définie par différentes caractéristiques : une caractéristique principale, des caractéristiques majeures et des signes plus subjectifs que nous définissons ci-dessous.

La caractéristique principale de la démence à corps de Lewy est l'apparition progressive de la démence avec un déficit de l'attention et un syndrome dysexécutif d'emblée sévère [5][6]. Ce syndrome va se traduire par des difficultés d'organisation, d'adaptation au changement ou des troubles de coordination de l'action [19].

Les caractéristiques majeures sont la fluctuation des performances cognitives, les hallucinations visuelles et un syndrome parkinsonien.

Les troubles attentionnels fluctuants (fluctuation des performances cognitives, variations prononcées de l'attention et de la vigilance) sont plus importants que dans la maladie d'Alzheimer et seraient liés à une déplétion cholinergique importante. Les fluctuations cognitives sont définies par la survenue de brèves interruptions de la conscience et par une

réduction de la vigilance au cours desquelles la confusion est accrue. Les proches des malades signalent souvent des lacunes dans le flux de la conscience ou de la parole, des moments où le patient est ‘déconnecté de la réalité’. Ces périodes alternent avec des périodes de comportement adapté et les modifications se font d’un moment à l’autre au cours de la même journée (à la différence de la maladie d’Alzheimer, où les proches ont tendance à évoquer des bons et des mauvais jours).

Les hallucinations visuelles sont souvent complexes, récurrentes et détaillées. Elles surviennent généralement dans un contexte de vigilance altérée et toucheraient jusqu’à 70% des patients atteints de DCL après quelques années d’évolution.

Le syndrome parkinsonien est présent dans 75% des cas mais peut parfois être discret. Le tableau clinique est comparable à celui observé dans la maladie de Parkinson mais les tremblements semblent être moins fréquents. Ce syndrome parkinsonien est de type akinéto-rigide, parfois symétrique et beaucoup plus franc chez les malades jeunes. Les troubles de la marche sont généralement précoces et sévères, rapidement associés à une instabilité posturale [18][19].

Certaines caractéristiques sont plus subjectives mais leur présence permet de renforcer le diagnostic : des troubles du sommeil, une hypersensibilité aux effets extrapyramidaux des neuroleptiques, des délires systématisés ou des hallucinations (autres que visuelles). L’hypersensibilité aux neuroleptiques peut apparaître même avec de faibles doses de neuroleptiques atypiques, *à priori* connus pour induire moins de signes neurologiques. L’augmentation des doses de neuroleptiques constitue un facteur précipitant de l’apparition de la DCL et cette sensibilité se traduit, dans les formes sévères, par l’aggravation du syndrome parkinsonien, des chutes, une confusion, la majoration des troubles cognitifs et parfois même elle peut évoluer vers un tableau clinique évoquant le syndrome malin des neuroleptiques [18].

Enfin, d’autres signes peuvent être en faveur d’une DCL : chutes et syncopes répétées, perte de connaissance transitoire et inexplicée, troubles visuels et perceptifs, ainsi que d’autres troubles psychiatriques (agressivité, dépression, ...) Les troubles visuels et perceptifs sont présents et importants dès le début de la maladie, avec notamment une faible discrimination des contrastes et des couleurs, ce qui pourrait favoriser le développement des phénomènes hallucinatoires par la privation sensorielle partielle qu’ils entraînent [25].

2.1.2.1.3 Démence fronto-temporale

La démence fronto-temporale (DFT), bien que cliniquement, pathologiquement et génétiquement hétérogène, est caractérisée par des troubles du comportement qui restent au premier plan tout au long de la maladie ; les déficits cognitifs sont au second plan. Il s'agit d'une dégénérescence des lobes frontaux et des parties antérieures des lobes temporaux du cerveau [5][26].

Des inclusions peuvent être présentes au niveau fronto-temporal et sont constituées de protéines Tau. Il peut donc y avoir un chevauchement avec d'autres tauopathies, comme la maladie d'Alzheimer [6].

La démence fronto-temporale touche le plus souvent des patients jeunes, de moins de 65 ans et les formes familiales, de type autosomiques dominantes représentent un tiers à la moitié des cas (les antécédents familiaux sans transmission héréditaire sont fréquents et retrouvés dans près de 40% des cas) [26]. Les mutations portent sur le gène codant pour les MAPT (*microtubule-associated protein tau*) sur les chromosomes 9 ou 17, ou sur le gène codant pour l'ubiquitine sur le chromosome 9 (chargée de l'adressage des protéines vers le protéasome en vue de leur destruction). Les phénotypes cliniques varient en fonction du type de mutation présente et l'imagerie médicale permet de faire le lien entre la mutation et les symptômes présentés par le patient. La récente découverte de la transmission intercellulaire de la protéine Tau selon le même mode que les maladies à prions est ici aussi, une évolution permettant d'entrevoir de nouveaux traitements, notamment immunologiques ou en rapport avec le blocage de la transmission intercellulaire des agrégats protéiques [14][16].

Cliniquement, nous retrouvons dans la DFT des troubles du comportement, des troubles affectifs, des troubles du langage, ainsi que des signes physiques non spécifiques que nous détaillons ci-dessous.

La modification du caractère et l'altération des conduites sociales sont les principaux symptômes tout au long de l'évolution clinique de la maladie. La mémoire est relativement bien maintenue, de même que les fonctions instrumentales de perception, d'orientation spatiale et les praxies [4][27].

Parmi les troubles du comportement, nous retrouvons un début de maladie insidieux avec une progression lente, une négligence physique (manque de soins, manque d'hygiène) et la négligence des convenances sociales (écarts de conduite). Un comportement désinhibé précoce (sexualité non réfrénée, violence, jovialité inappropriée, déambulations, ...), une rigidité mentale, une impulsivité, une distractibilité, une hyperoralité, une polyphagie (augmentation des prises de nourriture, consommation excessive de tabac et boissons alcoolisées, exploration orale d'objets, ...) ainsi que des stéréotypies (reproduction continue et involontaire des mêmes mots ou gestes) sont également retrouvés [6][27].

Les troubles affectifs regroupent dépression, anxiété, idées fixes, idées suicidaires, idées fausses, indifférence émotive, manque d'empathie, manque de sympathie, apathie (insensibilité ou une indifférence aux événements, absence de désir et d'intérêt) et amimie (diminution et ralentissement de la mobilité du visage alors que le patient ne souffre d'aucune paralysie) [6].

Les troubles du langage sont définis par l'altération progressive du langage (discours réduit, non spontané, phrases courtes), des stéréotypies verbales (le patient répète involontairement et continuellement les mêmes syllabes), une écholalie (le patient a tendance à répéter les mots ou phrases de l'interlocuteur en guise de réponse), ainsi que du mutisme (le patient refuse ou n'a pas la possibilité psychologique de parler).

Enfin, les signes physiques non spécifiques regroupent akinésie, hypertonie, tremblements (syndrome extrapyramidal), incontinence et hypotension artérielle avec variations tensionnelles [27].

2.1.2.2 Démences non dégénératives

Ces démences ne sont pas dues à la dégénérescence des cellules cérébrales, mais à un agent ou à un groupe de facteurs pathogènes. Elles regroupent les démences vasculaires, les démences traumatiques ou apparentées, ainsi que les démences infectieuses.

Elles seront rapidement développées dans ce paragraphe. En effet, elles peuvent constituer un facteur de risque ou un facteur précipitant voire aggravant pour les démences dégénératives, mais ne sont pas l'objet de cette thèse.

2.1.2.2.1 Démences vasculaires

Le terme de démence vasculaire ou démence artériopathique est utilisé lorsque les lésions vasculaires sont principalement ou exclusivement en cause dans la démence.

De récentes études ont montré, grâce aux techniques de génétique moléculaire, que des mutations sur les gènes impliquant les petits vaisseaux peuvent prédisposer aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques ou hémorragiques qui entraînent l'apparition de la démence vasculaire [28].

La démence vasculaire apparaît souvent brutalement, et évolue par paliers. Les manifestations cliniques, neurologiques et psychiatriques varient fortement en fonction de la localisation des lésions [5].

Cliniquement, outre le début brutal et la détérioration par paliers, nous retrouvons des plaintes somatiques, une labilité émotionnelle, ainsi qu'une hypertension, un diabète ou des antécédents d'AVC [19].

Les lésions à l'origine de ce type de démence sont variables : infarctus cérébraux multiples, maladie des petites artères cérébrales ou hémorragies multiples.

Les infarctus cérébraux multiples entraînent de nombreuses lésions plus ou moins étendues et l'importance de ces lésions sur la démence dépend de leur localisation. Il s'agit de la cause la plus fréquente de démence vasculaire [6].

La maladie des petites artères cérébrales est responsable de lésions plus ou moins étendues de la substance blanche, généralement associées à des microhémorragies. Cette démence est sous-corticale avec une sémiologie frontale prédominante. L'hypertension artérielle (HTA) non contrôlée est le plus souvent en cause et constitue un facteur de risque secondaire capital. L'HTA doit donc, chez la plupart des patients, être régulée par un traitement antihypertenseur.

Enfin, les hémorragies multiples constituent une cause rare de démence vasculaire [19]. De la même manière, l'hypercholestérolémie est délétère et la cible du LDL-cholestérol chez ces personnes là doit être inférieure à 1g/L.

Chez les personnes âgées atteintes de démence dégénérative, l'imagerie médicale peut mettre en évidence des lésions vasculaires. Nous parlerons alors de démence mixte [29].

2.1.2.2.2 Démences traumatiques ou apparentées

Les situations au cours desquelles ces démences apparaissent sont bien identifiables. Nous citerons ici le traumatisme crânien, l'hydrocéphalie à pression normale et la démence des boxeurs.

Dans la démence traumatique secondaire à un traumatisme crânien, tous les intermédiaires peuvent exister entre une détérioration intellectuelle modérée et la vie végétative [30].

L'hydrocéphalie à pression normale (HPN) est due à l'accumulation de liquide céphalo-rachidien (LCR) à l'intérieur des ventricules du cerveau, résultant d'un déséquilibre entre la production et la résorption du LCR [30]. Elle se définit cliniquement, par une démence associée à des troubles de la marche, et à une impériosité ou une incontinence urinaire. Plusieurs origines sont possibles : HPN secondaire à une méningite, à une hémorragie

méningée, ou faisant suite à un traumatisme ou une opération du rachis et HPN idiopathique, dont la cause est indéterminée. Il est couramment admis que les HPN idiopathique seraient dues au vieillissement, les personnes âgées étant les principales touchées [31].

La démence des boxeurs (démence pugilistique) est due à des traumatismes répétés. Ces traumatismes répétés entraînent physiologiquement une neuro-inflammation et l'activation de la microglie [32]. Ces phénomènes participent à un déclin cognitif plus rapide et entraînent l'altération des fonctions intellectuelles, et notamment des fonctions mnésiques, de la concentration et de la personnalité. Cette démence est fréquemment associée à un syndrome extrapyramidal, une irritabilité et une euphorie [12].

Enfin, la démence peut être liée à un hématome sous-dural chronique, à des métastases ou à une tumeur cérébrale [31].

2.1.2.2.3 Démences infectieuses

De nombreuses maladies infectieuses peuvent être à l'origine de ce type de démence et touchent des sujets plus ou moins jeunes. Nous citerons ici quelques-unes de ces pathologies.

La syphilis, au stade tertiaire (jusqu'à 30 ans après l'infection), est une cause exceptionnelle mais curable de démence. Celle-ci est rapidement progressive et marquée par des idées délirantes mégalomaniaques et un syndrome frontal. Les sérologies VDRL-TPHA (*Veneral Disease Research Laboratory - Treponema Pallidum Haemoagglutination Assay*) sont positives dans le sang et le LCR. Elle est curable par corticoïdes et par pénicilline G (Extencilline) à fortes doses.

Les patients immunodéprimés (atteints de leucémies, infectés par le VIH au stade SIDA), sous traitement immunosuppresseurs ou atteints par exemple de leucoencéphalites multifocales progressives (LEMP) peuvent présenter des signes de démence, associée à des signes déficitaires focaux (aphasie, cécité corticale, ...) [33].

La maladie de Creutzfeld-Jacob, maladie à prions, est très rare et se caractérise par une atrophie cérébrale et une dégénérescence spongiforme. La démence est d'évolution subaiguë et associée à l'apparition de signes neurologiques tels que myoclonie et syndrome extrapyramidal.

Chez des sujets plus jeunes, les démences sont généralement dues à une infections par le VIH (encéphalite au VIH), par le virus de l'herpès (HSV1 et plus rarement HSV2), à la maladie de Lyme ou à une infection par la tuberculose (méningo-encéphalite tuberculeuse) [34].

2.1.2.2.4 Démence toxique ou métabolique

Une intoxication chronique à certaines classes de médicaments comme les anxiolytiques (benzodiazépines, ...), les antidépresseurs (tricycliques notamment) ou des médicaments anticholinergiques peut être à l'origine de démences et doit être recherchée chez les sujets âgés.

L'intoxication éthylique chronique peut entraîner une démence alcoolique chronique. De nombreux facteurs sont impliqués : effet toxique direct, carences vitaminiques (en vitamine B1 notamment), traumatismes répétés, accidents vasculaires cérébraux, vieillissement accéléré. Le principal signe clinique est le syndrome de Korsakoff, caractérisé par une amnésie et une désorientation temporo-spatiale due à une carence en thiamine (vitamine B1). L'imagerie médicale permet de démontrer des atrophies notamment au niveau des lobes frontaux, temporaux et de l'hippocampe [35]. Cliniquement, la démence est donc frontale et associée à une encéphalopathie (l'encéphalopathie de Gayet-Wernicke) caractérisée par un syndrome confusionnel, des signes oculomoteurs (paralysie oculomotrice, nystagmus) et une hypertonie oppositionnelle [36].

2.1.3 Signes cliniques des démences

Comme nous venons de le décrire, les signes cliniques peuvent être variables en fonction de la physiopathologie de la démence mais dépendent également de la personnalité d'origine du patient.

Quatre des signes cliniques les plus fréquemment rencontrés par les équipes soignantes sont l'agitation, l'agressivité, l'impulsivité et l'opposition.

L'agitation est définie par une augmentation de l'activité motrice devenant désordonnée, associée à une excitation mentale. L'agressivité est la tendance à attaquer, à combattre, dans le sens de l'hostilité et de la destruction. L'impulsivité est caractérisée par une tendance à agir de manière subite et irréfléchie. Enfin, l'opposition se caractérise par un refus volontaire ou semi-involontaire de répondre à une sollicitation extérieure [37].

Le diagnostic de démence se fait sur une association de critères, définis par le DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition* – Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, 4^{ème} édition) [38] [Annexe 1].

Les signes cliniques des démences peuvent être gradés en trois stades : un stade initial, un stade intermédiaire et un stade démentiel, que nous définissons ci-dessous.

2.1.3.1 Stade initial, trouble cognitif léger

Cet état est caractérisé par un déficit cognitif léger, en l'absence de démence proprement dite. Le diagnostic devra déterminer si les signes cliniques observés sont dus à un trouble cognitif bénin lié à l'âge ou s'il s'agit d'un stade pré-démentiel [4][5].

Cet état précoce passe souvent inaperçu. Le patient a tendance à oublier, perd la conscience du temps et se perd dans des endroits familiers [2].

2.1.3.2 *Stade intermédiaire*

Les signes deviennent de plus en plus visibles. Le malade oublie des événements récents et le nom des gens. Il se perd dans sa propre maison, a de plus en plus de mal à communiquer et va avoir besoin d'aide pour les soins d'hygiène personnelle. Enfin, les troubles du comportement vont apparaître [2][5][38].

2.1.3.3 *Dernier stade, stade démentiel*

La dépendance devient quasi totale. Les troubles de la mémoire sont importants et les signes cliniques physiques sont majorés. Le malade perd conscience du temps et du lieu, a de plus en plus de mal pour reconnaître ses proches, a besoin d'une aide quasi-totale pour les soins d'hygiène personnelle, a des difficultés pour marcher et présente des changements de comportement pouvant aller jusqu'à l'agression [2][6].

La reconnaissance de ces troubles peut être très tardive car le patient ne se rend que très peu compte de ses troubles cognitifs. De plus, la tolérance du milieu familial ou de l'entourage professionnel est parfois surprenante. Un incident sera souvent révélateur de la pathologie : hospitalisation, fugue, décès du conjoint, modification de l'environnement, ...

Le diagnostic de démence impliquera la mise en évidence d'un déficit acquis dans des domaines cognitifs multiples devant inclure la mémoire et celui-ci doit être suffisamment sévère pour provoquer des difficultés sociales [2][4].

2.1.4 Facteurs de risque, facteurs protecteurs des démences

Les démences dépendent de très nombreux facteurs pouvant intervenir tout au long de la vie [3][4]. Nous aborderons dans ce paragraphe d'une part les facteurs de risque, au sein desquels nous retrouvons des facteurs prédisposants et des facteurs précipitants, et d'autre part les facteurs protecteurs des démences.

2.1.4.1 Facteurs de risque des démences

2.1.4.1.1 Facteurs prédisposants

Les principaux facteurs prédisposants présentés ici sont l'âge et le sexe, le niveau scolaire, les formes génétiques et les facteurs vasculaires.

- *Age et sexe*

Plusieurs études rapportent que la prévalence des démences neurodégénératives (exemple ici de la maladie d'Alzheimer), est plus élevée chez la femme que chez l'homme. En ce qui concerne les démences vasculaires, les hommes sont les plus touchés jusqu'à 85 ans, puis ce sont les femmes qui ont la plus grande prévalence [39].

De plus, la prévalence des démences augmente fortement après 65 ans [Tableau 1] [1].

Age (ans)	Démences		Maladie d'Alzheimer		Démence vasculaire	
	Hommes (%)	Femmes (%)	Hommes (%)	Femmes (%)	Hommes (%)	Femmes (%)
65-69	1.6	1.0	0.6	0.7	0.5	0.1
70-74	2.3	3.1	1.5	2.3	0.8	0.6
75-79	5.6	6.0	1.8	4.3	1.9	0.9
80-84	11.0	12.6	6.3	8.4	2.4	2.3
85-89	12.8	20.2	8.8	14.2	2.4	3.5
90 et +	22.1	30.8	17.6	23.6	3.6	5.8

Tableau 1 – Prévalence de la démence selon le sexe et l'âge, d'après l'étude coopérative européenne [1]

- *Niveau scolaire*

Un bas niveau d'éducation est un facteur de risque probable mais non certain de développer une démence. Cependant, selon les données françaises de l'étude PAQUID (étude 'QUID des personnes âgées ?') concernant la maladie d'Alzheimer, le risque est plus élevé chez les personnes n'ayant pas obtenu le certificat d'étude [40]. Ceci est en accord avec l'hypothèse selon laquelle les personnes avec un haut niveau d'études ont une plus grande capacité de réserve cérébrale (définie en terme de quantité d'atteinte cérébrale pouvant être supportée avant l'atteinte du seuil d'expression clinique de la démence) [41]. Ce phénomène de compensation retarde l'apparition des premiers signes cliniques de démence visibles par l'entourage [39][42].

- *Facteurs génétiques*

Nous distinguerons dans les facteurs génétiques, les formes familiales et les formes sporadiques.

- *Formes familiales*

Les formes familiales sont caractérisées par la mutation d'un des trois gènes suivants : le gène de l'APP sur le chromosome 21, le gène de la préséniline 1 sur le chromosome 14 et le gène de la préséniline 2 sur le chromosome 1.

De nombreuses mutations ont été décrites sur le gène codant pour l'APP, dont certaines sont associées sans ambiguïté à la maladie d'Alzheimer. Les mutations se situent sur les sites ou à proximité des sites de coupure des sécrétases qui conditionnent le métabolisme de l'APP et donc la production du peptide β -amyloïde.

Une duplication du gène peut aussi être retrouvée et cette surexpression du gène de l'APP est souvent suffisante pour entraîner le développement de la maladie d'Alzheimer [15].

La préséniline 1 agit comme un catalyseur de la γ -sécrétase, celle-ci étant génératrice de l'A β 42 ayant tendance à l'agrégation. Il semblerait que les formes familiales soient dues à des conformations particulières des présénilines incluant des groupements aspartates. La mauvaise conformation de la préséniline 1 (majoritairement présente au niveau des neurones et des cellules gliales) entraîne une dysfonction de la γ -sécrétase et favorise la formation des plaques amyloïdes, entraînant l'apparition d'une forme très agressive de la maladie d'Alzheimer, chez des patients jeunes (de moins de 50 ans) [43][44].

Les mutations sur les gènes codant pour la préséniline 2 sont plus rares et entraînent des formes familiales moins agressives que les mutations sur les gènes codant pour la préséniline 1, chez des personnes âgées de 40 à 70 ans [44].

La présence d'une mutation sur un de ces trois gènes va favoriser la production du peptide A β 42, neurotoxique par rapport à l'A β 40 et vont donc entrainer la formation des plaques séniles [12].

➤ *Formes sporadiques*

Nous avons vu précédemment que la plaque amyloïde est en partie constituée de l'apolipoprotéine E (en association au peptide β).

Le gène de l'ApoE est situé sur le chromosome 19 et présente un polymorphisme important. La protéine se présente sous trois formes E2, E3 et E4. L'isoforme E4 (présente chez environ 15% de la population) est associée à l'augmentation de risque de développer la maladie d'Alzheimer [12]. La présence de cette allèle entraine un risque d'apparition de la maladie deux à quatre fois plus important [13].

• *Facteurs vasculaires*

Un accident vasculaire cérébral, un souffle carotidien, un diabète de type II, une hypertension artérielle, ainsi que des cardiopathies ou des troubles ischémiques transitoires sont connus pour augmenter le risque d'apparition de démence vasculaire [6][39].

2.1.4.1.2 Facteurs précipitants

L'aluminium dans l'eau de boissons, l'exposition aux solvants organiques, aux ondes électromagnétiques, aux pesticides, le tabac, le stress et la dépression augmenteraient le risque de démence chez les personnes ayant des facteurs prédisposants [5]. Cependant, des études

supplémentaires sont nécessaires pour confirmer l'effet de ces facteurs sur l'évolution de la maladie [6].

2.1.4.2 Facteurs protecteurs des démences

Les principaux facteurs protecteurs présentés ici sont la consommation régulière d'anti-inflammatoires, un traitement par œstrogènes, la pratique d'activités de loisir ainsi que la nutrition.

- *Consommation régulière d'anti-inflammatoires*

Les réactions inflammatoires constituant un phénomène important dans la perte neuronale, il a été montré que l'usage chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) pourrait diminuer le risque de développer une maladie d'Alzheimer [5][39].

- *Traitement par œstrogènes*

Les œstrogènes semblent jouer un rôle dans la circulation cérébrale des régions affectées par la maladie d'Alzheimer. Le risque d'apparition de cette démence est plus faible chez les femmes suivant un traitement hormonal substitutif de la ménopause que chez les femmes ne le suivant pas [6][39].

- *Pratique d'activités de loisir*

La pratique d'activités de loisir nécessitant mémoire et concentration, de même que celles nécessitant initiatives et programmation de tâches, semblent avoir un effet protecteur par rapport à l'apparition et à l'évolution des démences.

- *Nutrition*

Une alimentation riche en antioxydants, ainsi qu'en vitamines B, C et E sembleraient prévenir l'apparition de démence, de même qu'une consommation modérée de vin rouge [5].

Les carences nutritionnelles en vitamines et oligo-éléments ou encore une intoxication aux métaux lourds peuvent être à l'origine d'un stress oxydatif et entraîner l'accumulation de radicaux libres. Ces conditions peuvent accélérer la dégénérescence neuronale. Cependant, les mécanismes sous-jacents restent discutés [6].

2.1.5 Evaluation des démences

Nous distinguerons ici les évaluations intellectuelles et cognitives des évaluations de l'autonomie.

2.1.5.1 Evaluations intellectuelles et cognitives

L'évaluation intellectuelle des démences peut se faire au moyen de tests comme le MMSE (*Mini Mental State Examination*), le test de l'horloge ou le NPI (*Neuro-Psychiatric Inventory* - Inventaire Neuro-Psychiatrique) que nous détaillons ci-dessous.

2.1.5.1.1 Le MMSE

Le MMSE est un test d'évaluation des fonctions cognitives et des capacités mnésiques. Il est employé en cas de suspicion de démence. Les médecins, et notamment les neurologues, les gériatres et psychiatres rencontrant des personnes âgées atteintes de démences, l'utilisent très régulièrement.

Ce test comprend plusieurs parties, décomposées comme suit : l'orientation dans le temps et dans l'espace ; l'apprentissage de trois mots, qui sont redemandés ultérieurement au patient (apprentissage et rappel, sans ou avec indications) ; l'attention et le calcul ; le langage : capacité à nommer des objets, à répéter une phrase, à exécuter des ordres écrits et à écrire une phrase complète ; et les praxies constructives : capacité à restituer un dessin.

Trente items constituent ce test. Un score inférieur à 27/30 est considéré comme anormal et un score inférieur ou égal à 23/30 est le signe d'une démence. Cependant, ce test devra être pondéré en fonction du niveau d'éducation et du contexte clinique du patient [4].

[Annexe 2]

2.1.5.1.2 Le test de l'horloge

Le test de l'horloge permet lui aussi d'évaluer la détérioration intellectuelle, notamment les praxies et l'orientation spatio-temporelle. Il est demandé au patient de placer sur un cercle correspondant à une horloge, les chiffres correspondant aux heures ainsi que les aiguilles indiquant une heure précise.

Ce test est coté sur sept points, le score normal est de 7 sur 7. Un ou des points perdus devront nécessiter une exploration plus complète de la démence [45].

[Annexe 3]

2.1.5.1.3 Le NPI

Le NPI permet de recueillir des informations sur les troubles du comportement chez les patients atteints de démences. Cet inventaire est réalisé par un membre de l'équipe soignante impliqué dans la prise en charge du patient. Le NPI concerne seulement les changements ayant eu lieu depuis l'apparition de la maladie et peut servir à l'évaluation de l'évolution de celle-ci, au fur et à mesure d'hospitalisations ou de la mise en place de traitements.

Douze items sont cotés dans le NPI : idées délirantes ; hallucinations ; agitation / agressivité ; dépression / dysphorie ; anxiété ; exaltation de l'humeur / euphorie ; apathie / indifférence ; désinhibition ; irritabilité / instabilité de l'humeur ; comportement moteur aberrant ; sommeil et appétit / troubles de l'appétit.

Pour chaque item, la personne interrogée déterminera la présence ou non du changement de comportement du patient. Si le changement de comportement est présent, elle devra déterminer la fréquence et la gravité des symptômes, ainsi que le retentissement de ces signes sur les activités professionnelles du personnel soignant. Un ou plusieurs items peuvent être inadaptés au patient. Si les questions ne sont pas appropriées, le domaine concerné sera coté NA, non applicable.

La fréquence est cotée de 1 à 4. 1 correspond à une fréquence inférieure à une fois par semaine et 4 à une fréquence quotidienne de l'item étudié.

La gravité est cotée de 1 à 3. 1 correspond à des changements peu perturbants pour le patient, et 3 à des changements très perturbants et insensibles à l'intervention du soignant ou d'une personne extérieure. Elle est déterminée par le fait que les troubles sont perturbants ou handicapants pour le patient lui-même.

Le score de chaque domaine est déterminé comme suit : $\text{Score} = \text{Fréquence} \times \text{Gravité}$. Le score total est déterminé par l'addition des scores de chaque domaine.

Une fois que chaque domaine a été exploré, le soignant aborde le retentissement du comportement du patient sur ses occupations professionnelles (le comportement étudié augmente-t-il sa charge de travail, lui coûte-t-il des efforts supplémentaires, ou le perturbe-t-il sur le plan émotionnel ou psychologique?). Le retentissement est coté de 1 à 5, 1 correspondant à l'absence de perturbation du travail, et 5 à une perturbation très sévère ou extrême des activités (le patient a un comportement très désorganisant, source d'angoisse majeure pour l'équipe soignante et les autres patients, il demande du temps habituellement consacré aux autres patients ou à d'autres activités) [46].

[Annexe 4]

2.1.5.2 Evaluation de l'autonomie

L'évaluation de l'autonomie peut se faire par les échelles ADL (*Activities of Daily Living*) ou IADL (*Instrumental Activities of Daily Living*) ainsi que par la grille AGGIR (Autonomie Gériatrie Groupes Iso Ressources).

2.1.5.2.1 Les échelles ADL et IADL

L'échelle ADL évalue les activités de la vie quotidienne : soins corporels, habillement, toilette, transfert, continence et alimentation. Elle permet de prédire fortement le pronostic du patient en termes de morbi-mortalité [47].

[Annexe 5]

Pour les personnes âgées vivant à domicile, il est préférable d'utiliser l'échelle IADL qui évalue la capacité à se servir du téléphone, à faire les courses, à préparer un repas, à faire le ménage et laver le linge, à effectuer un voyage ou utiliser les transports en commun et enfin, la capacité à gérer les médicaments et le budget personnel. Cette échelle permet de dépister des troubles des fonctions exécutives et parfois les premiers signes d'une démence dégénérative de type Alzheimer [47]. [Annexe 6]

2.1.5.2.2 La grille AGGIR

L'évaluation de l'autonomie peut se faire grâce à la grille d'évaluation nationale AGGIR, qui permet de répartir les degrés de la dépendance en six groupes appelés GIR (groupes iso-ressources). Ces groupes sont classés de GIR1 (niveau d'aide le plus élevé), à GIR6 (niveau d'aide nul).

Cette grille est utilisée par les services médicaux-sociaux pour l'évaluation de la dépendance et pour l'attribution de l'allocation personnalisée à l'autonomie, pour les personnes GIR4 à GIR1 [48].

2.2 Traitements

Nous distinguerons dans cette partie les traitements médicamenteux des traitements non médicamenteux.

2.2.1 Traitements médicamenteux

Face aux troubles du comportement des personnes âgées démentes, surtout en institution, l'utilisation des psychotropes est relativement courante.

Trois familles de médicaments constituent cette classe.

- Les anxiolytiques, majoritairement représentés par les benzodiazépines et apparentées, qui possèdent aussi des actions hypnotives, anticonvulsivantes et/ou myorelaxantes.
- Les antidépresseurs sont des médicaments capables d'améliorer les syndromes dépressifs. Plusieurs sous-familles constituent la famille des antidépresseurs : les psychoanaleptiques ou thymoanaleptiques sont des stimulants de l'humeur, et les nooanaleptiques sont des stimulants de la vigilance.
- Les neuroleptiques sont des médicaments actifs dans le traitement des signes productifs comme les psychoses. Ils sont divisés en deux classes que nous détaillons ci-dessous.

Les neuroleptiques ont montré leur efficacité dans le traitement symptomatique des troubles du comportement sévères, mais le risque d'apparition d'effets indésirables graves (notamment cardiaque) chez les personnes âgées est non négligeable [49][50]. Cette classe médicamenteuse sera développée dans un premier paragraphe puis nous présenterons une de leurs alternatives, les thymorégulateurs, dans un second paragraphe. Ces derniers ont l'avantage de ne pas présenter ces effets indésirables notamment cardiaques et sont parfois une option thérapeutique chez la personne âgée.

2.2.1.1 Les neuroleptiques

Les neuroleptiques sont des psychotropes utilisés pour traiter les troubles du comportement ou les symptômes productifs de la personne âgée démente (agitation, agressivité, impulsivité, opposition, déambulation, hallucination, cris, ...).

2.2.1.1.1 Différentes familles de neuroleptiques

Les neuroleptiques constituent une famille de molécules très hétérogène et peuvent être classés en deux groupes, en fonction de leur risque d'apparition d'effets indésirables extrapyramidaux [50][51][53].

Les neuroleptiques de première génération, dits 'typiques' ou 'classiques' sont constitués de quatre sous-familles : les phénothiazines (chlorpromazine, lévomépromazine, cyamemazine, ...), les butyrophénones (halopéridol et pipampéron), les thioxanthènes (flupentixol) et les benzamines (traprïde, sulpiride, ...).

Les neuroleptiques de deuxième génération, dits 'atypiques' ou 'antipsychotiques' (APA) sont apparus sur le marché au début des années 1990 et ont un meilleur profil d'effet indésirable neurologique. Nous retrouvons dans cette classe l'amisulpride, la clozapine, la loxapine, la quetiapine, l'olanzapine, l'aripiprazole et la risperidone.

[Annexe 7]

2.2.1.1.2 Mécanisme d'action

Les neuroleptiques sont des molécules capables d'agir au niveau de la neurotransmission, comme des antagonistes des récepteurs aux neuromédiateurs. L'activité antipsychotique est principalement liée au blocage des récepteurs dopaminergiques, mais également au blocage d'autres systèmes [53][54] :

- Action sur le système dopaminergique : les effets antipsychotiques, extrapyramidaux et neuroendocriniens sont dus au blocage des récepteurs dopaminergiques D1, D2, D3 et D4 pré- et post-synaptiques. Le blocage des récepteurs dopaminergiques périphériques leur confère les effets antiémétiques.
- Action sur le système sérotoninergique : le blocage des récepteurs 5HT-2 confère les effets anti-déficitaires, anxiolytiques et permet la régulation des troubles de l'humeur.
- Action sur le système noradrénergique (action adréno-lytique) : le blocage des récepteurs α centraux et périphériques entraîne les effets sédatifs et l'hypotension orthostatique.
- Action sur le système cholinergique : l'antagonisme sur les récepteurs à l'acétylcholine est à l'origine des effets atropiniques (anticholinergiques ou parasympatholytiques) des neuroleptiques. Le blocage des voies cholinergiques périphériques entraîne rétention urinaire, sécheresse buccale, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation visuelle, tachycardie, ... et le blocage des voies centrales peut entraîner troubles mnésiques, confusion, désorientation, hallucinations visuelles, agitation, agressivité, ...
- Action sur les récepteurs histaminiques : le blocage des récepteurs H1 entraîne une sédation d'origine centrale.
- Action sur le système GABAergique : l'effet des neuroleptiques sur le système du GABA entraîne les effets extrapyramidaux.

Les antipsychotiques atypiques (APA) sont plus efficaces que les neuroleptiques classiques sur les symptômes négatifs et ont moins d'effets antiparkinsoniens décrits aux posologies usuelles. Cette particularité s'explique par la très grande affinité des APA pour les récepteurs sérotoninergiques 5HT-2.

2.2.1.1.3 Effets indésirables

Les effets indésirables des neuroleptiques sont nombreux et parfois gênants, pouvant conduire à l'abandon du traitement. Il convient donc de les prévenir et les traiter rapidement lorsqu'ils surviennent.

Nous pouvons classer ces effets indésirables en deux catégories : les effets indésirables rares et graves ; et les effets indésirables plus fréquents, comprenant des effets neurologiques, psychiatriques et non psychiatriques [53][54][55].

- *Effets indésirables rares et graves*
- *Syndrome malin des neuroleptiques*

Le syndrome malin des neuroleptiques est un effet indésirable rare mais grave pouvant survenir à n'importe quel moment du traitement.

Il est caractérisé par une hyperthermie majeure (jusqu'à 40 ou 41°C), associée à une déshydratation, des sueurs profondes, une tachycardie, des troubles de la pression artérielle, des convulsions, des troubles de la conscience et des troubles hydro-électrolytiques.

Sans traitement, le syndrome malin des neuroleptiques peut conduire au décès et doit être envisagé devant toute hyperthermie inexplicée chez les patients traités par neuroleptiques. La conduite à suivre est l'arrêt du traitement par neuroleptiques et les corrections symptomatiques de l'ensemble des troubles cités.

➤ *Agranulocytose*

La chute brutale du taux de polynucléaires neutrophiles est un effet indésirable lié au traitement par clozapine (LEPONEX®). Elle impose une surveillance régulière des taux de leucocytes et polynucléaires neutrophiles tout au long du traitement et son arrêt immédiat en cas de diminution en dessous des valeurs de référence ou en cas de signe d'infection pouvant évoquer une neutropénie (syndrome grippal notamment).

• *Effets indésirables plus fréquents*

➤ *Effets indésirables neurologiques*

Au cours des premières semaines de traitement, nous pouvons retrouver une dystonie aiguë (protrusion de la langue, trismus, hypersalivation, ...), un syndrome extrapyramidal (akinésie, amimie, hypertonie plastique avec signe de la roue dentée à l'examen clinique, tremblements de repos) et des déambulations. Des dyskinésies tardives peuvent apparaître au-delà de trois mois de traitement ainsi que des mouvements anormaux involontaires et répétitifs parfois irréversibles. De plus, il n'est pas rare de retrouver des crises d'épilepsie, les neuroleptiques étant des médicaments abaissant le seuil épileptogène.

➤ *Effets indésirables psychiatriques*

Les principaux effets indésirables psychiatriques sont une indifférence psychomotrice et une passivité, avec perte de l'intérêt et retrait social. Les neuroleptiques entraînent sédation et somnolence (ce qui contre-indique la conduite automobile et de machines), peuvent entraîner une réactivation anxieuse ainsi qu'une confusion mentale.

➤ *Effets indésirables non psychiatriques*

Les effets indésirables non psychiatriques sont variés et touchent de nombreuses fonctions de l'organisme.

En début de traitement, nous retrouvons surtout des effets indésirables neurovégétatifs : hypotension orthostatique, tachycardie, et effets anticholinergiques. Les troubles digestifs sont fréquents : nausées, vomissements, troubles hépatiques pouvant aller jusqu'à une hépatite ; de même que les troubles endocriniens : hyperprolactinémie (entraînant gynécomastie chez l'homme et troubles du cycle menstruel chez la femme), prise de poids et troubles sexuels (impuissance, diminution de la libido). Les neuroleptiques peuvent aussi entraîner l'apparition d'un diabète ou d'un syndrome métabolique. De plus, les neuroleptiques sont des molécules photosensibilisantes imposant une protection solaire totale en cas d'exposition, et peuvent induire des dépôts pigmentaires au niveau de la cornée.

2.2.1.1.4 Interactions médicamenteuses

Les neuroleptiques sont contre-indiqués avec les agonistes dopaminergiques (lévodopa, ropirnirole, bromocriptine, apomorphine, ...) du fait de l'existence d'un antagonisme réciproque entre les deux classes thérapeutiques.

L'association aux médicaments susceptibles de provoquer des torsades de pointe est déconseillée (antiarythmiques, antidépresseurs tricycliques et aux autres antipsychotiques : amisulpride, chlorpromazine, halopéridol, sulpiride, ...).

L'association au Lithium peut entraîner une augmentation plus ou moins rapide de la lithiémie avec syndrome confusionnel.

Les inducteurs et inhibiteurs enzymatiques modifient le métabolisme et entraînent la variation des taux plasmatiques en neuroleptiques.

L'alcool et les dépresseurs du système nerveux central potentialisent l'effet sédatif des neuroleptiques [51][54].

2.2.1.1.5 Risques liés à l'utilisation des neuroleptiques, intérêt de l'épargne

- *Risques liés à la prescription des neuroleptiques chez la personne âgée*

Chez la personne âgée, tous les neuroleptiques (classiques et atypiques) peuvent augmenter le risque d'accidents vasculaires cérébraux et de ce fait, la morbi-mortalité. Ces effets ont notamment été mis en évidence avec l'olanzapine et la rispéridone, ce qui a entraîné l'ajout de mises en gardes dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) de ces deux molécules [56][57].

En 2008, deux études ont montré une augmentation du risque de mortalité chez les patients âgés atteints de démences et traités par neuroleptiques classiques. Les conclusions de l'*European Medicines Agency* (EMA) ont été les suivantes :

- Le traitement par antipsychotiques chez le sujet âgé dément augmente le risque de mortalité,
- A partir des données disponibles, aucune différence n'est faite entre tous les neuroleptiques,
- Les causes et les mécanismes mis en jeu dans cette augmentation des risques ne sont pas identifiés.

A la suite de cette évaluation, l'EMA a demandé l'ajout d'une mise en garde dans les RCP de tous les neuroleptiques [58][59].

En 2009, la Haute Autorité de Santé (HAS) a dressé un état des lieux concernant la prescription des neuroleptiques dans le cadre de la maladie d'Alzheimer. Il a été noté que l'effet des neuroleptiques est uniquement symptomatique sur les troubles du comportement et

que leur utilisation chez les patients atteints de cette maladie peut entraîner la survenue d'effets indésirables graves [57][60].

- *Intérêt de l'épargne des neuroleptiques*

L'étude et la réflexion sur la balance bénéfices/risques (menée en 2009 par le Pr Degos et Mme Lustman) de l'utilisation des neuroleptiques chez 1000 patients durant 12 semaines montrerait :

- Une diminution des troubles du comportement chez 91 à 200 patients,
- 10 décès supplémentaires,
- 18 AVC,
- Des troubles de la marche chez 58 à 94 patients [60].

La première étude prospective, en simple aveugle versus placebo, concernant le risque de mortalité associée aux neuroleptiques dans la démence de type Alzheimer a montré un taux de survie à un an de 77% dans le groupe placebo vs 70% dans le groupe traité par neuroleptiques. Plus la prescription se prolonge, plus l'écart de mortalité se creuse : à 2 ans, 71% de survie sous placebo vs 46% sous traitement neuroleptique. Enfin, à trois ans et demi (fin de l'étude), la survie des patients traités par neuroleptique est proche de 25%.

Les auteurs concluent par l'existence d'une place importante mais limitée à la phase aiguë des troubles du comportement, de l'utilisation des neuroleptiques dans le traitement des symptômes psycho-comportementaux sévères de la maladie d'Alzheimer [50][61][62][63].

2.2.1.2 Les thymorégulateurs

Les thymorégulateurs sont des médicaments capables de réguler l'humeur et pourraient être une alternative aux neuroleptiques dans le traitement des troubles du comportement chez les personnes âgées démentes. Nous les passons en revue rapidement ici et nous concentrerons de façon plus importante à l'acide valproïque dans la suite de ce travail.

Les thymorégulateurs usuels (lithium, carbamazépine) sont relativement peu utilisés chez les patients âgés et déments du fait des nombreux effets indésirables et contre-indications qu'ils présentent.

Le lithium possède un index thérapeutique faible. Il est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale même modérée (clairance de la créatinine inférieure à 60mL/min selon Cockcroft) ou de troubles hydro-électrolytiques. De plus, le lithium peut entraîner des troubles psychiques à type de sédation, léthargie ou tremblements fins de repos ainsi que des troubles cardiaques (bradycardie, troubles de la conduction) [51][54].

La carbamazépine présente des effets indésirables neurologiques (vertiges, diplopie, céphalées, somnolence). Ce médicament est à utiliser avec prudence en cas de troubles prostatiques, d'insuffisance cardiaque, hépatique ou rénale [51][54].

L'acide valproïque est une molécule à visée antiépileptique ayant une action thymorégulatrice présentant moins d'effets indésirables que les deux molécules précédentes. Elle sera développée au paragraphe 2.4 de ce travail.

2.2.1.3 Etat actuel du traitement des démences

2.2.1.3.1 Maladie d'Alzheimer

- *Inhibiteurs de la cholinestérase*

Les trois inhibiteurs de la cholinestérase (donépézil, rivastigmine et galantamine) sont utilisés pour le traitement symptomatique des formes légères à modérées de la maladie d'Alzheimer (MMSE compris entre 10 et 30). Leur mode d'action est relativement similaire [64] : le donépézil est un inhibiteur compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase (cholinestérase prédominante au niveau du cerveau) ; la galantamine est inhibitrice spécifique, compétitive et réversible de l'acétylcholinestérase et elle potentialise l'action intrinsèque de l'acétylcholine au niveau des récepteurs nicotiques ; la rivastigmine est quant à elle un inhibiteur de l'acétyl- et de la butyrylcholinestérase (prédominante hors du système nerveux central), elle facilite la neurotransmission cholinergique en ralentissant la dégradation de l'acétylcholine [54].

- *Mémantine*

La mémantine est un antagoniste non compétitif des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) au glutamate utilisée dans le traitement des formes modérées à sévères de la maladie d'Alzheimer (MMSE inférieur à 20). Elle permet de moduler les effets pathologiques de taux élevés de glutamate pouvant aboutir à des dysfonctionnement neuronaux [54].

La littérature montre que la mémantine est une bonne option de traitement. Elle permet de faire décroître les scores NPI des patients traités et de mieux gérer les symptômes psycho-comportementaux de la démence [65].

- *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

Les AINS n'ont pas d'AMM pour le traitement de la maladie d'Alzheimer mais peuvent participer à sa prévention en cas de prise prolongée au cours de la vie [66][67].

- *Ginkgo biloba*

Le *ginkgo biloba* est parfois utilisé pour prévenir l'apparition de la maladie d'Alzheimer. Cependant, les résultats sont peu concluants et les études ne montrent pas de différences significatives d'apparition de la maladie dans les groupes traités ou les groupes placebo [68][69].

- *Anti-hypertenseurs*

Les traitements anti-hypertenseurs, en particulier les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) et les diurétiques semblent pouvoir aider à prévenir la démence et à réduire sa progression [70].

- *Sélégiline*

La sélégiline est un inhibiteur spécifique et irréversible de la mono-amine oxydase B (IMAO-B) et permet d'augmenter la quantité de dopamine disponible par inhibition de sa dégradation. Elle permet aussi l'inhibition de la recapture des catécholamines au niveau synaptique (notamment de la dopamine) et permet donc d'augmenter un peu plus les taux de dopamine disponibles [54].

La sélégiline est utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson, seule ou en association à la lévodopa [54].

Contrairement à ce qui avait été initialement cru, les propriétés neuroprotectrices de la sélégiline et son rôle dans la maladie d'Alzheimer sont relativement décevants. Il n'a pas pu être mis en évidence d'effet clinique bénéfique pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Il semble donc n'y avoir aucune raison à son utilisation pour le traitement de la maladie d'Alzheimer [66][71].

2.2.1.3.2 Démence à corps de Lewy

- *Rivastigmine*

Lorsqu'elle est tolérée, la rivastigmine semble être efficace dans le traitement des troubles du comportement associés à la DCL, mais les preuves restent relativement limitées [72]. En effet, une amélioration clinique a été montrée chez près de 15% des patients traités : amélioration modérée des fonctions cognitives et du score ADL [73].

2.2.1.3.3 Démence fronto-temporale

Bien que de récents progrès aient été faits ces dernières années concernant les critères de diagnostic, les marqueurs neurologiques, les tests neuropsychologiques ou l'imagerie cérébrale, il n'existe à ce jour pas de traitement pharmacologique spécifique de la DFT. Peu d'études à large échelle ont été réalisées et au vue des options de traitement relativement limitées, la prise en charge clinique est surtout basée sur l'éducation des aidants [74].

2.2.1.3.4 Démence vasculaire

- *Galantamine*

La galantamine a été utilisée dans quelques études concernant le traitement de la démence vasculaire. Son efficacité est limitée, généralement efficace sur des démences mixtes, associant une démence vasculaire à une maladie d'Alzheimer. L'amélioration retrouvée chez les patients est donc vraisemblablement due à l'amélioration de la démence type Alzheimer. En effet, les études faites sur des patients ne présentant qu'une démence vasculaire ne montrent pas ou très peu de résultats [75].

- *Donépézil*

Les études suggèrent que le donépézil est bénéfique dans le traitement des démences vasculaires en augmentant les fonctions cognitives et l'ADL des patients souffrant de troubles cognitifs d'origine vasculaire, après au moins six mois de traitement [76].

- *Anti-hypertenseurs*

De même que pour la maladie d'Alzheimer, les anti-hypertenseurs et en particulier les IEC et les diurétiques semblent pouvoir aider à prévenir la démence et à ralentir sa progression [70].

2.2.2 Traitements non médicamenteux

Il existe des alternatives non médicamenteuses en complément de la prescription de psychotropes. Des techniques de soins appropriées, notamment pour la toilette, permettent de réduire de près de 60% les épisodes d'agressivité et d'opposition. La prise en compte des facteurs stimulant ou apaisant l'agressivité et l'agitation permettent de réduire la fréquence et l'intensité des symptômes des troubles du comportement [63].

Il existe des alternatives non médicamenteuses, notamment à la prescription des neuroleptiques. Nous détaillerons ici les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), la musicothérapie, la luminothérapie ainsi que la kinésithérapie.

2.2.2.1 Les thérapies cognitivo-comportementales

Les thérapies cognitivo-comportementales représentent une psychothérapie centrée sur la modification des pensées et des comportements problématiques [77][78]. Il s'agit de thérapies validées visant à remplacer les idées négatives et les comportements inadaptés par des pensées et des réactions en adéquation avec la réalité. Ces thérapies aident progressivement à dépasser les symptômes invalidants [79].

Elles sont efficaces dans le traitement des troubles anxieux, en association ou non à un traitement médicamenteux, mais sont aussi applicables aux troubles dépressifs, aux états dysthymiques, aux troubles du sommeil ainsi qu'à certains troubles psychotiques [79].

Ces thérapies cognitivo-comportementales vont permettre au patient de retrouver son autonomie et vont faciliter sa relation aux autres. Pour cela, les TCC ont plusieurs objectifs : l'affirmation du patient par rapport à des situations stressantes en l'y habituant progressivement, la modification *à priori* des idées obsédantes liées à l'anxiété, la revalorisation de sa propre image, la lutte contre ses croyances anxiogènes et ses conflits internes et enfin, la recherche de moyens alternatifs permettant de corriger les pensées automatiques [79].

Elles permettent donc la gestion du stress, celle des informations relatives à la pathologie et le repérage des mécanismes déclenchant des crises [6].

2.2.2.2 La musicothérapie

La musicothérapie est définie comme l'utilisation des sons et de la musique chez les patients, dans le but de maintenir ou d'améliorer les capacités sociales, mentales et physiques. Il existe deux types de musicothérapie. La musicothérapie active, dans laquelle le musicothérapeute fait participer le patient (chanter, taper dans les mains, jouer d'un instrument) et la musicothérapie passive, dans laquelle le patient ne fait qu'écouter la musique.

L'étude de M. Sakamoto *et al.* de 2013 [80] a comparé l'effet de l'écoute active ou passive de musique individualisée sur les troubles du comportement, chez des patients âgés de plus de 65 ans et atteints de démence type Alzheimer ou apparentée à un stade sévère. L'évaluation a été faite à court et moyen terme. La musique individualisée est définie comme une musique que les patients avaient l'habitude d'écouter et qui leur procure des émotions positives.

Il a été montré que l'écoute de trente minutes de musique tous les jours durant dix semaines, dans un environnement familier (chambre du patient) a entraîné la diminution significative des troubles du comportement productifs à court terme (au cours de l'écoute et dans les heures qui suivent), mais aussi à moyen terme, dans les semaines suivant la mise en place des séances de musicothérapie.

A court terme, l'écoute de musique permet de réduire le stress et d'augmenter la relaxation du patient, aussi bien lors de l'écoute active que passive. Les patients semblent plus détendus, en comparaison au groupe témoin n'écouter pas de musique. Cette réduction du stress est importante et notamment visible par les soignants au moment des soins, les troubles du comportement se faisant moins présents. Ces effets permettent l'amélioration de la qualité de vie du patient, mais aussi de son entourage proche.

A plus long terme, l'écoute de musique permet de réduire les troubles affectifs ainsi que l'anxiété et les phobies. L'écoute passive permet de réduire le stress, peut faire rire le patient

et lui évoquer des souvenirs positifs. Ces effets s'expliquent par la stimulation cognitive qu'entraîne l'écoute de musique. L'écoute active quant à elle permet, en plus de la réduction des troubles affectifs, de l'anxiété et des phobies comme pour l'écoute passive, de réduire les idées paranoïdes, l'agressivité et les perturbations d'activités. Cette écoute active permet donc d'améliorer la qualité de vie du patient, les troubles du comportement étant fortement diminués.

Cependant, cette étude montre que les troubles réapparaissent dans les trois semaines suivant l'arrêt des séances de musicothérapie, ce qui indique que les séances devraient être poursuivies à plus long terme et régulièrement pour que les résultats perdurent [80][81].

2.2.2.3 La luminothérapie

La luminothérapie est définie comme l'exposition de patients à des rayons lumineux imitant ceux émis par le soleil. L'exposition à cette lumière blanche, sans infrarouge ni ultraviolet permet de rééquilibrer la sécrétion de mélatonine, et ainsi de rééquilibrer le rythme circadien.

Les troubles du sommeil font partie des troubles du comportement les plus fréquents dans les démences. Les patients ont tendance à s'endormir au cours de la journée et à rester éveillés la nuit, notamment dans les stades avancés de la maladie [82][83]. Plusieurs études montrent que les patients atteints d'une maladie d'Alzheimer ou apparentée passent près de 40% de la nuit éveillés et la plupart de la journée endormis [84][85][86]. Un des effets indirect de ces insomnies est l'augmentation du risque de chute, les patients étant éveillés la nuit, ils déambulent dans le noir. Ce risque de chute est multiplié par trois en comparaison des personnes âgées non démentes et la période de convalescence chez les patients atteints de démences est généralement plus longue [87][88][89]. Les patients déments ont aussi tendance à être agressifs au cours de la journée, et notamment en fin d'après-midi ou début de soirée, lorsque le soleil se couche [90]. La dépression est de plus, souvent présente chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer ou apparentée, principalement par l'isolement qu'entraîne la maladie.

La luminothérapie va pouvoir agir sur ces symptômes.

L'exposition à une lumière vive au cours de la matinée permet d'améliorer les troubles du sommeil. Elle augmente les périodes de sommeil nocturne, augmente la période d'éveil dans la journée, réduit l'agitation au cours de la soirée et consolide les périodes de repos et d'activités des malades d'Alzheimer [83].

L'exposition tout au long de la journée va permettre en plus, d'agir sur les signes de la dépression associés.

La modulation de l'intensité de l'exposition, qui permet de la diminuer au lever et au coucher du soleil, va aider le patient à retrouver un rythme circadien et la modulation des couleurs vers le bleu au cours de la soirée semblerait favoriser l'endormissement [91].

La lumière semble aussi être un des traitements possibles pour les comportements agressifs et l'agitation des patients atteints de maladie d'Alzheimer ou apparentée. Des études ont montré l'amélioration des troubles. L'exposition des patients à la lumière durant trente à quarante-cinq minutes tous les matins (entre dix heures et midi) aura un impact non seulement sur les comportements agressifs et l'agitation, mais aussi sur les comportements moteurs aberrants, la dépression et l'appétit. L'exposition au cours de la matinée ayant montré de meilleurs résultats que celle au cours de l'après-midi [83].

2.2.2.4 La kinésithérapie

La kinésithérapie est définie comme l'utilisation de mouvements actifs (gymnastique médicale) ou passifs (massages, mobilisation) à des fins thérapeutiques [37].

La prise en charge du patient dément par un kinésithérapeute se fait dans le cadre de troubles orthopédiques, de chutes, ou de problèmes respiratoires par exemple.

Le vieillissement entraîne une diminution de l'équilibre due notamment à la détérioration sensorielle liée à l'âge (diminution de l'acuité visuelle, troubles du système vestibulaire et de l'équilibre). La conduction nerveuse est ralentie et la masse musculaire diminue (jusqu'à 50% de perte). La principale conséquence va être l'apparition de troubles de la marche et de

l'équilibre avec un risque de chute de plus en plus important. Le patient ayant déjà chuté va avoir peur de retomber, ce qui peut entraîner un refus de marcher, de sortir et l'accentuation de la perte d'autonomie [92].

Le masseur-kinésithérapeute, intégré à l'équipe de soins va intervenir auprès de ces patients. La HAS recommande des actions sur la qualité de vie, la cognition via une stimulation cognitive ainsi que des stimulations sensorielles, motrices et occupationnelles [93]. Le maintien de l'autonomie est l'objectif principal. Les masseurs-kinésithérapeutes examinent et évaluent les capacités d'équilibre, de marche ainsi que les possibilités motrices et posturales afin de cibler des objectifs de rééducations propres à chaque patient.

2.3 Présentation générale des Unités Cognitivo-Comportementales

La création et le renforcement des Unités Cognitivo-Comportementales (UCC) en France s'intègre au plan Alzheimer 2008-2012. Ces unités font partie des services de Soins de Suite et Réadaptation (SSR) polyvalents ou gériatriques et assurent une prise en charge spécifique des patients pour permettre un retour au domicile [94].

Il existe en France 55 unités cognitivo-comportementales, dont 13 en CHU. 49 autres UCC sont en préparation [95][96].

L'hospitalisation en UCC se fait au cours de l'évolution de la maladie d'Alzheimer ou d'une démence apparentée, notamment en période de crise (pathologie aiguë, fatigue des aidants, rupture de la prise en charge au domicile, ...) se traduisant principalement par l'apparition ou l'exacerbation des troubles du comportement (agitation, opposition, agressivité, impulsivité, déambulation, fugues, cris, comportements moteurs aberrants, troubles du sommeil, troubles du comportement alimentaire, ...). L'hospitalisation constitue souvent l'unique réponse possible [94]. Les patients orientés vers ce service sont issus d'un autre service hospitalier (court séjour gériatrique, post-urgences gériatrique, unité aiguë Alzheimer, ...) ou plus rarement du domicile.

L'entrée en UCC va permettre une évaluation globale du patient : bilan médical, évaluation de l'autonomie, de l'état cognitif et nutritionnel, de la marche, la continence, des risques au domicile, ...[97]

Les thérapies non médicamenteuses sont privilégiées : thérapie comportementale, musicale, stimulation cognitive, psycho-sociale, ... ainsi que la prise en charge psycho-éducative de l'aidant principal.

Les objectifs des UCC sont variés :

- Accueillir les patients déments en situation de crise psycho-comportementale,
- Les protéger du risque qu'ils constituent pour eux-mêmes et pour autrui durant cette période,
- Evaluer ou réévaluer la démence,
- Envisager une rééducation fonctionnelle,
- Mettre en place un partenariat avec les aidants et les accompagner,
- Organiser le devenir et le suivi à la sortie de l'hospitalisation.

La sortie des patients de l'UCC est préparée en association avec l'aidant : mise en place ou augmentation d'aides techniques et humaines au domicile, dispositifs de maintien à domicile [95][96].

Ces missions sont ambitieuses et un des principes est de structurer l'ordonnance hospitalière afin de trouver un équilibre médicamenteux grâce à un ratio malades / personnel soignant le plus proche possible de 1. La lutte contre l'iatrogénie médicamenteuse est également devenue un des objectifs à l'UCC de Toulouse.

2.4 Présentation de l'Acide Valproïque

2.4.1 La molécule

L'acide valproïque (VPA) est l'acide 2-propylpentanoïque, $C_8H_{16}O_2$ [Figure 9]. Son sel de sodium, le valproate de sodium est fréquemment utilisé en thérapeutique (Dépakine[®], Dépakine Chrono[®], Micropakine[®]) [54][98]. Le valproate de sodium présente des actions anticonvulsivantes mais également thymorégulatrices.

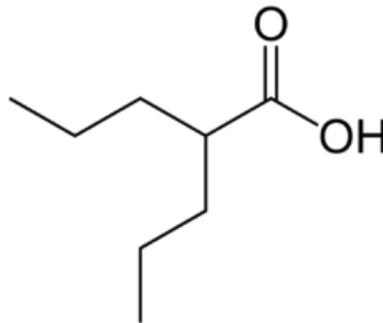


Figure 9 – Acide Valproïque [99]

2.4.2 Indications

Les indications dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) de l'acide valproïque concernent seulement le traitement de l'épilepsie. Il peut être utilisé en première intention chez les adultes pour le traitement des crises d'épilepsie partielles ou généralisées [54].

2.4.3 Mécanisme d'action

L'acide valproïque (ou valproate de sodium, ou valproate - VPA) exerce ses effets au niveau du système nerveux central (SNC).

Le mécanisme d'action précis de l'acide valproïque n'est pas totalement élucidé, mais il existerait deux types d'actions anticonvulsivantes :

- un effet pharmacologique direct, en rapport avec les concentrations de VPA dans le plasma et le système nerveux central
- un effet indirect, en rapport avec les métabolites du VPA qui, en persistant dans le SNC, auraient des effets membranaires directs ou qui modifieraient la neurotransmission. L'hypothèse la plus généralement admise est celle du GABA, dont les taux augmentent après l'administration de VPA [98].

Le valproate de sodium a une action thymorégulatrice. Ses effets pharmacologiques sont décrits ci-dessous.

2.4.3.1 Canaux

Le premier mécanisme concerne l'inhibition des canaux sodium voltage dépendants. Le valproate peut réduire une neurotransmission excessive en diminuant les flux ioniques à travers les canaux sodium voltage-dépendants.

Il ne semble pas exister de site moléculaire spécifique pour le valproate mais celui-ci pourrait changer la sensibilité des canaux sodiques en modifiant leur phosphorylation. Cette modification de phosphorylation peut se faire soit par la liaison directe du VPA aux canaux ou à leurs sous-unités de régulation, soit par inhibition des enzymes de la phosphorylation.

Les effets normothymiques modifient probablement la sensibilité des canaux sodium voltage-dépendants. L'inhibition de ces canaux entraînerait une diminution des flux de sodium et donc une diminution de la transmission glutamatergique excitatrice [Figure 10] [98][100] .

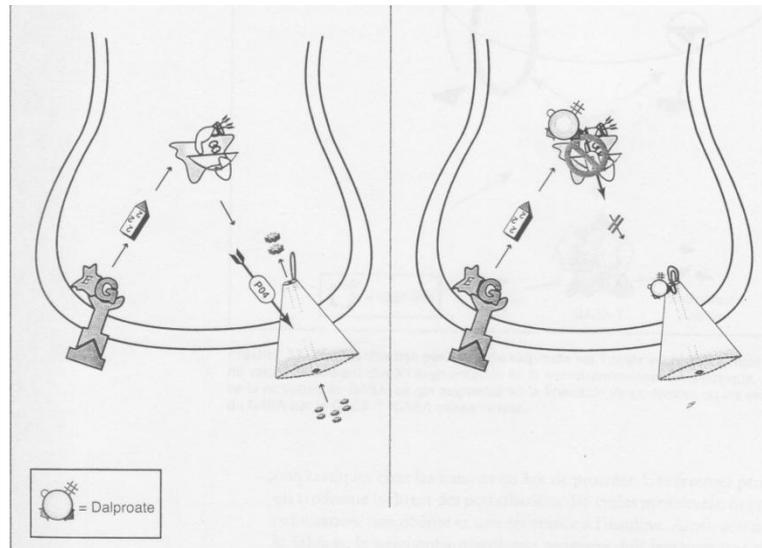


Figure 10 – Sites d'action possibles du valproate sur les canaux sodium voltage-dépendants [98]

2.4.3.2 Effets potentialisateurs du GABA

Le second mécanisme concerne la stimulation des effets du GABA. Trois effets sont possibles : augmentation de la libération, diminution de la recapture et diminution du métabolisme (action au niveau de la GABA transaminase). Le site d'action direct par lequel le valproate augmente les effets du GABA est encore inconnu, mais il semblerait que l'augmentation de l'effet GABAergique entraîne une plus grande neurotransmission inhibitrice, et pourrait être à l'origine des effets dépresseurs du système nerveux central [Figure 11] [98][100].

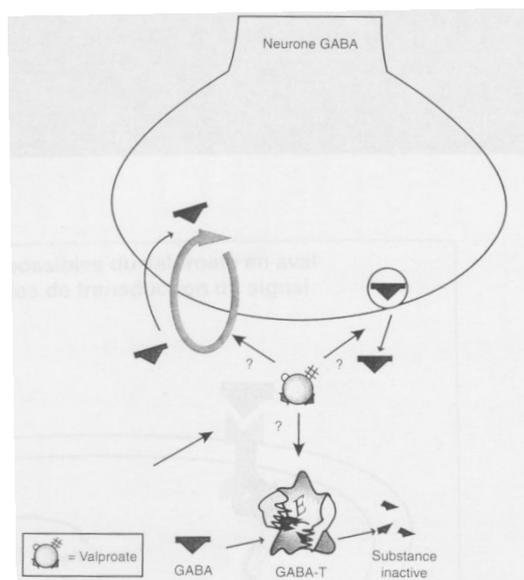


Figure 11 – Sites d’action possible du valproate sur le GABA [98] – inhibition de la recapture, augmentation de la libération ou inhibition de la dégradation par la GABA-Transaminase (GABA-T)

2.4.4 Pharmacocinétique

La biodisponibilité sanguine de l’acide valproïque après administration orale est proche de 100%. Son volume de distribution est limité au sang, au liquide céphalo-rachidien (LCR) et au cerveau. Le VPA présente donc une bonne diffusion dans le système nerveux central. Les concentrations plasmatiques maximales sont obtenues en une à deux heures après administration par voie orale. Les concentrations dans le LCR et le cerveau sont proches de celles de la fraction plasmatique libre (environ 10%), seule considérée comme active.

La demi-vie est de 15 à 17 heures et l’efficacité thérapeutique est généralement obtenue pour des concentrations sériques de 40-50 mg/l au minimum. La fourchette thérapeutique est large, 40 à 100 mg/l et si des doses supérieures sont nécessaires, les bénéfices devront être pesés par rapport au risque d’apparition d’effets indésirables, notamment les effets dose-dépendants (thrombopénie, somnolence, tremblements fins) [54].

L’équilibre plasmatique des concentrations est obtenu en trois à quatre jours. La fixation protéique est très importante (environ 90%), dose-dépendante et saturable.

L'élimination du valproate est principalement urinaire, après un métabolisme hépatique par glucurono-conjugaison et bêta-oxydation.

Le valproate n'est pas un inducteur enzymatique du cytochrome P450, contrairement à la plupart des anti-épileptiques. Il est cependant à la fois un substrat et un inhibiteur des cytochromes P450 3A4 et 2C9.

En comparaison à la forme à libération immédiate (Dépakine[®]), la forme à libération prolongée du valproate (Micropakine LP[®]), à dose équivalente, se caractérise par une absorption prolongée, une biodisponibilité similaire, et des concentrations plasmatiques maximales 7 heures après la prise plus faibles par rapport à la forme à libération immédiate. Les concentrations en valproate sont donc plus régulières et réparties de façon plus homogène dans la journée (par exemple, après une administration biquotidienne d'une même dose, l'amplitude des fluctuations plasmatiques est réduite de moitié) [51][53][54][101].

2.4.5 Posologies et modes d'administration

2.4.5.1 Posologies

La posologie initiale quotidienne est de 10 à 15 mg/kg. Les doses sont ensuite augmentées progressivement par paliers d'un ou deux jours jusqu'à obtention de la posologie minimale efficace (habituellement obtenue en une semaine environ).

La posologie moyenne est de 20 à 30 mg/kg/jour. Les doses journalières peuvent être augmentées mais les patients devront être sous étroite surveillance et la balance bénéfices/risques toujours évaluée.

Il n'a pas été établi de corrélation entre les doses, les concentrations sériques et l'effet thérapeutique. La posologie sera déterminée principalement en fonction de la réponse clinique [51][53][54][102]. Cependant, le dosage de l'acide valproïque dans le sang peut aider à

éclairer certaines situations d'inefficacité par inobservance ou des situations de surdosages pouvant expliquer certains symptômes.

2.4.5.2 Mode d'administration

La dose quotidienne est à administrer en deux à trois prises par jour pour les formes à libération immédiate (Dépakine[®]) et en une ou deux prises quotidiennes pour les formes à libération prolongée (Micropakine LP[®]).

Les granulés de Micropakine LP[®] doivent être administrés avec un aliment mou ou une boisson, froids ou à température ambiante (yaourt, jus de fruits, compote, ...), jamais avec des aliments chauds (soupe, purée, thé, café, ...). Lorsque la Micropakine LP[®] est prise avec un liquide, il est recommandé de rincer le verre avec un peu d'eau et de la boire afin d'administrer toute la dose, un peu de granulés pouvant adhérer au fond du verre. Dans tous les cas, le mélange doit être avalé immédiatement, sans être mâché. Il ne doit pas être conservé pour une utilisation ultérieure [51][53][54].

2.4.6 Contre-indications

L'acide valproïque est contre-indiqué en association à la méfloquine ou le millepertuis (détaillés dans le paragraphe 2.4.9 – interactions médicamenteuses), en cas d'hypersensibilité connue au valproate, au divalproate, au valpromide ou à l'un des constituants. Il est contre-indiqué en cas d'hépatite aiguë ou chronique, d'antécédent personnel ou familial d'hépatite sévère, notamment médicamenteuse. Enfin, l'utilisation du VPA est déconseillée tout le long de la grossesse et chez les femmes en âge de procréer sans contraception efficace. En effet, le VPA pris au cours de la grossesse entraîne un risque trois à quatre fois plus élevé (par rapport à la population générale) de développer des anomalies de la fermeture du tube neural, des dysmorphies faciales, des fentes faciales, des malformations cardiaques, rénales ou urogénitales ou des malformations des membres [51][53][54].

2.4.7 Effets indésirables

Les effets indésirables de l'acide valproïque ou de son sel de sodium sont variés :

De rares cas d'atteinte hépatique d'évolution sévère (parfois mortelle) ont été rapportées [54], imposant une surveillance des fonctions hépatiques en préthérapeutique puis régulièrement au cours du traitement (au moins durant les six premiers mois).

Une prise de poids avec œdèmes parfois importants nécessitant l'arrêt du traitement peut être retrouvée, ainsi que des tremblements, une alopécie dose-dépendante, une sédation, une somnolence, des troubles digestifs transitoires (nausées, vomissements), une aménorrhée ou des irrégularités menstruelles, une confusion et parfois des convulsions (principalement chez les patients avec de nombreux traitements) [53].

L'hyperammoniémie est un effet indésirable fréquent (présent chez plus de 10% des patients) que nous détaillerons ci-après (paragraphe 2.5) [54]. Une thrombopénie et exceptionnellement une anémie aplasique, une leucopénie, une pancréatite, des éruptions cutanées, un syndrome de Stevens-Johnson ou une hyponatrémie par sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique (ADH) peuvent aussi être retrouvés.

2.4.8 Mises en garde et précautions d'emploi

La surveillance de la fonction hépatique est nécessaire avant l'introduction du traitement puis régulièrement tous les 6 mois environ, des hépatopathies sévères, parfois mortelles ayant été rapportées en pharmacovigilance.

La surveillance de la fonction pancréatique est également nécessaire en cas notamment de manifestations digestives (nausées, vomissements, anorexie) pouvant évoquer une pancréatite.

Les pancréatites peuvent être graves, surtout si elles sont associées à une insuffisance hépatique.

Un examen hématologique (numération formule sanguine - NFS, plaquettes, temps de saignement et bilan de coagulation) sera réalisé avant l'introduction du traitement, puis en cas de saignements spontanés, d'hématomes, ou avant une intervention chirurgicale.

Chez l'insuffisant rénal, il n'est théoriquement pas nécessaire d'adapter les posologies de l'acide valproïque, cependant, il a été rapporté une diminution de la fraction liée aux protéines plasmatiques et une augmentation du volume de distribution du médicament. Ainsi, il conviendra de mettre en place une surveillance de la fraction libre d'acide valproïque et les doses d'entretien seront effectuées en fonction des résultats de ces dosages plasmatiques. Chez le patient hémodialysé, le médicament étant éliminé au cours de la dialyse, il sera administré de préférence après la séance [103].

Le valproate de sodium ne devra pas être utilisé en cas de défaillance enzymatique du cycle de l'urée, le risque d'hyperammoniémie étant augmenté.

Il conviendra d'évaluer la balance bénéfice/risque en cas d'utilisation chez un patient présentant un lupus, le VPA pouvant exceptionnellement entraîner des manifestations immunologiques.

L'apparition ou l'augmentation d'idées ou de comportements suicidaires est possible en début de traitement. Les patients devront donc être surveillés et un traitement adapté pourra être mis en place.

Enfin, une prise de poids est possible en début de traitement.

2.4.9 Interactions médicamenteuses

L'association de l'acide valproïque aux médicaments proconvulsivants ou abaissant le seuil épiléptogène devra être évaluée en raison du risque élevé d'apparition de convulsions. Ces médicaments sont notamment les antidépresseurs imipraminiques (clomipramine, imipramine, amitriptyline, ...), les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS : citalopram,

escitalopram, sertraline, paroxétine, fluvoxamine, fluoxétine), ou les neuroleptiques (phénothiazines, halopéridol, clozapine, ...).

L'acide valproïque est contre-indiqué avec le millepertuis, l'action d'inducteur enzymatique du cytochrome P450 de ce dernier va augmenter le métabolisme de l'acide valproïque et ainsi diminuer ses concentrations sériques et son efficacité.

La méfloquine, a un effet pro-convulsivant et augmente le métabolisme de l'acide valproïque (diminution des concentrations plasmatiques en VPA), entraînant une perte d'efficacité du VPA.

Il est déconseillé d'associer l'acide valproïque à la lamotrigine du fait d'une diminution du métabolisme hépatique de la lamotrigine et une d'augmentation de ses concentrations plasmatiques majorant le risque d'apparition de réactions cutanées graves (syndrome de Lyell).

Enfin, des précautions d'emploi sont nécessaires avec les médicaments suivants :

L'aztréonam, l'imipénem et le méropénem sont des inducteurs enzymatiques et entraînent la diminution des concentrations plasmatiques d'acide valproïque. Une adaptation de la posologie en acide valproïque sera donc nécessaire pendant le traitement (dosage sérique des concentrations en acide valproïque régulière tout au long du traitement antibiotique), afin de se situer dans la fourchette thérapeutique des concentrations efficaces pour le patient.

La carbamazépine est un inducteur enzymatique, elle entraîne la dégradation plus rapide de l'acide valproïque et une diminution des concentrations plasmatiques de celui-ci. De plus, une augmentation des concentrations plasmatique en carbamazépine est retrouvée ainsi que des signes de surdosage.

En cas d'association au felbamate, il existe un risque de surdosage en acide valproïque par diminution de sa clairance et augmentation des concentrations plasmatiques.

Le phénobarbital, la phénytoïne et la rifampicine sont des inducteurs enzymatiques et augmentent le métabolisme hépatique en acide valproïque, entraînant une diminution des

concentrations sériques de celui-ci. Le métabolisme hépatique de ces trois molécules (phénobarbital, phénytoïne et rifampicine) est diminué, il existe donc un risque de surdosage en ces médicaments en cas d'associations à l'acide valproïque.

En cas d'association de l'acide valproïque au topiramate, il existe un risque d'apparition d'hyperammoniémie ou d'encéphalopathie. La surveillance clinique doit donc être renforcée, notamment en début de traitement lors de l'association de ces médicaments [51][53][54][104].

2.5 Hyperammoniémie

Comme il a été vu précédemment, l'hyperammoniémie est un des effets indésirables fréquent de l'acide valproïque et de ses sels, présent chez plus de 10% des patients. C'est pourquoi nous allons maintenant nous intéresser plus particulièrement à cet effet, ses origines et ses conséquences clinique.

2.5.1 Signes cliniques d'hyperammoniémie

L'encéphalopathie hyperammonémique est une complication assez rare mais pouvant être grave du traitement par acide valproïque. Elle est caractérisée par une diminution du niveau de conscience, des déficits neurologiques focaux, un ralentissement cognitif, des vomissements, une léthargie et un engourdissement des membres [105][106].

2.5.2 Méthodes de dosage de l'ammoniémie

Le dosage de l'ammoniémie s'effectue sur du sang veineux. Le prélèvement se fait de préférence le matin à jeun, dans un tube EDTA (acide Ethylène Diamine Tétra-Acétique). Au moins 1 mL de sang est nécessaire pour une analyse correcte. Le prélèvement doit être placé dans de la glace et emmené au laboratoire le plus rapidement possible (une libération d'ammoniac étant possible à température ambiante du fait de la lyse des acides aminés).

Pour un adulte, l'ammoniémie veineuse est physiologiquement comprise entre 14 et 38 $\mu\text{mol/L}$, ces concentrations pouvant aller jusqu'à 50 $\mu\text{mol/L}$ en l'absence de signes cliniques [107][108].

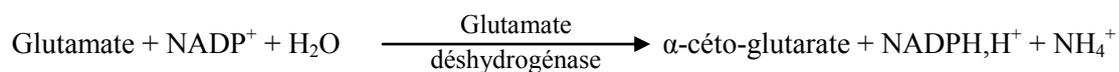
2.5.3 Les différentes sources d'ammonium et leur transport

L'ammoniac (NH_3) et son ion ammonium (NH_4^+) sont des molécules naturellement présentes dans l'organisme. Afin de comprendre l'interaction entre ces deux molécules et l'acide valproïque, nous détaillerons ici succinctement les principales sources NH_3 et NH_4^+ , ainsi que leurs méthodes de transport.

2.5.3.1 Les différentes sources d'ammonium

Physiologiquement, l'ammoniac est issu du catabolisme des produits azotés tels que la dégradation des protéines (bases puriques, pyrimidiques, ...) et de celui des autres amines endogènes (notamment les catécholamines).

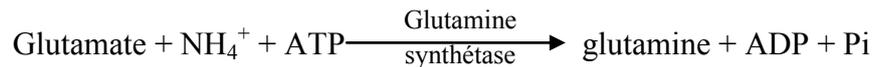
Pour exemple, l'hydrolyse des acides aminés se fait selon les réactions suivantes :



2.5.3.2 *Le transport et la dégradation de l'ion ammonium*

Il existe deux types de transport pour l'ammoniac : la glutamine et le cycle de l'urée.

La glutamine est un acide aminé transporteur d'amine et le transport se fait de la façon suivante, à partir du glutamate :



Le cycle de l'urée permet la transformation de d'ammoniac (NH₃) en urée ainsi que son élimination rénale. [Annexe 8]

2.5.4 **Physiopathologie de l'hyperammoniémie induite par le VPA**

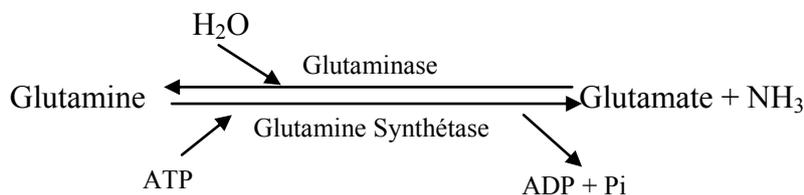
L'acide valproïque a une structure proche de celle des acides gras et va pouvoir entrer en compétition avec ceux-ci au niveau de leur transport, de leur métabolisme intra-mitochondrial et de leur élimination. Bien que la physiopathologie ne soit pas encore complètement élucidée, plusieurs effets toxiques sont visibles : une interférence avec le métabolisme des acides gras et une hypocarnitinémie [105][109].

2.5.4.1 *Hyperammoniémie*

L'hyperammoniémie est l'élévation des taux sanguins d'ammoniac au-delà de 50 µmol/L. Elle est fréquente lors d'un traitement par acide valproïque et est issue de deux mécanismes : l'un au niveau hépatique, l'autre au niveau rénal.

Au niveau hépatique, l'acide valproïque entraîne l'inhibition de la carbamoyl-phosphate-synthétase I, première enzyme du cycle de l'urée. Cette inhibition est dose-dépendante et l'inhibition du cycle de l'urée entraîne l'altération du métabolisme des acides aminés. L'ammoniac ne pouvant entrer dans le cycle de l'urée, il va s'accumuler dans le sang et entraîner l'augmentation de l'ammoniémie [110] [Annexe 8].

Au niveau rénal, la modification de la perméabilité mitochondriale est due aux métabolites de l'acide valproïque et entraîne l'augmentation du transport de glutamine et la stimulation de la glutaminase rénale. Ces modifications ont pour conséquence l'augmentation de la production d'ammoniac dans le rein [Annexe 9].



2.5.4.2 Compétition de l'acide valproïque et des acides gras

Le VPA a une structure proche de celle des acides gras à courte chaîne carbonée, il a la capacité d'entrer en compétition avec ceux-ci lors de leur métabolisme hépatique : au cours de la β -oxydation mitochondriale et de l' ω -oxydation dans le réticulum endoplasmique.

La β -oxydation mitochondriale du VPA nécessite le transport de ce dernier du cytosol de la cellule vers la matrice de la mitochondrie. Ce transport s'effectue par la même voie que les acides gras à courte chaîne carbonée, via la 'navette de la carnitine' [Figure 12] :

- Dans le cytosol, le VPA se lie à un CoA-SH pour former un valproyl-CoA, capable de traverser la membrane externe de la mitochondrie.
- Dans l'espace inter-membranaire, le valproyl-CoA s'associe à une carnitine pour former une valproyl-carnitine + CoA, grâce à la CPT1 (la carnitine palmityl transférase 1).

- La valproyl-carnitine va pouvoir traverser la membrane interne de la mitochondrie, en échange d'une carnitine simple qui sort de la matrice mitochondriale (sous l'action de la CT, la carnitine translocase).
- Une fois dans la matrice de la mitochondrie, la CPT2 (carnitine palmityl transférase 2) permet la transformation de la valproyl-carnitine + CoA en carnitine seule + valproyl-CoA. Le valproyl-CoA ainsi transféré dans la matrice mitochondriale peut entrer dans le processus de la β -oxydation et la carnitine libérée peut retraverser la membrane interne de la mitochondrie, vers l'espace inter-membranaire afin de pouvoir faire entrer une autre valproyl-carnitine dans la matrice mitochondriale.

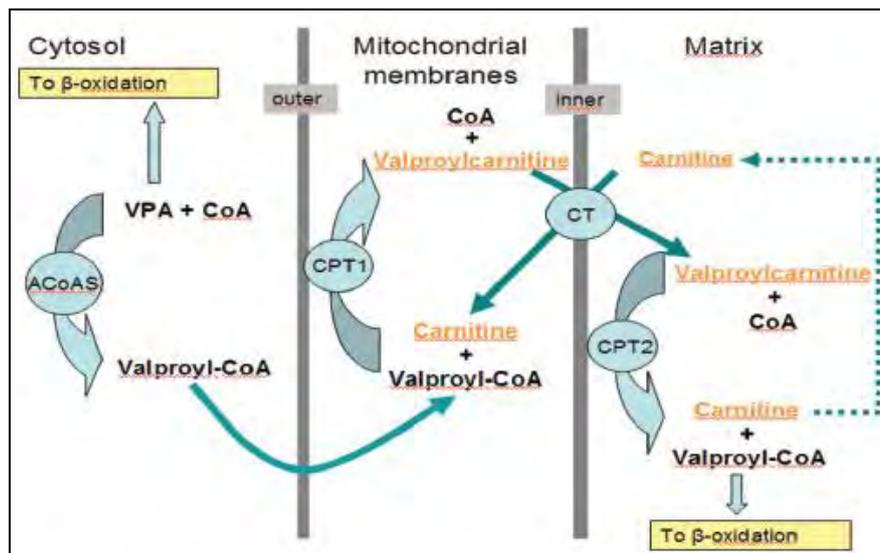


Figure 12 - La 'navette de la carnitine' [109]

(ACoAS – acétylCoA synthétase – CoA : coenzyme A – CPT : carnitine palmityl transférase – CT : carnitine translocase)

La diminution de la β -oxydation physiologique des acides gras aboutit à une plus faible proportion d'acétyl-CoA formé. [Annexe 10]

L' ω -oxydation est physiologiquement responsable d'une petite fraction du métabolisme du VPA et elle peut, dans des cas de traitements au long cours ou à hautes doses, être plus présente et augmenter le risque de toxicité (par formation de métabolites plus hépatotoxiques

comme l'acide 2-propyl-4-pentenoïque). Les acides gras non inclus dans la β -oxydation seront dégradés par ce phénomène.

La diminution de la β -oxydation et l'augmentation de l' ω -oxydation des acides gras en cas de traitement par VPA va avoir plusieurs effets [Figure 13] :

- La diminution de la β -oxydation va entraîner la diminution des taux d'Acétyl-CoA produits, ce qui conduit à la diminution de la production de NAGA (acide N-acétyl glutamique). Le NAGA a physiologiquement la capacité d'activer la CPS1, première enzyme du cycle de l'urée visant à l'élimination urinaire de l'ammoniaque transformé en urée. La diminution des taux de NAGA va donc moins stimuler la CPS1, et l'entrée de NH_4^+ dans le cycle de l'urée sera diminuée.
- L'augmentation de l' ω -oxydation entraîne la formation de métabolites du VPA, notamment l'acide 2-propyl-4-pentenoïque, qui est un inhibiteur de la CPS1. L'inhibition de la CPS1 est renforcée et le cycle de l'urée est un peu plus inhibé.

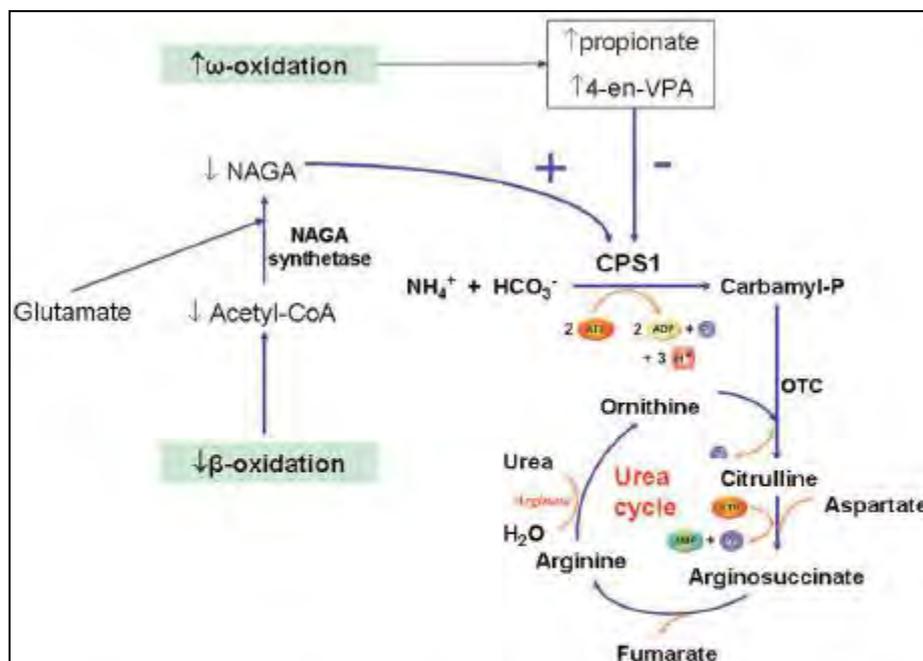


Figure 13 - Effets de la β -oxydation et de l'augmentation de l' ω -oxydation des acides gras et du VPA sur le cycle de l'urée [109]

(NAGA : acide N-acétyl glutamique – CoA : coenzyme A – CPS : carbamyl phosphate synthetase – OTC : ornithine transcarbamylase – 4-en-VPA : acide 2-propyl-4-pentanoïque)

Il est à noter qu'un traitement conjoint par acide valproïque et phénytoïne, topiramate ou carbamazépine favorise la formation de ces métabolites hépatotoxiques et augmente le risque de survenue de l'hyperammoniémie [105].

2.5.4.3 Hypocarnitinémie

2.5.4.3.1 Généralités sur la carnitine

La carnitine est l'acide 3-hydroxy-4-triéthylammino-butyrique, une amine quaternaire, naturellement retrouvée dans les viandes et les laits [Figure 14].

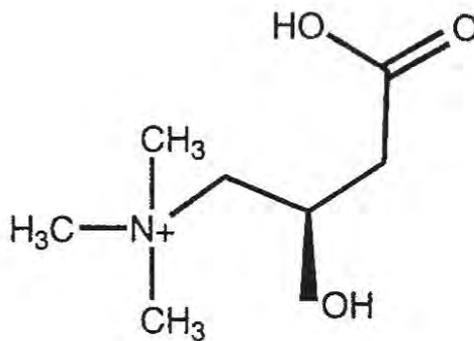


Figure 14 - La L-carnitine [111]

Ses apports sont exogènes à 75%, par la viande rouge et les produits frais. Elle peut cependant être synthétisée de façon endogène, à partir de deux acides aminés, la lysine et la méthionine.

La carnitine est stockée au niveau des muscles squelettiques, mais aussi dans les tissus à besoins énergétiques élevés (muscle cardiaque, foie ou glandes surrénales par exemple).

La carnitine possède plusieurs fonctions métaboliques :

- 1) Au niveau du métabolisme lipidique, elle permet le transfert des acides gras à longue chaîne carbonée à travers la membrane mitochondriale, du cytosol vers la matrice de la mitochondrie. Dans la mitochondrie, les acides gras pourront subir la β -oxydation. La β -oxydation aboutit à la formation d'acétylCoA qui entrera dans le cycle de Krebs (voie terminale de l'oxydation des molécules énergisantes qui conduit à la production d'ATP).
- 2) Elle permet la transformation d'AcylCoA en AcylCarnitine. Cette transformation permet de protéger les membranes cellulaires des effets toxiques des groupements Acyls libres.

2.5.4.3.2 Liens avec l'acide valproïque

L'acide valproïque va entraîner la déplétion des réserves en carnitine, surtout pour des traitements à long terme et à hautes doses.

- L'acide valproïque a la capacité de se lier à la carnitine pour former la valproyl-carnitine. Celle-ci est transportée hors de la mitochondrie et excrétée dans les urines. Cependant, ce phénomène de l'élimination urinaire de la valproyl-carnitine n'est que de 1% environ. Le VPA n'entraîne donc pas la déplétion en carnitine par ce seul phénomène.
- Le VPA a la capacité de diminuer la résorption tubulaire rénale de la carnitine et de l'acyl-carnitine.
- Le VPA diminue la synthèse endogène de carnitine par blocage de l'enzyme permettant sa synthèse (la butyro-bétaine-oxydase).
- Le valproyl-CoA inhibe le transporteur membranaire de la carnitine, ce qui entraîne la diminution du transport de la carnitine extra-cellulaire vers la cellule et la mitochondrie.
- Les métabolites du VPA peuvent s'associer au coenzyme A réduit (CoA-SH) mitochondrial, ce qui va entraîner la diminution du *pool* de CoA-SH libre. La restauration des réserves de carnitine mitochondriale (à partir d'Acyl) sera alors plus difficile.

- Enfin, la déplétion en CoA-SH altère la β -oxydation des acides gras (de même que celle de l'acide valproïque) et altère la production d'ATP. Ceci a pour conséquences l'altération encore plus importante du transporteur membranaire de la carnitine, celui-ci étant ATP-dépendant.

L'augmentation progressive de la clairance de la carnitine rénale, de l'acyl-carnitine et la diminution de la réabsorption de la carnitine seule amplifient le phénomène [94][108][109].

2.5.4.3.3 Conséquences de la carence en carnitine

Une carence en carnitine va entraîner l'altération du transport des acides gras vers la matrice de la mitochondrie. Ceci aura pour conséquence la diminution de la β -oxydation et ainsi, la diminution des taux d'AcétylCoA et d'ATP. La diminution de la β -oxydation orientera préférentiellement les métabolites du VPA vers l' ω -oxydation.

La déplétion en carnitine peut aussi provenir d'une accumulation intracellulaire d'acétylCoA (toxiques). Cette accumulation peut résulter d'une déficience de plusieurs processus enzymatiques (gluconéogénèse ou oxydation des α -céto-acides, entre-autres).

Enfin, la déplétion en carnitine peut entraîner une accumulation d'ammoniac (et une hyperammoniémie) par altération du cycle de l'urée.

Deux options sont possibles :

- une inhibition de la CPS1 (première enzyme du cycle de l'urée) par les produits de l' ω -oxydation
- diminution de la synthèse de la NAGA à partir d'acétyl-CoA et de glutamate, grâce à la NAGA-synthétase ; la NAGA étant un cofacteur important de la CPS1 [109].

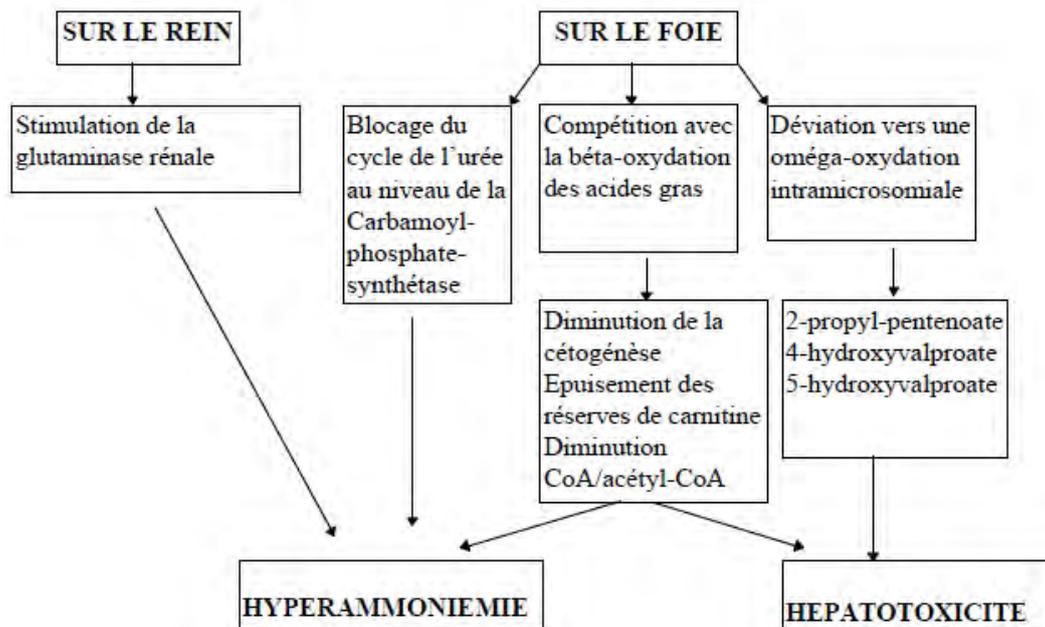


Figure 15 - Effets délétères de l'acide valproïque [110]

2.5.5 Stratégie thérapeutique de l'hyperammoniémie

2.5.5.1 Diminution de la production d'azote

Dans le but de la diminution des taux d'ammonium dans le sang, il faudra limiter l'apport en azote en arrêtant l'apport exogène en protéine (notamment les viandes) et il conviendra de forcer l'anabolisme protéique en assurant une nutrition glucido-lipidique exclusive [112]. Ceci va permettre de créer une carence d'apport et la consommation de l'ammoniac présent dans l'organisme.

2.5.5.2 Supplémentation en L-carnitine (Lévocarnil[®])

2.5.5.2.1 Indications

Le Lévocarnil[®] est indiqué dans les déficits primaires en carnitine, les déficits secondaires aux aciduries organiques ainsi qu'en cas de déficit de la β -oxydation des acides gras [102].

Au long cours, la L-carnitine est indiquée pour corriger les déficits et les signes cliniques fonctionnels induits par l'acide valproïque.

En cas d'intoxication aiguë à l'acide valproïque, la L-carnitine permet une diminution plus rapide des taux d'ammoniémie [110].

2.5.5.2.2 Posologies, pharmacocinétique, effets indésirables et contre-indications

La posologie de L-carnitine lors d'une intoxication aiguë à l'acide valproïque varie de 50 à 100 mg/kg/jour pour une administration orale et de 25 à 75 mg/kg/jour pour une administration intraveineuse. La demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures. Les effets indésirables sont limités (diarrhées à fortes doses lors des prises par voie orale, réversibles à la diminution des posologies) et il n'existe aucune contre-indications à l'administration de ce médicament [54][110].

2.5.5.3 Apport en acides aminés essentiel, vitamines et minéraux

Les acides aminés essentiels sont ceux que le corps humain ne peut pas synthétiser ou qu'il ne peut pas synthétiser en quantités suffisantes (tryptophane, lysine, méthionine, phénylalanine, thréonine, valine, leucine et isoleucine). Pour éviter les carences (dues à l'arrêt de l'apport en protéines animales notamment), une supplémentation est nécessaire, ainsi qu'un apport en calcium, sélénium, magnésium, fer, zinc et vitamines [108].

2.5.5.4 Traitement par lactulose (Duphalac®)

Le lactulose est un disaccharide synthétique composé de fructose et de galactose qui, lorsqu'ils sont pris par voie orale, sont très peu absorbés dans le tube digestif. Au niveau du colon, le lactulose est métabolisé par les bactéries saccharolytiques de la flore intestinale, en acide lactique et acide acétique qui sont éliminés dans les selles [54].

Le lactulose a deux effets. Le premier est un effet laxatif osmotique par augmentation de l'hydratation et du volume du contenu colique. Le deuxième effet est un effet acidifiant (diminution du pH colique après transformation du lactulose en acide acétique et acide lactique), ce qui provoque l'ionisation du NH_3 (produit par les bactéries de la flore colique) en NH_4^+ , très peu absorbé par le tube digestif. Il permet ainsi la réduction de l'absorption d'ammoniac [54].

3 ETUDE OBSERVATIONNELLE REALISEE A L'UCC DE TOULOUSE : UTILISATION DE L'ACIDE VALPROÏQUE DANS LES TROUBLES DU COMPORTEMENT RESISTANTS AUX PSYCHOTROPES

Face aux troubles du comportement de la personne âgée et dans certains cas de résistance aux traitements habituels et aux thérapies cognitivo-comportementales, les médecins utilisent l'acide valproïque ou le valproate de sodium (Depakine[®], Depakine Chrono[®], Micropakine LP[®]) pour tenter de traiter ces troubles du comportement de la personne âgée démente [51][53].

La deuxième partie de ce travail présente l'étude observationnelle réalisée au sein de l'UCC de Toulouse concernant l'utilisation de l'acide valproïque dans le cadre du traitement des troubles du comportement liés aux démences.

3.1 Contexte de l'étude

Au sein de l'UCC, les médecins sont souvent confrontés à une résistance aux traitements ou à des déserts thérapeutiques, face à des patients présentant des troubles du comportement sévères. Les médecins disposent de peu ou pas de thérapeutiques adaptées aux maladies neuro-dégénératives avec troubles du comportement car, dans la littérature, peu d'études et peu de spécialités sont disponibles. Les techniques comportementales associées aux psychotropes sont des pratiques courantes pour arriver à un état d'équilibre clinique mais sont parfois insuffisantes.

Comme développé plus tôt dans les paragraphes 'effets indésirables des neuroleptiques' et 'risques liés à l'utilisation des neuroleptiques et intérêt de leur épargne', l'utilisation des psychotropes et notamment des neuroleptiques au long cours chez la personne âgée possède de nombreux effets délétères.

Nous avons choisi d'observer l'évolution des troubles du comportement des patients à la suite de la mise en place du traitement par acide valproïque. L'étude a été observationnelle, aucun prélèvement sanguin ni examen biologique n'a été surajouté aux soins courants des patients. L'ensemble des examens et des observations étaient compris dans la prise en charge à l'UCC.

3.2 Matériel et méthodes

3.2.1 Lieu de l'étude

Cet essai a été réalisé au sein de l'Unité Cognitivo-Comportementale (UCC) du Centre Hospitalier Universitaire de Purpan à Toulouse. Le service, sur le site de Casselardit, a une capacité de douze lits.

Au cours de cette étude, étaient présents dans le service, un interne en médecine générale, un neurologue sénior, un psychiatre effectuant les visites une fois par semaine (et effectuant des visites supplémentaires si nécessaire), ainsi qu'une équipe d'infirmières (deux équivalent temps plein) et d'aides soignantes (trois équivalents temps plein). Une assistante sociale, un kinésithérapeute, ainsi qu'une musicothérapeute complètent l'équipe médicale et paramédicale. Un pharmacien réalisait l'analyse pharmaceutique quotidienne et préparait les casiers nominatifs de traitements des patients trois fois par semaine.

3.2.2 Recrutement

Les patients ont été inclus dans cette étude observationnelle entre Janvier 2012 et Juillet 2013. Ils présentaient des signes d'agitation, d'opposition, d'agressivité ou d'impulsivité, ou une association de plusieurs de ces symptômes et ne présentaient pas de contre-indication à l'acide valproïque.

3.2.3 Traitements

Nous avons relevé et analysé les traitements en cours d'hospitalisation et les prescriptions de sortie de l'UCC. Outre les prescriptions d'acide valproïque, nous nous sommes intéressés aux coprescriptions de neuroleptiques, d'antidépresseurs et d'anxiolytiques.

3.2.4 Dosages et cotation de l'évolution

3.2.4.1 Ammoniémie

Après décision des médecins de traiter les patients par acide valproïque et de les inclure dans l'étude, les dosages d'ammoniémie ont été effectués avec les prélèvements sanguins courants, le matin à jeun.

L'échantillon sanguin, prélevé sur tube hépariné ou EDTA, servant au dosage de l'ammoniémie était séparé des autres tubes test et envoyé rapidement au laboratoire, dans de la glace.

Une ammoniémie inférieure à 50 $\mu\text{mol/L}$ et sans signes cliniques était considérée comme normale.

Chaque prélèvement a été réalisé dans le cadre des soins quotidiens. Les dosages d'ammoniémie ont été effectués avant l'introduction de l'acide valproïque (dosage préthérapeutique, J-1 ou J0), puis entre le deuxième et le quatrième jour de traitement par VPA. Au-delà du cinquième jour, les prélèvements ont été effectués en fonction de l'évolution des signes cliniques du patient.

3.2.4.2 Cotation de l'évolution

En regard des observations médicales, les évolutions cliniques des patients ont été cotées 'favorables' à chaque amélioration clinique et 'défavorables' lorsqu'aucune amélioration n'avait lieu ou lorsqu'une aggravation des symptômes était présente.

3.2.4.3 Analyse statistique

Les valeurs quantitatives sont exprimées en moyenne +/- SEM et ont été testées par un test de Student ou un Mann et Whitney en fonction des effectifs.

3.3 Résultats

3.3.1 Caractéristiques de la population

3.3.1.1 Généralités

Trente-cinq patients ont été inclus dans l'étude, selon les quatre critères suivants : opposition, agitation, agressivité et impulsivité.

L'âge moyen était de 79.8 ans (+/- 1.47) avec une majorité d'hommes. La clairance à la créatinine moyenne (selon Cockcroft) était de 67.1 ml/min (+/- 5.76).

Aucun patient ne présentait de maladie ou d'insuffisance hépatique, ni des troubles du rythme cardiaque.

Cinq patients sur les 35 avaient des antécédents d'épilepsie (soit 14.7%).

[Tableau 1]

Caractéristiques de la population	n=35
Age moyen +/- SEM (ans)	79.8 +/- 1.47
Sexe masculin – n (%)	23 (66%)
Sexe féminin – n (%)	12 (34%)
Cl créatinine (ml/min) moy +/- SEM	67.1 +/- 5.76
Antécédents hépatiques – n (%)	0 (0%)
Insuffisance hépatique – n (%)	0 (0%)
Antécédents d'épilepsie – n (%)	5 (14.7%)

Tableau 1 – Caractéristiques de la population étudiée

3.3.1.2 Prise en charge thérapeutique de la population étudiée

A l'entrée à l'UCC et au cours de l'hospitalisation, 26 patients ont été traités par neuroleptiques (74.29%), 21 par antidépresseurs (60%) et 29 par anxiolytiques (82.86%) ; chaque patient pouvant être traité par une ou plusieurs de ces familles médicamenteuses. Les différentes associations de traitement sont présentées ci-dessous [Figures 1-a et 1-b].

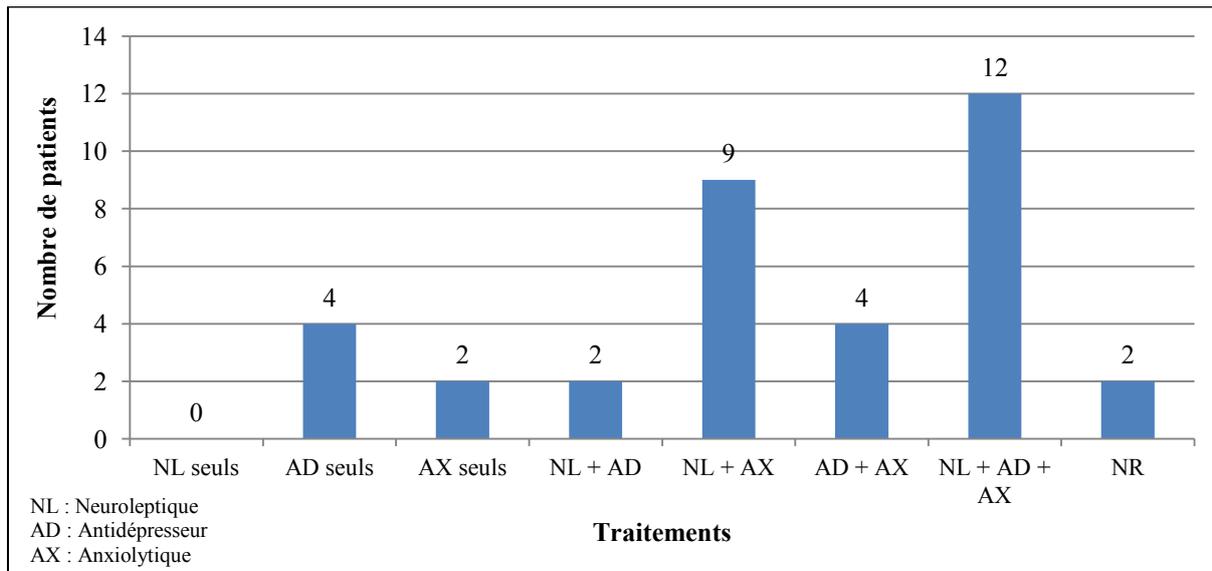


Figure 1-a – Association des différents psychotropes (en nombre de patients)

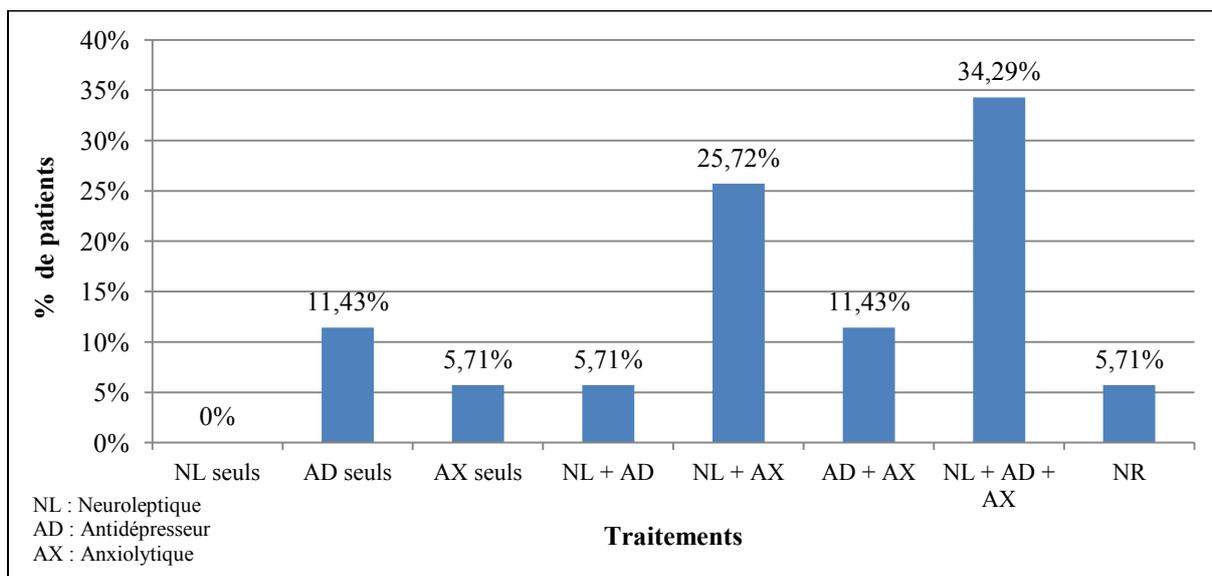


Figure 1-b – Association des différents psychotropes (en %)

3.3.2 Classification et répartition des signes cliniques

3.3.2.1 Classification des signes cliniques

Sur les trente-cinq patients, nous retrouvons la répartition des signes cliniques suivante : treize patients ont été traités pour opposition (37.14%), vingt-neuf pour agressivité (82.86%), vingt-et-un pour agitation (60%) et huit pour impulsivité (22.86%). Chaque patient pouvant être traité pour une ou plusieurs de ces indications [Figure 2].

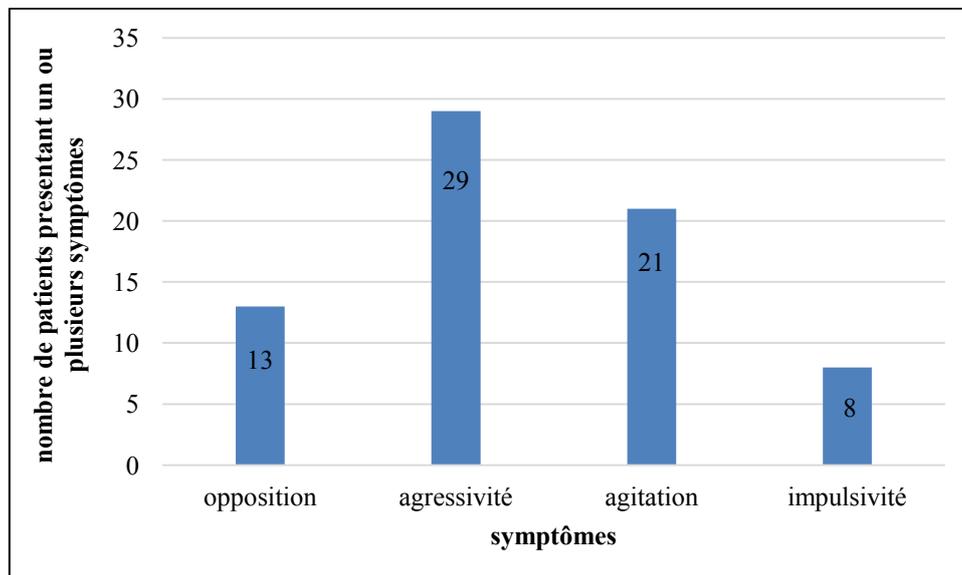


Figure 2 – Indications de l'acide valproïque, troubles du comportement présentés par les patients

3.3.2.2 Répartition des signes cliniques

27 patients sur les 35 (soit 77.14%) présentent l'association de deux ou trois symptômes [Figures 3 et 4].

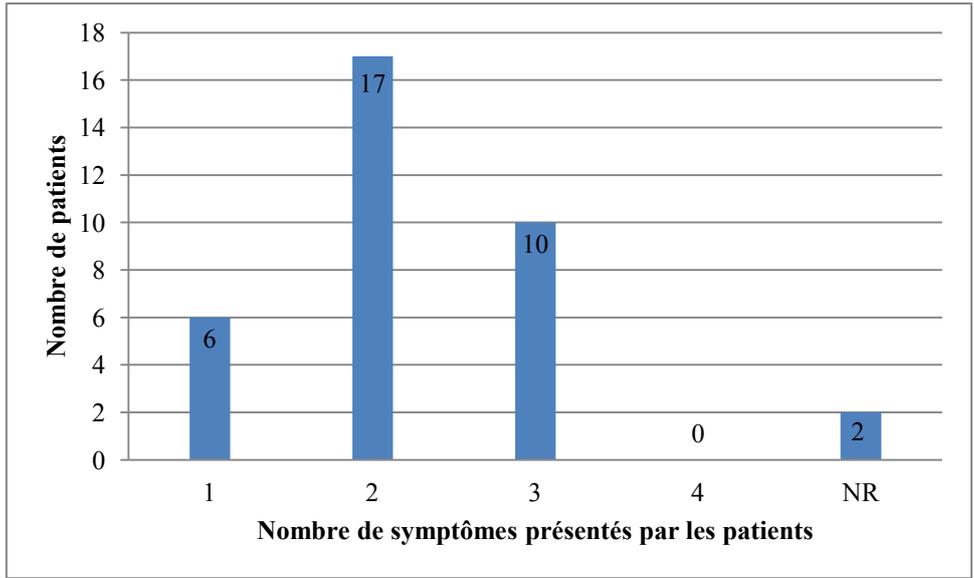


Figure 3 – Nombre de symptômes présentés par les patients

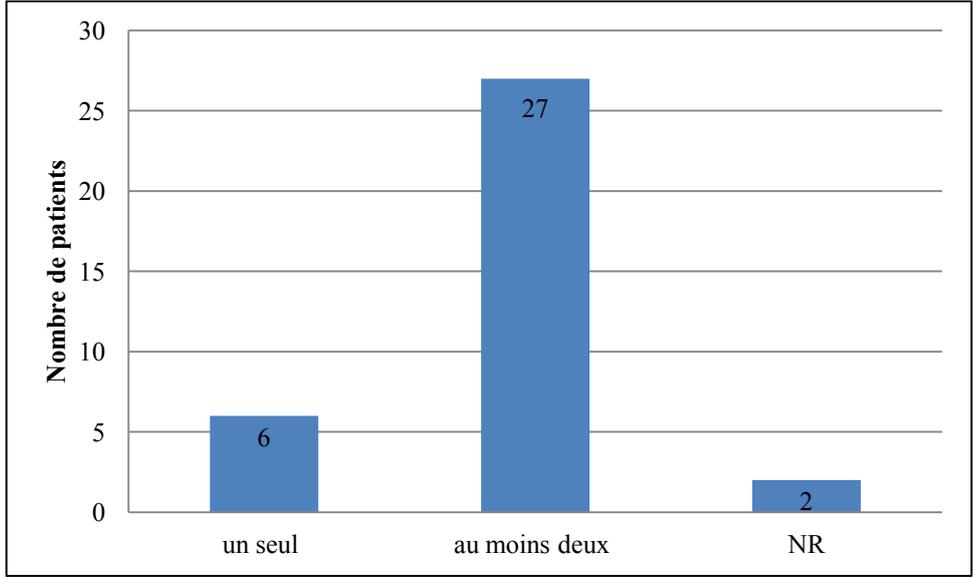


Figure 4 - Association de symptômes présentés par les patients

3.3.3 Evaluation clinique du traitement par acide valproïque

L'évaluation a porté sur les différents types de réponse à l'acide valproïque (contenue dans les observations médicales) : réponses favorables, absence de réponse ou réponses défavorables.

L'étude aboutit aux résultats suivants : vingt patients ont eu une réponse favorable (57.14%), cinq n'ont pas eu de réponse (14.29%) et huit ont développé une hyperammoniémie clinique – réponse défavorable (22.86%). Pour deux patients (5.71%), le traitement n'a pas pu être évalué, ceux-ci étant dans l'incapacité de prendre un traitement [Figure 5].

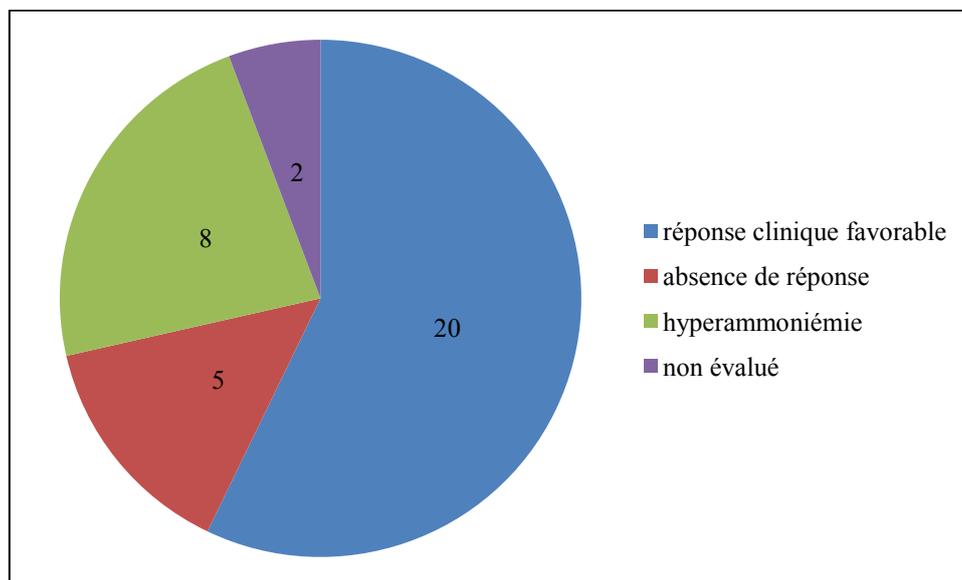


Figure 5 – Répartition (en nombre de patients) de la réponse à l'acide valproïque

3.3.3.1 Réponses favorables

L'efficacité sera évaluée sur les différents signes cliniques et sur le délai de la réponse clinique.

3.3.3.1.1 Efficacité du VPA par signes cliniques

Nous constatons une amélioration variée des différents signes cliniques, présentée figures 6-a et 6-b.

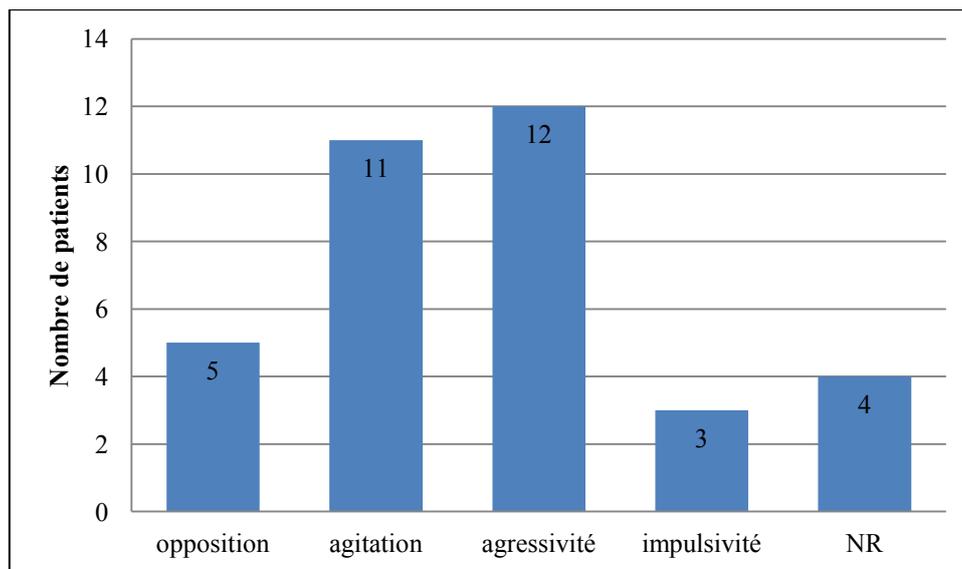


Figure 6-a - Amélioration des signes cliniques après traitement par acide valproïque

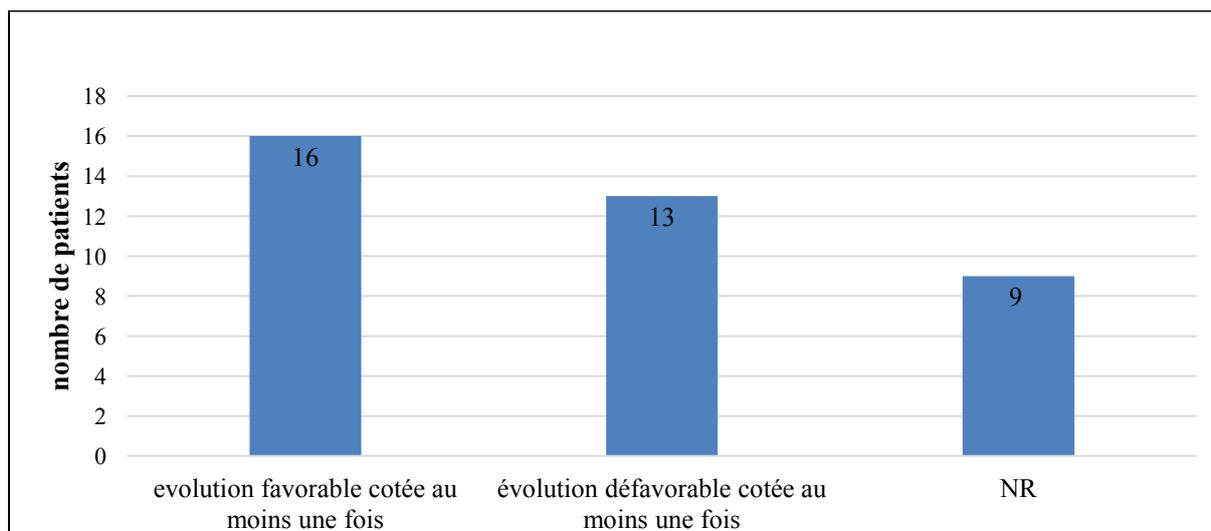


Figure 6-b – Evolution des patients au cours de l'hospitalisation

Nous avons noté que les patients traités par acide valproïque ont tendance à avoir une évolution cotée favorablement au moins une fois au cours de leur séjour à l'UCC [Figure 7].

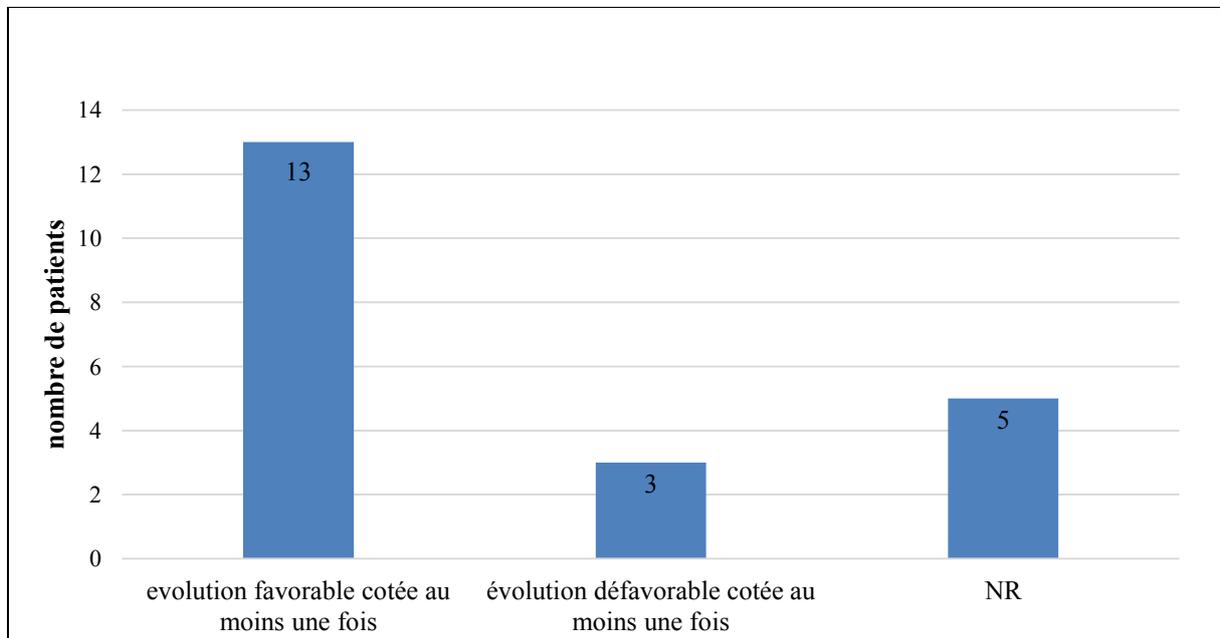


Figure 7 – Evolution des patients sortant avec l'acide valproïque

3.3.3.1.2 Délais d'efficacité du VPA

Il nous a paru intéressant d'évaluer à partir de quel moment le traitement était efficace. Trois temps ont été déterminés pour l'évaluation : dès l'introduction du traitement (J1), à partir de J14 et au-delà de J21 [Figure 8].

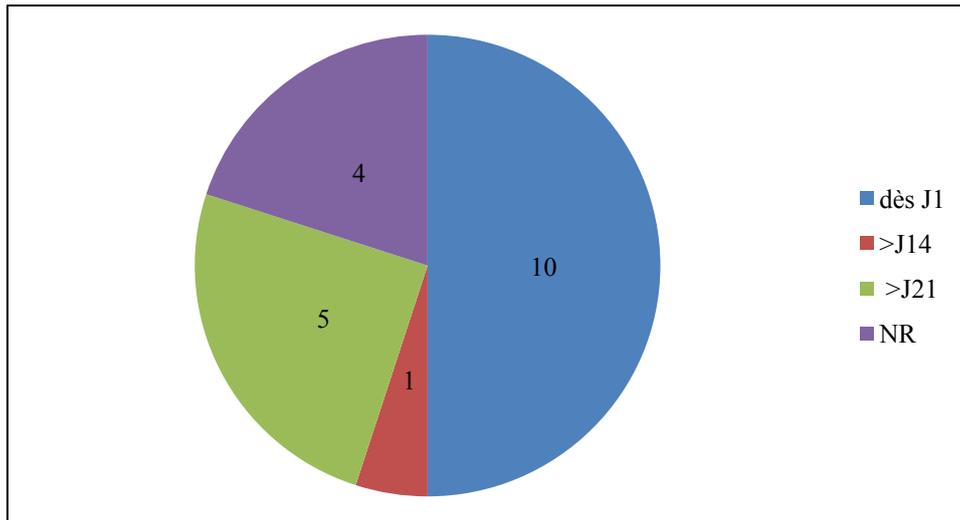


Figure 8 - Répartition des patients en fonction du début de la réponse clinique au VPA

3.3.3.2 Absence de réponse

L'étude révèle l'absence de réponse pour cinq patients (14.29%). L'acide valproïque n'a pas eu d'effet sur les signes cliniques étudiés.

3.3.3.3 Signes cliniques d'hyperammoniémie

Huit patients sur les trente-cinq ont présenté des signes cliniques d'hyperammoniémie, soit 22.85% de patients qui développent cet effet indésirable [Figure 9].

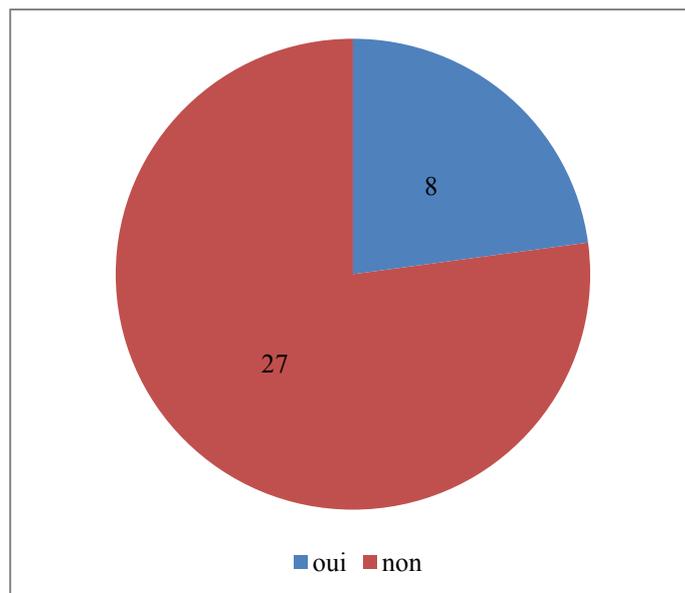


Figure 9 – Présence de signes cliniques d’hyperammoniémie

Sur les huit patients ayant présenté des signes cliniques d’hyperammoniémie, le traitement par acide valproïque a dû être arrêté chez sept d’entre eux (87.5%). Pour un patient sur les huit, les symptômes d’hyperammoniémie ont régressé à la diminution de la posologie de l’acide valproïque et le traitement a pu être poursuivi à dose inférieure.

3.3.4 Evolution biologique des taux d’ammoniémie au cours du traitement

Au cours du traitement par acide valproïque, l’évolution des ammoniémies est représentée dans la figure 10-a où nous observons, lors du dosage préthérapeutique (J-1), une ammoniémie moyenne de $44.65 \mu\text{mol/L} \pm 2.84$. Après instauration du traitement, entre J2 et J4, la moyenne était de $59.93 \mu\text{mol/L} \pm 6.84$. Au-delà de J5, les dosages effectués en fonction de l’évolution clinique du patient montrent une moyenne de $60.95 \mu\text{mol/L} \pm 4.43$.

En détaillant les trois groupes (évaluation avant traitement, entre J2 et J4, et au-delà de J5), la variation des taux d’ammoniémie n’est pas significative [Figure 10-a].

Cependant, en présentant les résultats en ‘avant traitement par acide valproïque’ et ‘après traitement par acide valproïque’, nous observons une augmentation significative des taux d’ammoniémie. Les ammoniémies moyennes relevées avant traitement sont de $44.65\mu\text{M} \pm 2.84$ et les ammoniémies moyennes après mise en route du traitement sont de $60.69\mu\text{M} \pm 3.71$ ($p=0.00098$) [Figure 10-b].

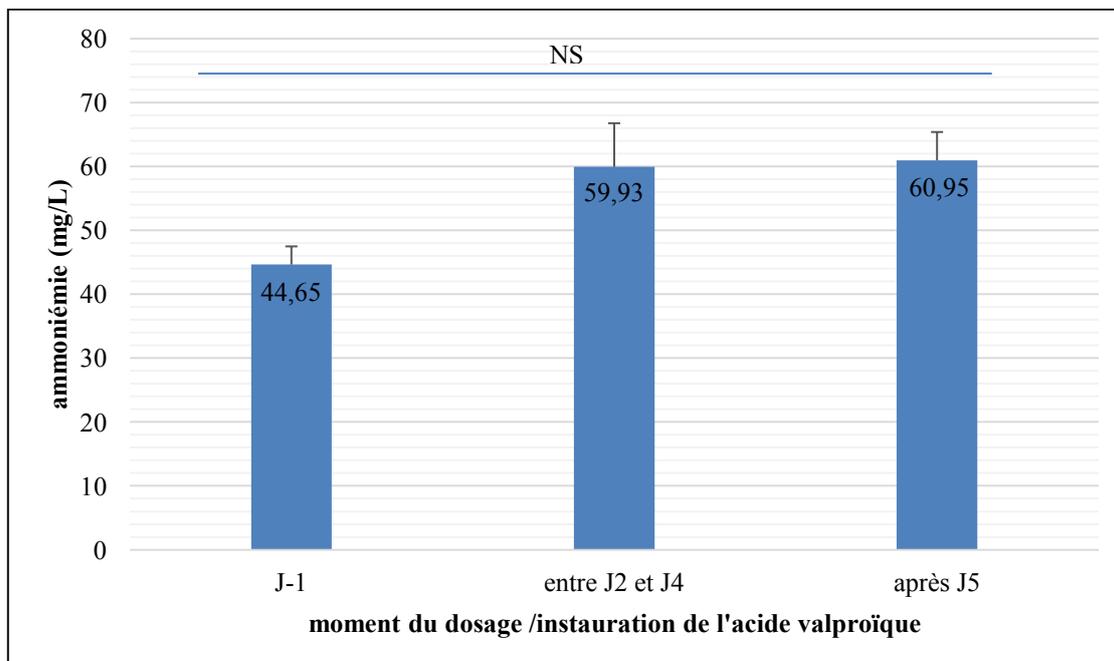


Figure 10-a – Evolution des taux d’ammoniémie après introduction de l’acide valproïque

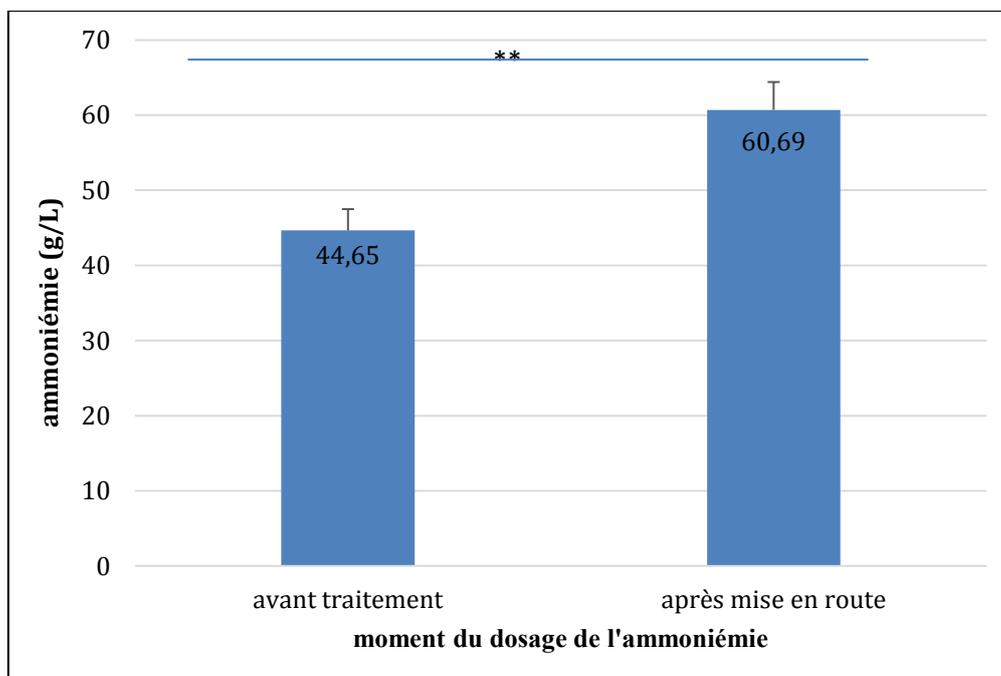


Figure 10-b – Evolution de l’ammoniémie avec l’acide valproïque

Les patients pour lesquels l'évolution clinique a été quottée favorablement au moins une fois dans les observations médicales ou sortant avec l'acide valproïque n'ont pas des taux d'ammoniémie significativement différents des patients dont l'évolution clinique a été quottée défavorablement sous VPA ($p=0.092$) [Figure 11].

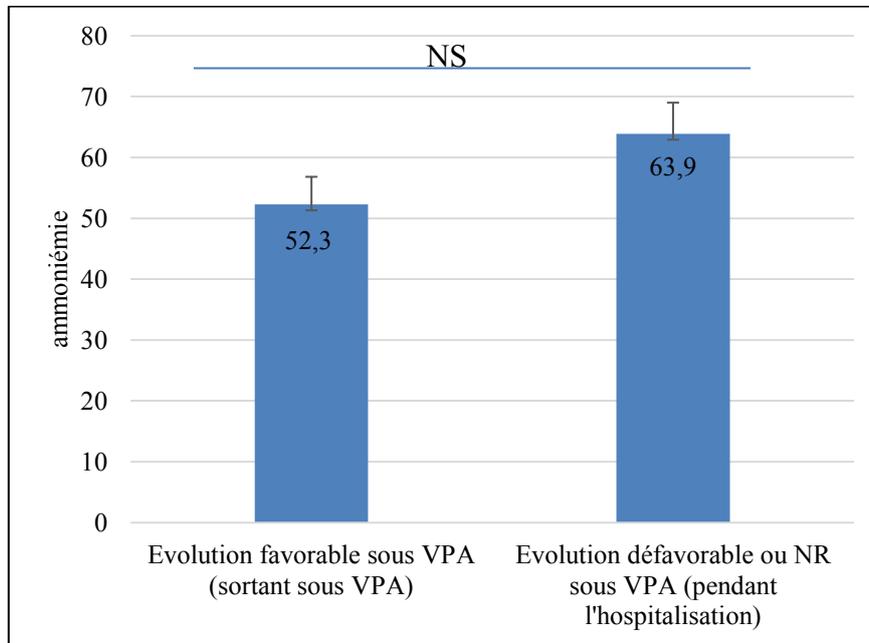


Figure 11 – Evolution favorable ou défavorable et taux d'ammoniémie

3.3.5 Traitements de sortie

Nous présentons ci-dessous les traitements de sortie des patients, en fonction du type de réponse à l'acide valproïque.

Les patients ayant répondu favorablement à l'acide valproïque sont sortis avec celui-ci (seul ou associé). Les patients pour lesquels l'essai n'a pas été concluant (absence de réponse ou hyperammoniémie clinique) sont sortis de l'UCC avec un traitement à base de psychotropes.

3.3.5.1 Traitements de sortie des patients ayant répondu favorablement à l'acide valproïque

Vingt patients sur les trente-cinq traités (soit 57.14%) sont sortis du service avec de l'acide valproïque. Celui-ci était prescrit seul pour neuf patients soit 45%. Il était associé à une benzodiazépine chez sept patients (soit 35%), à un neuroleptique chez deux patients (soit 10%) ou à un antidépresseur chez deux patients (soit 10%) [Figure 12].

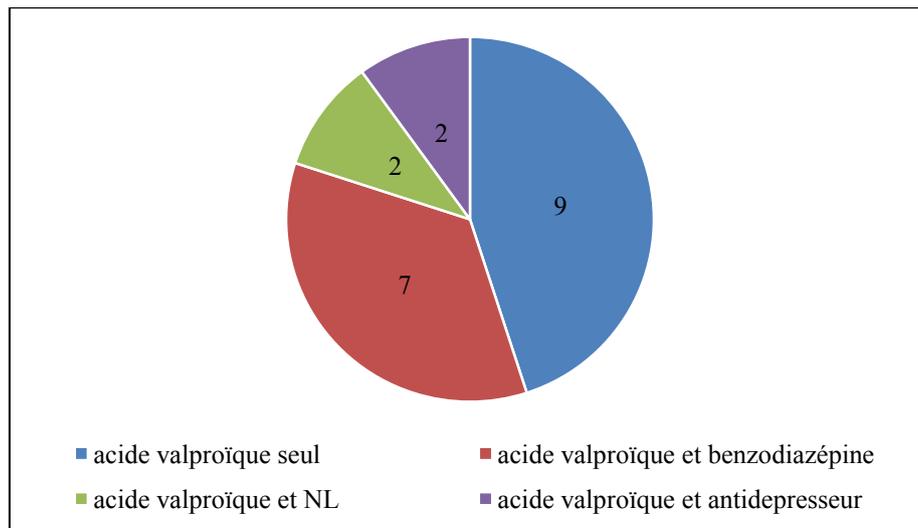


Figure 12 – Coprescriptions de l'acide valproïque à la sortie de l'UCC

Nous présentons ci-dessous les posologies moyennes d'acide valproïque prescrites aux patients sortants de l'UCC [Figure 13].

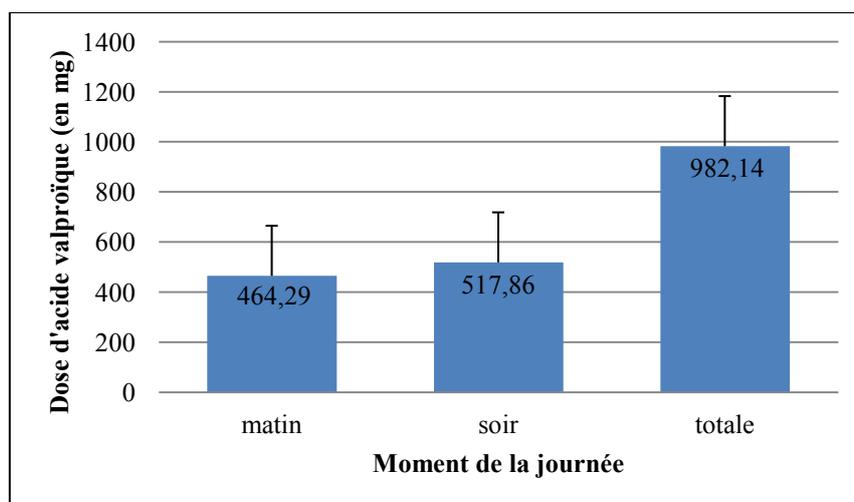


Figure 13 - Posologies moyennes d'acide valproïque à la sortie de l'UCC

3.3.5.2 Traitements de sortie des patients pour lesquels le traitement par acide valproïque n'a pas été concluant

Quinze patients sont sortis du service sans acide valproïque, du fait d'une mauvaise efficacité ou d'une intolérance (apparition de l'hyperammoniémie). Sur ces quinze patients, deux sont sortis avec un autre anti-épileptique, la gabapentine (NEURONTIN®) soit 13.33%. Dix d'entre eux sont sortis avec des neuroleptiques (66.67%), et trois avec une benzodiazépine ou d'autres traitements à visée comportementale (20%). Les résultats sont présentés Figure 14.

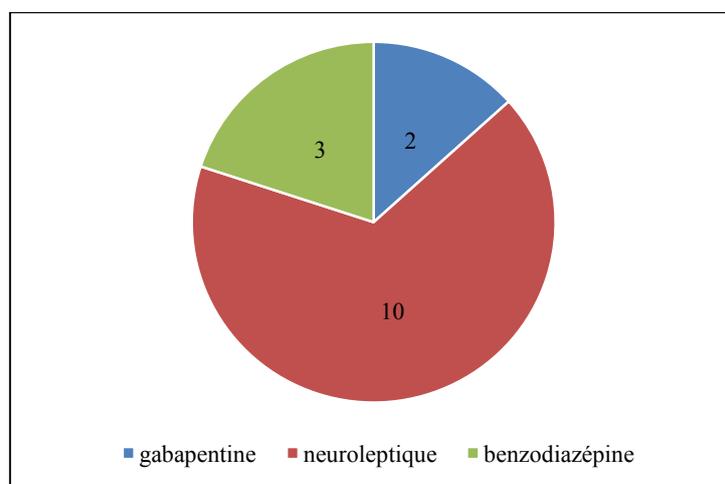


Figure 14 - Traitement de sortie des patients non traités par acide valproïque

3.3.5.3 Focus sur les neuroleptiques

Sur les trente-cinq patients inclus dans l'étude, vingt-trois (65.71%) avaient ou ont eu des neuroleptiques au cours de l'hospitalisation. Dix patients sur les vingt-trois qui ont eu des neuroleptiques sortent avec une prescription d'acide valproïque, soit 43.48% d'entre eux. Chez neuf patients sur les vingt-trois (39.13%), les neuroleptiques ont du être maintenus malgré l'acide valproïque. L'acide valproïque a donc permis de stopper les neuroleptiques chez quatorze de ces patient (soit 60.87%).

3.4 Conclusion et discussion de l'étude

Notre étude a porté sur l'utilisation de l'acide valproïque dans le cadre de l'épargne des neuroleptiques pour le traitement des troubles du comportement de la personne âgée démente.

35 patients ont été recrutés et inclus dans l'étude en raison de leurs pathologies et des troubles du comportement présentés (opposition, agitation, agressivité ou impulsivité, chaque patient pouvant présenter un ou plusieurs de ces signes).

Sur les 35 patients traités, l'évolution clinique sous VPA a été cotée favorablement au moins une fois chez 16 patients (45.71% des patients). Cette évolution favorable ne signifie pas la guérison du patient et elle peut apparaître au-delà du 21^{ème} jour de traitement. Il ne faudra donc pas hésiter à poursuivre le traitement même en l'absence de réponse clinique rapide.

L'acide valproïque n'est pas une molécule sans effets indésirables et les bilans biologiques peuvent révéler une hyperammoniémie. Nous avons observé une augmentation significative des taux d'ammoniémie chez les patients traités par acide valproïque par rapport aux taux d'ammoniémie dosés en préthérapeutique. Cet effet indésirable bien décrit dans la littérature est retrouvé ici : huit patients ont développé des signes cliniques spécifiques d'une hyperammoniémie lors du traitement par acide valproïque. Cependant, l'hyperammoniémie biologique n'est pas reliée à la cotation favorable de l'évolution clinique. Les taux d'ammoniémie ne semblent pas influencer la réponse clinique.

Sur les 35 patients recrutés dans l'étude, 20 ont eu une réponse favorable au traitement par acide valproïque et près de 50% des patients sortant de l'UCC avec de l'acide valproïque l'ont en monothérapie (9 patients, sur les 20 sortant de l'UCC avec de l'acide valproïque – soit 45%). Seuls 2 patients sur les 20 sortant avec de l'acide valproïque l'ont en association à des neuroleptiques. *A contrario*, sur les 15 patients sortant de l'UCC sans acide valproïque, les neuroleptiques sont présents sur 10 prescriptions (soit 66.67%). En cas d'inefficacité de l'acide valproïque, les neuroleptiques restent le traitement de recours le plus utilisé malgré les effets indésirables à long terme que nous connaissons.

La gabapentine (NEURONTIN[®]), un autre antiépileptique, a lui aussi parfois été utilisé à visée thymorégulatrice en cas d'échec de l'acide valproïque. Il a été utilisé chez deux patients

au cours de notre étude et a permis l'épargne des neuroleptiques pour seulement un patient. Des études plus approfondies seront nécessaires afin d'évaluer l'impact de ce traitement sur les troubles du comportement de la personne âgée démente.

4 CONCLUSION

Les démences sont aujourd'hui un problème de santé publique, et la mise en place de services de soins spécialisés comme les UCC apparaît comme une nécessité. Ces services permettent une prise en charge adaptée et globale du patient mais aussi de son entourage proche.

Face aux impasses thérapeutiques rencontrées par les médecins et face à la pénurie d'études au long cours concernant les psychotropes (pourtant largement utilisés lors des phases aiguës de démence), les médecins des UCC ont parfois recours à l'acide valproïque pour le traitement des troubles du comportement de la personne âgée liés aux démences.

L'étude observationnelle que nous avons réalisée au sein de l'UCC de Toulouse a permis d'entrevoir les difficultés posées aux équipes soignantes par les troubles du comportement de la personne âgée dément et les conséquences que peuvent avoir un traitement par acide valproïque.

L'acide valproïque est une molécule connue pour le traitement des troubles bipolaires. Elle semble pouvoir être une alternative aux neuroleptiques grâce à son action thymorégulatrice.

Lorsque le VPA a entraîné une réponse clinique favorable, il semble que les neuroleptiques aient pu être évités dans la majorité des cas. Il permet de diminuer certains troubles du comportement comme l'opposition, l'agitation, l'agressivité ou l'impulsivité.

Cependant, l'acide valproïque est un traitement encore en cours d'étude dans les services spécialisés de psychogériatrie et des études plus approfondies seront nécessaires afin notamment d'augmenter l'échantillon de la population pour obtenir des résultats plus précis et permettre peut être d'étudier les mécanismes biologiques ou physiologiques de l'action du VPA sur les troubles du comportement.

Dans la prise en charge des troubles du comportement liés aux démences de la personne âgée, les médecins sont confrontés à des impasses thérapeutiques. Pour les aider, les thérapies cognitivo-comportementales ont maintenant fait leurs preuves mais il reste nécessaire de tester et de trouver de nouvelles molécules pouvant agir sur ces troubles.

5 ANNEXES

5.1 Annexe 1 : Le DSM-IV

- A- Développement de déficits cognitifs multiples, manifestés par, à la fois :
 - 1- un déficit de la mémoire (diminution de la capacité à apprendre des informations nouvelles ou à se rappeler les informations précédemment apprises) ;
 - 2- une (ou plusieurs) des perturbations cognitives suivantes :
 - a- aphasie (perturbation du langage)
 - b- apraxie (diminution de la capacité à réaliser une activité motrice malgré des fonctions motrices intactes)
 - c- agnosie (incapacité de reconnaître ou d'identifier des objets malgré des fonctions sensorielles intactes)
 - d- perturbation des fonctions exécutives (planifier ou faire des projets, organiser, séquencer ou 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- Les déficits cognitifs A1 et A2 ne sont pas dus à une des causes suivantes :
 - 1- autres affections du SNC qui peuvent entraîner un déficit de la mémoire et du fonctionnement cognitif (par exemple : maladie de Parkinson, maladie de Huntington, hématome sous-dural, hydrocéphalie à pression normale, tumeur cérébrale)
 - 2- affections générales pouvant entraîner une démence (par exemple : hypothyroïdie, carence en vitamine B12 ou B6, hypercalcémie, neurosyphilis, infection par le VIH)
 - 3- affections induites par une prise de substance.
- D- Les déficits ne surviennent pas de façon exclusive au cours de l'évolution d'un délirium.
- E- La perturbation n'est pas expliquée par un trouble dépressif majeur ou une schizophrénie.

5.2 Annexe 2 : Le MMSE

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 ».

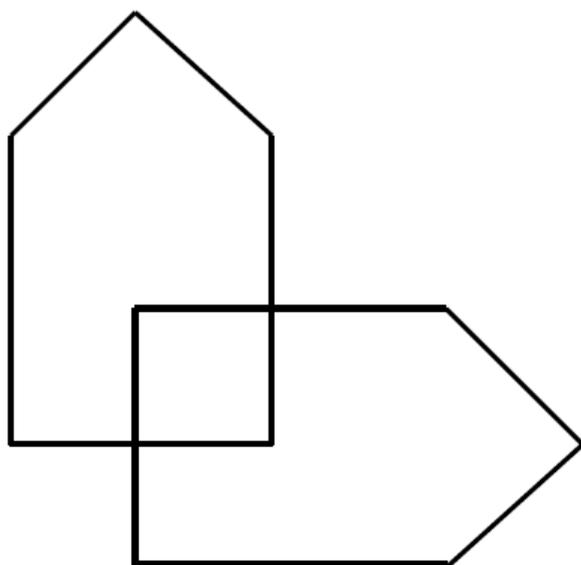
Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »*****

Praxies constructives

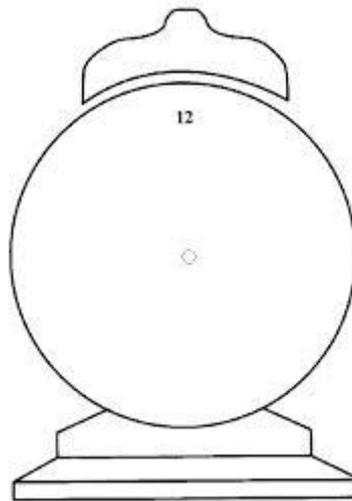
/ 1

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

« FERMEZ LES YEUX »



5.3 Annexe 3 : Le test de l'horloge



Pour le test de l'horloge, il est demandé au patient de placer sur un schéma comme celui-ci, les chiffres correspondant aux heures et les aiguilles indiquant une heure donnée par le médecin.

5.4 Annexe 4 : Le NPI

INVENTAIRE NEUROPSYCHIATRIQUE NPI

Nom:		Age:		Date de l'évaluation		
Items	NA	Absent	Fréquence	Gravité	F x G	Retentissement
Idées délirantes	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Hallucinations	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Agitation/Agressivité	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Dépression/Dysphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Anxiété	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Exaltation de l'humeur/ Euphorie	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Apathie/Indifférence	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Désinhibition	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Irritabilité/Instabilité De l'humeur	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Comportement moteur aberrant	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Sommeil	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5
Appétit/Troubles de l'appétit	X	0	1 2 3 4	1 2 3	[]	1 2 3 4 5

NA = question inadaptée (non applicable)
F x G = Fréquence x Gravité

5.5 Annexe 5 : L'échelle ADL

ECHELLE A.D.L		Nom
		Prénom
		Date
		Score
Hygiène Corporelle	Autonome Aide partielle Dépendant	1 ½ 0
Habillage	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage mais besoin d'aide pour se chausser. Dépendant	1 ½ 0
Aller aux toilettes	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite. Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller. Ne peut aller aux toilettes seul	1 ½ 0
Locomotion	Autonomie A besoin d'aide (cane, déambulateur, accompagnant) Grabataire	1 ½ 0
Continence	Continent Incontinence occasionnelle Incontinent	1 ½ 0
Repas	Se sert et mange seul Aide pour se servir, couper le viande ou peler un fruit Dépendant	1 ½ 0

5.6 Annexe 6 : L'échelle IADL

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

5.7 Annexe 7 : Les différents familles de neuroleptiques

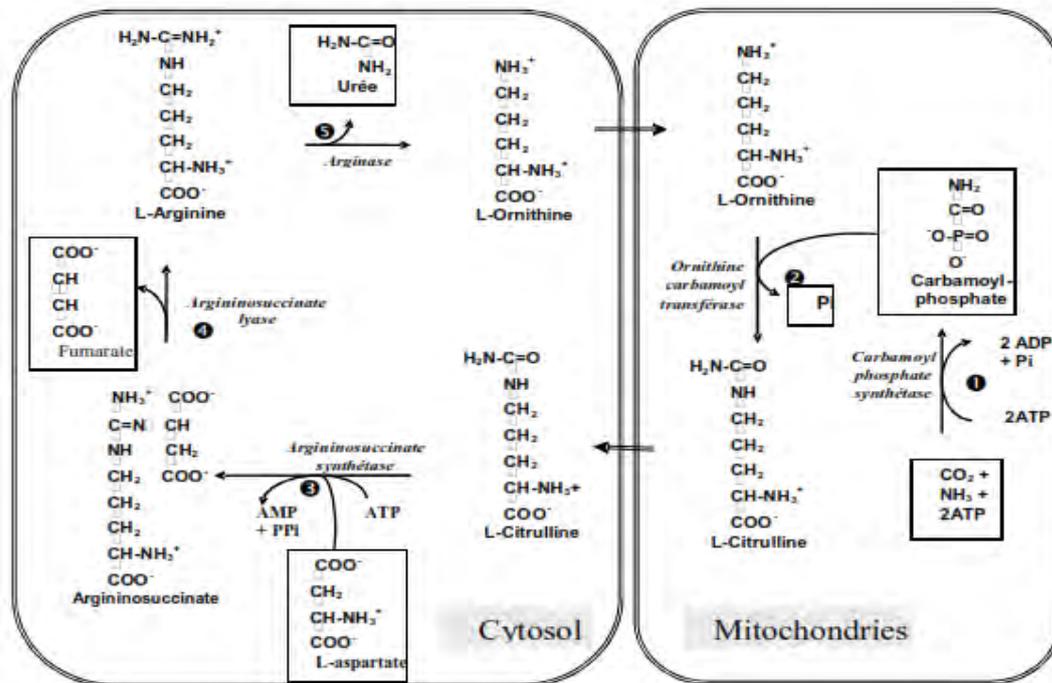
Les neuroleptiques de **première génération**, dits ‘**typiques**’ ou ‘**classiques**’ :

- Phénothiazines :
 - Chlorpromazine – LARGACTIL[®]. Premier neuroleptique découvert, en 1952.
 - Lévomépromazine – NOZINAN[®]
 - Cyamemazine – TERCIAN[®]
 - Propericiazine – NEULEPTIL[®]
 - Fluphénazine – MODITEN[®]
 - Pipotiazine – PIPROTIL[®]
- Butyrophénones :
 - Halopéridol – HALDOL[®]
 - Pipampérone – DIPIPERON[®]
- Thioxanthènes :
 - Flupentixol – FLUANXOL[®]
 - Zuclopentixol – CLOPIXOL[®]
- Benzamides :
 - Sulpiride – DOGMATIL[®], SYNEDIL[®]
 - Tiapride – TIAPRIDAL[®]

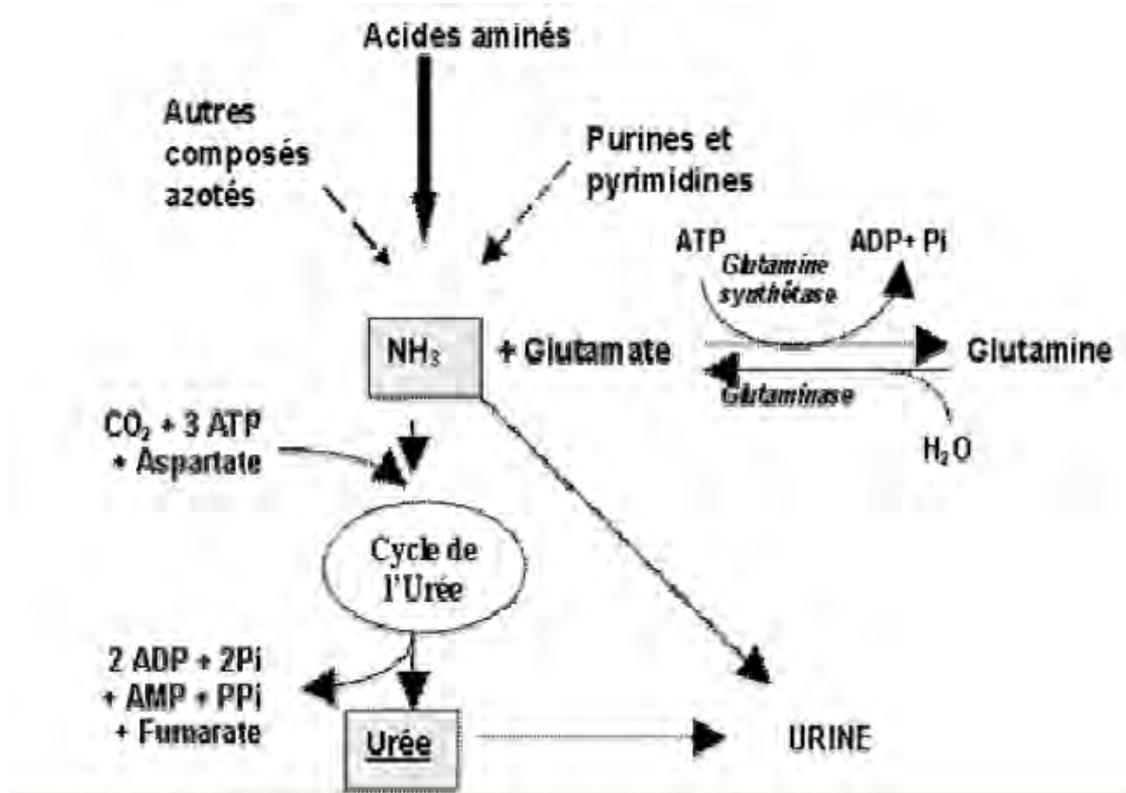
Les neuroleptiques de **deuxième génération**, dits ‘**atypiques**’ ou ‘**antipsychotiques**’ :

- Amisulpride – SOLIAN[®]
- Clozapine – LEPONEX[®]
- Loxapine – LOXAPAC[®]
- Quetiapine – XEROQUEL[®]
- Olanzapine – ZYPREXA[®]
- Aripiprazole – ABILIFY[®]
- Risperidone – RISPERDAL[®]

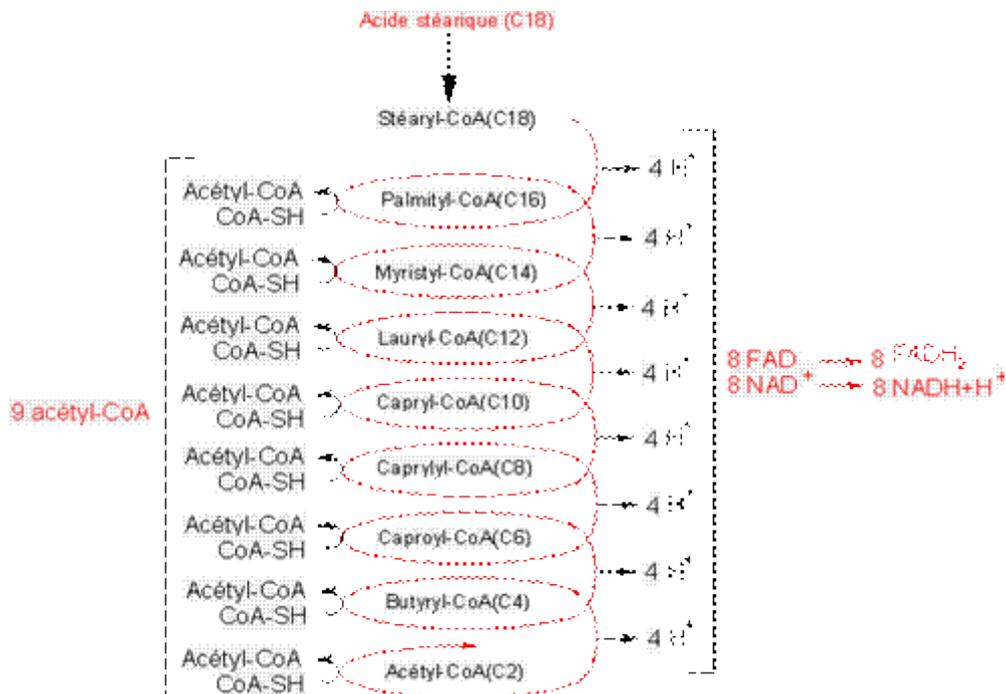
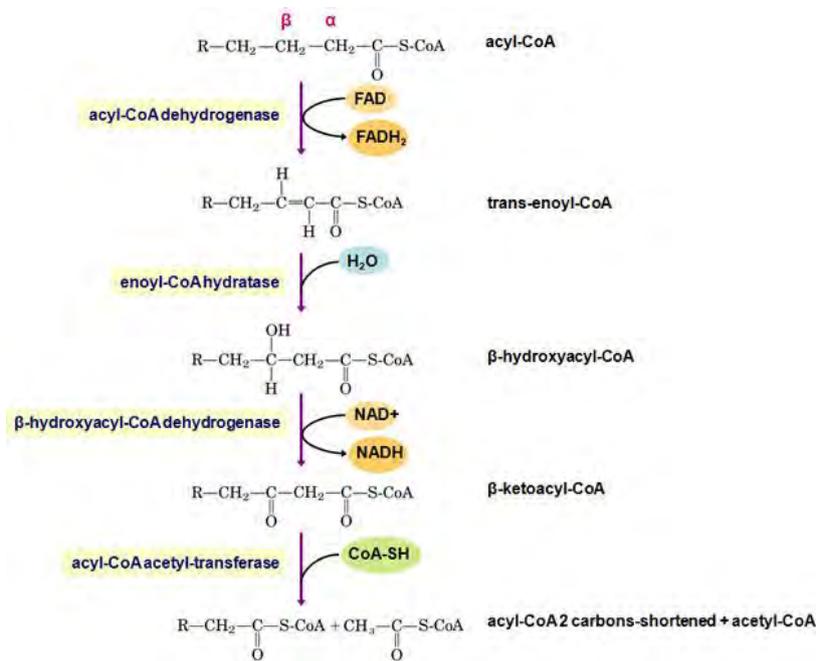
5.8 Annexe 8 : Le cycle de l'urée



5.9 Annexe 9 : Résumé du métabolisme de l'azote



5.10 Annexe 10 : La β -oxydation



BIBLIOGRAPHIE

- [1] Lobo, A. ; Launer, L.J. ; Fratiglioni, L. ; Andersen, K. ; Di Carlo, A. ; Breteler, M.M.B. ; Copeland, J.R.M. ; Dartigues, J.-F. ; Jagger, C. ; Martinez-Lage, J. ; Soininen, H. ; Hofman, A., “Prevalence of dementia and major subtypes in europe : a collaborative study of population-based cohorts,” *Neurology*, vol. 54, no. 11, pp. 4–9, Jun. 2000.
- [2] “OMS | Organisation mondiale de la Santé.” [Online]. Available: <http://www.who.int/fr/>. [Accessed: 20-Oct-2013].
- [3] Olazaran-Rodriguez J., Aguera-Ortiz L.F., Muniz-Schwochert R., “Psychological and behavioural symptoms of dementia: prevention, diagnosis and treatment,” *Revista de Neurologia*, vol. 56, no. 12, p. 640, Jun. 2013.
- [4] Jean Cambier, Maurice Masson, Catherine Masson, Henri Dehen, *NEUROLOGIE*, 13ème ed., MASSON, 2012.
- [5] Leuba G., Büla Ch., Schenk F., *Du vieillissement cérébral à la maladie d’Alzheimer, vulnérabilité et plasticité*, De Boeck. 2012.
- [6] Hanus M., Louis O., *Psychiatrie pour l’étudiant*, 11ème ed. MALOINE, 2010.
- [7] Duyckaerts C, Seilhean D., “Progress in neuropathology changes the understanding of neurodegenerative diseases,” *La Revue du Praticien*, vol. 63, no. 5, pp. 655–661, May 2013.
- [8] Xiaoting S., Lan J., Peixue L., “Review of drugs for Alzheimer’s disease,” *Drug Discoveries and Therapeutics*, vol. 6, no. 6, pp. 285–290, 2012.
- [9] Spies P.E., Slats D., Sjögren J.M., Kremer B.P., Verhey F.R., Rikkert M.G., Verbeek M.M., “The cerebrospinal fluid amyloid beta 42/40 ratio in the differentiation of Alzheimer’s disease from non-Alzheimer’s dementia.,” *Current Alzheimer Research*, vol. 7, no. 5, pp. 470–476, Aug. 2010.
- [10] Ganong W., *Physiologie médicale*. De Boeck, 2005.

- [11] “Le cerveau à tous les niveaux!” [Online]. Available: http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_08/d_08_m/d_08_m_alz/d_08_m_alz.html#2. [Accessed: 13-Feb-2014]
- [12] Eisenberg D.T.A, Kuzawa C.W., Hayes M.G., “Worldwide Allele Frequencies of the Human Apolipoprotein E Gene: Climate, Local Adaptations, and Evolutionary History,” *Am. J. Phys. Anthropol.*, vol. 143, pp. 100–111, 2010.
- [13] “Apolipoproteine E.” [Online]. Available: <http://www.alzheimer-adna.com/Risq/ApoE.html>. [Accessed: 13-Feb-2014].
- [14] Lee S-J., Lim H-S., Masliah E., Lee H-J., “Protein aggregate spreading in neurodegenerative diseases: Problems and perspectives,” *Neurosci. Res.*, no. 70, pp. 339–348, 2011.
- [15] “Maladie d’Alzheimer: Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux.” [Online]. Available: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/113/Sommaire.html>. [Accessed: 13-Feb-2014]
- [16] Holmes B.B., Diamond M.I., “Prion-like Properties of tau protein: The importance of extracellular tau as a therapeutic target,” *J. Biol. Chem.*, May 2014.
- [17] “Angiopathie amyloïde cérébrale.” [Online]. Available: <http://link.springer.com/>. [Accessed 05-Jun-2014]
- [18] Ferchichi S., Giraud M., Smaghe A., “La démence à corps de Lewy,” *Rev. Gériatrie*, vol. 25, no. 7, pp. 493–498, Sep. 2000.
- [19] Dujardin K., Lemaire P., *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*, Masson. 2008.
- [20] Macijauskienė J., Lesauskaitė V., “Dementia with Lewy Bodies: the Principles of Diagnostics, treatment, and Management,” *Med. Kaunas*, vol. 48, no. 1, pp. 1–8, 2012.
- [21] Dequen F., “Filaments intermédiaires neuronaux et maladies dégénératives,” Laval, Québec, 2009.

- [22] Marques O., Outeiro T.F., “Alpha-synuclein: from secretion to dysfunction and death,” *Nat. Cell Death Dis.*, vol. 3, no. 7, p. e350, Jul. 2012.
- [23] Schmidt M., Finley D., “Regulation of proteasome activity in health and disease,” *Biochimica et Biophysica Acta*, no. X, pp. 13–25, 2014.
- [24] “Maladie à Corps de Lewy.” [Online]. Available: <http://drhoornaert.wordpress.com/demences/maladie-a-corps-de-lewy/>. [Accessed 19-Jun-2014]
- [25] Ballard C., Aarsland D., Francis P, Corbett A., “Lewy Bodies: Pathophysiology, Clinical Features, and Pharmacological Management,” *Drugs Aging*, vol. 30, no. 8, pp. 603–611, Aug. 2013.
- [26] Rohrer J.D.; Warren J.D., “Phenotypic signatures of genetic frontotemporal dementia,” *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 24, no. 6, pp. 542–549, Dec. 2011.
- [27] Henry O., “Démences fronto-temporales,” Hôpital E. Roux - AP-HP - Limeil - Brevannes, Mar-2009. [Online]. Available: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/anneelpsyetdemence/DemenceFrontotemporale2009.pdf>. [Accessed 19-Jun-2014]
- [28] Federico A. , Di Donato I., Bianchi S., Di Palma C., Taglia I., Dotti M.T., “Hereditary cerebral small vessel diseases: A review,” *Journal of the Neurological Sciences*, pp. 25–30, Aug-2012.
- [29] Kling M., Trojanowski J., Wolk D., Lee V., and Arnold S., “Vascular disease and dementias: Paradigm shifts to drive research in new directions,” *Alzheimer’s & Dementia*, pp. 76–92, 2013.
- [30] “Dictionnaire médical de l’Académie de Médecine.” [Online]. Available: <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [31] Kiefer M., Unterberg A., “The differential diagnosis and treatment of normal-pressure hydrocephalus,” *Dtsch. Ärztebl. Int.*, vol. 109, no. 1–2, pp. 15–25, Jan. 2012.

- [32] Smith C., “Review: The long-term consequences of microglial activation following acute traumatic brain injury,” *Neuropathology and Applied Neurobiology*, pp. 35–44, 2013.
- [33] Tan I.L., McArthur J.C., “HIV-associated neurological disorders: a guide to pharmacotherapy,” *CNS Drugs*, pp. 123–134, Feb-2012.
- [34] “Site institutionnel - Accueil Université de Rouen.” [Online]. Available: <http://www.univ-rouen.fr/>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [35] Matsui T., Sakurai H., Toyama T., Yoshimura A., Matsushita S., Higuchi S., “Clinical application of neuroimaging to alcohol-related dementia,” *Nihon Arukoru Yakubutsu Igakkai Zasshi*, pp. 125–134, Jun-2012.
- [36] “Collège des enseignants en Neurologie.” [Online]. Available: <http://www.cen-neurologie.fr/>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [37] Manuila L., Manuila A., Nicoulin M., *Dictionnaire Médical Masson*, Masson. 2004.
- [38] “Critères de diagnostic de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR.” [Online]. Available: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/dms-iv-tr.pdf>. [Accessed 24-Jun-2014]
- [39] Gardner R.C., Valcour V., Yaffe K., “Dementia in the oldest old: a multi-factorial and growing public health issue,” *Alzheimers Res. Ther.*, vol. 5, no. 4, Jul. 2013.
- [40] Letenneur L., Launer L.J., Andersen K., Dewey M.E., Ott A., “Education and the Risk for Alzheimer’s disease: Sex Makes a Difference. EURODEM Pooled Analyses,” *Am. J. Epidemiol.*, vol. 151, no. 11, pp. 1064–1071, 2000.
- [41] Letenneur L., Gilleron V., Commenges D., Helmer C., Orgogozo J.M., Dartigues J.F., “Are sex and educational level independent predictors of dementia and Alzheimer’s disease? Incidence data from the PAQUID project,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, no. 66, pp. 177–183, 1999.
- [42] Meng X., D’Arcy C., “Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses,” *Public Libr. Sci.*, vol. 7, no. 6, Jun. 2012.

- [43] Wolfe M.S., “Toward the structure of presenilin/ γ -secretase and presenilin homologs.” *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, pp. 2886–2897, Dec-2013.
- [44] “Aspects génétiques de la maladie d’Alzheimer,” [Online]. Available: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/ressources/neurosciences/maladies-et-traitements/alzheimer/la-maladie-dalzheimer-a-lechelle-cellulaire-et-moleculaire/aspects-genetiques-de-la-maladie-dalzheimer>. [Accessed 13-Jun-2014]
- [45] “Test de l’horloge.” [Online]. Available: http://www.ammppu.org/abstract/geriatrie/test_horloge.htm. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [46] “NPI.” [Online]. Available: http://www.cmrr-nice.fr/doc/NPI_complet_fr.pdf. [Accessed 01-Apr-2014]
- [47] “Se former à la gériatrie.” [Online]. Available: <http://www.seformeralageriatrie.org/Pages/default.aspx>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [48] Collège National des Enseignants en Gériatrie, *Autonomie et Dépendance chez le sujet âgé*, 2^o ed. 2010.
- [49] “Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé (démarche participative de la Haute Autorité de Santé).” Oct-2007. [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription_psychotropes_sujet_age_version_courte_2007_11_07__19_34_38_576.pdf. [Accessed 05-Jun-2014]
- [50] ARS Champagne-Ardenne, “Neuroleptiques et iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé.” [Online]. Available: http://ars.champagne-ardenne.sante.fr/fileadmin/CHAMPAGNE-ARDENNE/ARS_Internet/qualite_performance/secteur_medicosocial/sms2012/52/NL_02102012_Haute_Mane.pdf. [Accessed 02-Oct-2012].
- [51] Willoquet G., Talbert M., Gervais R., *Guide Pharmaco Clinique*. Le Moniteur. 2011.
- [52] “Haute Autorité de Santé - Limiter la prescription de psychotropes chez la personne âgée confuse agitée et chez le patient Alzheimer présentant des troubles du comportement perturbateurs.” [Online]. Available: <http://www.has->

sante.fr/portail/jcms/c_819869/fr/limiter-la-prescription-de-psychotropes-chez-la-personne-agee-confuse-agitee-et-chez-le-patient-alzheimer-presentant-des-troubles-du-comportement-perturbateurs. [Accessed: 01-Apr-2014].

- [53] Ph. Dorosz, D. Vital Durand, C. Le Jeune, *Guide pratique des Médicaments - DOROSZ*. 2011.
- [54] *Dictionnaire VIDAL*. 2013.
- [55] Segonds M., Layani J.J., “Les thérapeutiques médicamenteuses en psychiatrie,” Juin-2012.
- [56] “Risque de mortalité et d’accidents vasculaires cérébraux chez les patients âgés atteints de démence traités par olanzapine (Zyprexa®, Zyprexa Velotab®) pour des troubles psychotiques et/ou troubles du comportement. - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.” [Online]. Available: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Risque-de-mortalite-et-d-accidents-vasculaires-cerebraux-chez-les-patients-ages-atteints-de-demence-traites-par-olanzapine-Zyprexa-R-Zyprexa-Velotab-R-pour-des-troubles-psychotiques-et-ou-troubles-du-comportement>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [57] “Sécurité d’emploi des neuroleptiques chez les patients âgés atteints de démence - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.” [Online]. Available: <http://www.ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communique-Points-presse/Securite-d-emploi-des-neuroleptiques-chez-les-patients-ages-atteints-de-demence>. [Accessed: 20-Oct-2013].
- [58] “Haute Autorité de Santé - Améliorer la prescription des psychotropes chez la personne âgée : un an après, un bilan d’étape encourageant.” [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_702209/fr/ameliorer-la-prescription-des-psychotropes-chez-la-personne-agee-un-an-apres-un-bilan-detape-encourageant. [Accessed: 01-Apr-2014].

- [59] Schneeweiss S., Setoguchi S., Brookhart A., Dormuth C., and Wang Ph., “Risk of death associated with the use of conventional versus atypical antipsychotic drugs among elderly patients,” *CMAJ*, vol. 176, no. 5, pp. 627–632, Feb. 2007.
- [60] “Haute Autorité de Santé - Limiter la prescription de neuroleptiques dans la maladie d’Alzheimer.” [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_885227/fr/limiter-la-prescription-de-neuroleptiques-dans-la-maladie-dalzheimer. [Accessed: 26-Oct-2013].
- [61] Ballard C., Hanney M.L., Theodoulou M., Douglas S., McShane R., Kossakowski K., Gill R., Jus E., YuL-M, Jacoby R., “The dementia antipsychotic withdrawal trial (DART-AD): long-term follow-up of a randomised placebo-controlled trial,” *Lancet Neurol.*, vol. 8, pp. 151–157, 2009.
- [62] “Amélioration de la prise en charge médicamenteuse chez les résidents en EHPAD - Zoom sur les neuroleptiques.” [Online]. Available: http://www.ars.aquitaine.sante.fr/fileadmin/AQUITAINE/telecharger/04_PS_Struct_sante/405_Sect_medico_social/40507_EHPAD_echanges/Diaporama_neuroleptique_P2.pdf [Accessed: 01-Apr-2014]
- [63] “Neuroleptiques chez le Malade Alzheimer (amélioration de la prescription chez le sujet âgé; indicateurs d’alerte et de maitrise).” [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/ipc_ami_pmsa_part8_biblio.vf.pdf [Accessed 01-Apr-2014]
- [64] Birks J., Harvey R.J., “Cholinesterase inhibitors for Alzheimer’s disease,” *Cochrane Database Syst Rev*, 2006.
- [65] Maidment I.D., Fox C.G., Boustani M., Rodriguez J., Brown R.C., “Efficacy of memantine on behavioral and psychological symptoms related to dementia: a systematic meta-analysis,” *Annals of Pharmacotherapy*, pp. 32–38, 2008.
- [66] van de Glind E.M.M., van Enst W.A., van Munster B.C., Olde Rikkert M.G.M., Scheltens P., Scholten R.J.P.M., Hooft L., “Pharmacological Treatment of Dementia: A Scoping Review of Systematic Reviews,” *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, pp. 211–228, Aug-2012.

- [67] In't Velt B.A., Ruitenberg A., Hofman A., Launer L.J., Stijnen T., Breteler M.B., Stricker B.H.C., "Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease," *New England Journal Of Medicine*, pp. 1515–1521, 2001.
- [68] Janssen I.M., Sturtz S., Skipka G., Zentner A., Velasco Garrido M., Busse R., "Ginkgo biloba in Alzheimer's disease: a systematic review.," *Wien Med Wochenschr*, pp. 539–546, Dec-2010.
- [69] Vellas .B, Coley N., Ousset P.J., Berrut G., Dartigues J.F., Dubois B., Grandjean H., Pasquier F., Piette F., Robert P., Touchon J., Garnier P., Mathiex-Fortunet H., Andrieu S., "Long-term use of standardised Ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): a randomised placebo-controlled trial.," *The Lancet Neurology*, pp. 851–859, Oct-2012.
- [70] Shah K., Qureshi S.U., Johnson M., Parikh N., Schulz P.E., Kunik M.E., "Does use of antihypertensive drugs affect the incidence or progression of dementia? A systematic review," *Am. J. Geriatr. Pharmacother.*, vol. 7, no. 5, pp. 250–261.
- [71] Birks J., Flicker L., "Selegiline for Alzheimer's disease," *Cochrane Database Syst Rev*, 2003.
- [72] Wild R., Pettit T., Burns A., "Cholinesterase inhibitors for dementia with Lewy bodies.," *Cochrane Database Syst Rev*, 2003.
- [73] Maidment I., Fox C., Boustani M., "Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia.," *Cochrane Database Syst Rev*, Jan-2006.
- [74] Riedl L., Mackenzie I.R., Förstl H., Kurz A., Diehl-Schmid J., "Frontotemporal lobar degeneration: current perspectives.," *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, pp. 297–310, Fev-2014.
- [75] Craig D., Birks J., "Galantamine for vascular cognitive impairment.," *Cochrane Database Syst Rev*, 2006.
- [76] Malouf R., Birks J. "Donepezil for vascular cognitive impairment," *Cochrane Database Syst Rev*, 2004.

- [77] “Institut universitaire en santé mentale de Montréal.” [Online]. Available: <https://www.iusmm.ca/>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [78] “Présentation de l’approche cognitivo-comportementale.” [Online]. Available: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/146/?sequence=12> [Accessed 01-Apr-2014]
- [79] “Psycom - thérapies comportementales et cognitives.” [Online]. Available: <http://www.psycom.org/>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [80] Sakamoto M., Ando H. and Tsutou A., “Comparing the effects of different individualized music interventions for elderly individuals with severe dementia,” *Int. Psychogeriatr.*, vol. 25, no. 5, pp. 775–784, 2013.
- [81] Wollen K.A., “Alzheimer’s disease: the pros and cons of pharmaceutical, nutritional, botanical, and stimulatory therapies, with a discussion of treatment strategies from the perspective of patients and practitioners.,” *Altern. Med. Rev.*, vol. 15, no. 3, pp. 223–244, Sep. 2010.
- [82] Hanford N., Figueiro M., “Light Therapy and Alzheimer’s Disease and Related Dementia: Past, Present, and Future,” *J. Alzheimers Dis.*, vol. 33, no. 4, pp. 913–922, Jan. 2013.
- [83] Bonanni E., Maestri M., Tognoni G., Fabbrini M., Mucciarone B., Manca M.L., Gori S., Iudice A. and Murri L., “Daytime sleepiness in mild and moderate Alzheimer’s disease and its relationship with cognitive impairment,” *J. Sleep Res.*, vol. 14, pp. 311–317, 2005.
- [84] Pollak C., Perlick D., “Sleep Problems and Institutionalization of the Elderly,” *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.*, vol. 4, no. 4, pp. 204–210, 1991.
- [85] Hope T., Keene J., Fairburn C., McShaneand R., Jacoby R., “behaviour changes in dementia : are there behavioural syndromes?,” *Int. J. Geriatr. Psychiatry*, vol. 12, p. 1074, 1078.

- [86] Yaffe K., Fox P., Newcomer R., Sands L., Lindquist K., Dane K., Covinsky K., “Patient and Caregiver Characteristics and Nursing Home Placement in Patients With Dementia,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 287, no. 16, pp. 2090–2097, Aug. 2007.
- [87] Shaw F., Kenny R., “Can falls in patients with dementia be prevented?,” *Age Ageing*, vol. 27, pp. 7–9, 1998.
- [88] Tinetti M., Speechley M., and Ginter S., “Risk Factors for Falls among Elderly Persons Living in the Community,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 319, pp. 1701–1707, 1988.
- [89] Buchner D., Larson E., “Falls and Fractures in Patients With Alzheimer-Type Dementia,” *J. Am. Med. Assoc.*, vol. 257, no. 11, pp. 1492–1495, 1987.
- [90] Cohen-Mansfield J.; Werner P.; Freedman L., “Sleep and agitation in agitated nursing home residents: An observational study,” *J. Sleep Res. Sleep Med.*, vol. 18, no. 8, pp. 674–680, Oct. 1995.
- [91] Figueiro M.G., Eggleston G., Rea M.S., “Light Therapy and Alzheimer’s Disease,” *Sleep Rev.*, pp. 4–24, 2003.
- [92] Institut Régional de Formation aux Métiers de la Rééducation et Réadaptation en Pays de la Loire, Rondeau J., “Communiquer avec un patient atteint de démence lors de sa prise en charge en masso-kinésithérapie.” 2012.
- [93] HAS, “Maladie d’Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs (recommandations de bonnes pratiques.” Mai-2009. [Online]. Available: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/maladie_dalzheimer-troubles_du_comportement_perturbateurs-recommandations.pdf. [Accessed 20-Oct-2013]
- [94] “Plan ‘Alzheimer et maladies apparentées’ 2008-2012.” [Online]. Available: <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/plan-alzheimer-2008-2012.pdf>. [Accessed 20-Oct-2013]
- [95] “UCC - Unité Cognitivo-Comportementale du Centre Hospitalier de Bourg-en-Bresse.” [Online]. Available: <http://www.ch-bourg-en-bresse.fr/services-de-soins/ucc.htm>. [Accessed: 20-Oct-2013].

- [96] “Expérience de l’Unité Cognitivo-Comportementale du Centre Hospitalier de Lisieux.” [Online]. Available: <http://www.geronto-normandie.org/wp-content/uploads/2013/01/Experience-de-lUnité-CognitivoComportementale-du-centre-hospitalier-de-Lisieux.pdf>. [Accessed 01-Apr-2014]
- [97] “Le Pôle Gériatrie Gérontologie au CHU de Toulouse.” [Online]. Available: http://www.chu-toulouse.fr/IMG/pdf/GERONTOLOGIE_CHU-2.pdf. [Accessed 01-Apr-2014]
- [98] Stephen M. Stahl, *Psychopharmacologie essentielle - Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Lavoisier. 2010.
- [99] “Acide valproïque.” [Online]. Available: http://fr.wikipedia.org/wiki/Acide_valpro%C3%AFque#mediaviewer/Fichier:Valproic-acid-2D-skeletal.png. [Accessed 27-Jun2014]
- [100] Armijo J.A., Herranz J.L., “Rational combination therapy in epilepsy. II. Clinical and pharmacological aspects,” *Rev. Neurol.*, vol. 45, no. 3, pp. 163–173, Aug. 2007.
- [101] Leppik I.E., Hovinga C.A., “Extended-release antiepileptic drugs: a comparison of pharmacokinetic parameters relative to original immediate-release formulations,” *Epilepsia*, vol. 54, no. 1, pp. 28–35, Jan. 2013.
- [102] Bentué-Ferrer D., Tribut O., Verdier M.C., “Suivi thérapeutique pharmacologique du valproate,” *Thérapies*, vol. 65, no. 3, pp. 233–240, Jun. 2010.
- [103] “GPR - Guide de Prescription et Rein.” [Online]. Available: <http://www.sitegpr.com/recherche-gpr.php>. [Accessed 27-Jun-2014]
- [104] ANSM, “Thésaurus des interactions médicamenteuses.” Déc-2012. [Online]. Available: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/\(offset\)/0](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/(offset)/0). [Accessed 03-Jul-2014]
- [105] Segura-Bruna N., Rodriguez-Campello A., Puente V., Roquer J., “Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy,” *Acta Neurol. Scand.*, vol. 114, no. 1, pp. 1–7, Jul. 2007.

- [106] Verrotti A., Trotta D., Morgese G., Chiarelli F., “Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy,” *Metab. Brain Dis.*, vol. 17, no. 4, pp. 367–373, Dec. 2012.
- [107] Beaune g., “Les Hyperammoniémies,” 26-Sep-2002. [Online]. Available: <http://reaannecy.free.fr/Documents/formations/hyperoh3.pdf>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [108] *Société de Toxicologie Clinique*. [Online]. Available: <http://www.toxicologie-clinique.org/>. [Accessed: 01-Apr-2014].
- [109] Lheureux Ph., Penaloza A., Zahir S., Gris M., “Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity – what is the evidence?,” *Crit. Care*, no. 9, pp. 431–440, Jun. 2005.
- [110] Bedry R., “Effets métaboliques des intoxications par l’acide valproïque, approche thérapeutique,” *INFOTOX Bull. Société Toxicol. Clin.*, no. 4, pp. 3–6, Jun. 1998.
- [111] “La L-carnitine.” [Online]. Available: http://www.google.fr/imgres?imgurl=http%3A%2F%2Fwww.kucukcekmecebisiklet.com%2Fwp-content%2Fuploads%2F2013%2F03%2FAcetyl-L-carnitine-physical-chemical-metabolic.jpg&imgrefurl=http%3A%2F%2Fwww.kucukcekmecebisiklet.com%2F%3Fp%3D172&h=762&w=1079&tbnid=f74f8YJJ-OIb5M%3A&zoom=1&docid=JIB9A_ltuUMYrM&ei=pk-1U-CGJ8fY0QWYi4HADg&tbm=isch&client=firefox-a&iact=rc&uact=3&dur=1462&page=1&start=0&ndsp=20&ved=0CEcQrQMwCg. [Accessed 03-Jul-2014]
- [112] M. Barth, S. Bekri, D. Dobbelaere, “Hyperammoniémie.” 26-Jun-2012. [Online]. Available: http://www.sfeim.org/IMG/pdf/Restitution_hyperammoniemie.pdf. [Accessed 03-Jul-2014]

AUTEUR : Agathe RIGAL

TITRE : Présentation d'une étude observationnelle réalisée à l'UCC de Toulouse : Utilisation de l'acide valproïque dans les troubles du comportement résistants aux psychotropes

DIRECTEUR DE THESE : Charlotte LABORDE

LIEU ET DATE DE SOUTENANCE : TOULOUSE, le 16 septembre 2014

RESUME en français

Les démences et les troubles du comportement de la personne âgée sont un problème de santé publique. Le recours aux neuroleptiques est fréquent mais n'est pas sans conséquences, les effets indésirables notamment cardiaques sont importants.

L'épargne des neuroleptiques chez les patients âgés déments est une priorité pour les praticiens hospitaliers. Les thérapies non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales ou musicothérapie) ont fait leurs preuves mais sont souvent insuffisantes. A l'UCC, les médecins ont alors parfois recours à l'acide valproïque, pour le traitement de ces troubles du comportement. Le principal effet indésirable du VPA est l'hyperammoniémie.

Cette thèse est présentée en deux parties. La première partie est bibliographique et fait un rappel sur les démences, leurs traitements, les UCC, l'acide valproïque et l'hyperammoniémie. La seconde partie est consacrée à l'étude observationnelle de l'utilisation de l'acide valproïque pour les troubles du comportement de la personne âgée démente, réalisée à l'UCC de Toulouse

Titre en Anglais : Presentation of an observational study carried-out in Toulouse's UCC: Valproic acid use in psychoactive drug resistance in behavioral disorders.

Résumé en Anglais : Dementias and behavioral disorders in elderly are a public health problem. Neuroleptic use is common but not without consequences, adverse effects especially cardiac ones are significant.

Neuroleptic-spare in demented-patients is a priority to hospital physicians. Non-drug therapy made their proofs but are not enough. In UCC, physicians sometimes use valproic acid to treat these behavioral disorders. Valproic acid main adverse effect is hyperammonemia.

This thesis is presented in two parts. The first one is bibliographic and is a recall on dementias, their treatment, UCCs, Valproic acid and hyperammonemia. The second one is dedicated to the observational study carried-out in UCC in Toulouse, regarding behavioral disorders in the elderly.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Acide Valproïque, UCC, personnes âgées, démences, troubles du comportement, résistance aux psychotropes

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

35, chemin des Maraîchers

31062 Toulouse Cedex