

Année universitaire 2012-2013

**THÈSE**

pour le

**DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

par

**CHARRAUD Emeline**

n e le 6 janvier 1987 à Cholet (49)

-----

soutenue publiquement le 11 juin 2013

-----

**EVALUATION DE L'INFLUENCE DES VASODILATATEURS  
DANS LA PRISE EN CHARGE DU DEFICIT COGNITIF  
CHEZ LE SUJET AGE.**

**JURY :**

**Président : Mr Olivier DUVAL**  
**Directeur : Mr Nicolas CLERE**  
**Membre : Mme Géraldine PIHET**



ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Emeline CHARRAUD, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire.

Signature : Emeline CHARRAUD



**Liste des enseignants**

**Année Universitaire 2012-2013**

***PROFESSEURS***

BENOIT Jean-Pierre

BOUET Gilles

BOURY Franck

CALENDA Alphonse

DUVAL Olivier

FOUSSARD Françoise

JARDEL Alain

MAHAZA Chetaou

MARCHAIS Véronique

MAURAS Geneviève

MAURAS Yves

PASSIRANI Catherine

RICHOMME Pascal

ROBERT Raymond

SAULNIER Patrick

SERAPHIN Denis

VENIER Marie-Claire

***Disciplines***

Pharmacotechnie

Chimie Physique Générale et Minérale

Biophysique

Biologie Moléculaire - Biotechnologie

Chimie Thérapeutique

Biochimie Générale et Clinique

Physiologie

Bactériologie - Virologie

Bactériologie et Virologie

Biologie Cellulaire

Toxicologie

Chimie générale – Chimie analytique

Pharmacognosie

Parasitologie et Mycologie médicale

Biophysique pharmaceutique et biostatistiques

Chimie Organique

Pharmacotechnie

***MAITRES DE CONFERENCES***

ANNAIX Véronique

BASTIAT Guillaume

BAGLIN Isabelle

BATAILLE Nelly

BENOIT Jacqueline

CL RE Nicolas

CORVEZ Pol

DERBRE Séverine

***Disciplines***

Biochimie Générale et Clinique

Biophysique pharmaceutique et biostatistiques

Pharmaco - Chimie

Biologie Cellulaire et Moléculaire

Pharmacologie et Pharmacocinétique

Pharmacologie

Sémiologie

Pharmacognosie

***MAITRES DE CONFERENCES***

DUBREUIL Véronique  
ÉVEILLARD Matthieu  
FAURE Sébastien  
FLEURY Maxime  
GALLAND Françoise  
GIRAUD Sandrine  
GUILLET David  
HELESBEUX Jean-Jacques  
JOLIVET Jean-Paul  
KHAN Mustayeen  
LAGARCE Frédéric  
LANDREAU Anne  
LARCHER Gérald  
LE RAY Anne-Marie  
LICZNAR Patricia  
MALLET Marie-Sabine  
MAROT Agnès  
MILTGEN-LANCELOT Caroline  
  
NAIL BILLAUD Sandrine  
OGER Jean-Michel  
PECH Brigitte  
SCHINKOVITZ Andréas  
TRICAUD Anne

***A.H.U.***

SPIESSER-ROBELET Laurence

***PRAG (Professeurs Agrégés)***

HANOTTE Caroline  
ROUX Martine

***PRCE (Professeurs certifiés affectés dans  
l'enseignement supérieur)***

GENARD Nicole  
LECOMTE Stéphane

***Disciplines***

Chimie Analytique  
Bactériologie - Virologie  
Pharmacologie Physiologie  
Immunologie  
Biophysique  
Biologie moléculaire et cellulaire  
Chimie Analytique  
Chimie Organique  
Biophysique  
Chimie Générale et Minérale  
Pharmacotechnie-Biopharmacie  
Botanique  
Biochimie Générale et Clinique  
Valorisation des substances naturelles  
Bactériologie - Virologie  
Chimie Analytique et Bromatologie  
Parasitologie et Mycologie médicale  
Management et gestion des organisations  
de santé  
Immunologie  
Chimie  
Pharmacotechnie  
Pharmacognosie  
Biologie Cellulaire

***Disciplines***

Pharmacie clinique et Éducation Thérapeutique

***Disciplines***

Economie – Gestion  
Espagnol

Anglais

Anglais

# REMERCIEMENTS

**A mon directeur de thèse, Monsieur Nicolas CLERE,** Je vous adresse mes plus sincères remerciements pour avoir dirigé et suivi mon travail. Je vous remercie pour toute la confiance et la liberté que vous m'avez accordées dans la réalisation de ce manuscrit, pour votre disponibilité, votre gentillesse, vos précieux conseils et vos encouragements. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

**A mon président du jury, Monsieur Olivier DUVAL,** de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Soyez assuré de toute ma reconnaissance.

**A Géraldine PIHET,** d'avoir accepté de juger cette thèse. Travailler avec toi fut un immense plaisir pour moi. Un grand merci pour ta gentillesse, ta simplicité, tes conseils, ton partage de ton expérience. Je n'oublierai jamais ces 6 mois de stage à tes côtés.

**A toi maman,** Pour ta présence dans les bons moments comme dans les plus difficiles, ton amour, tes conseils, ton réconfort, tes encouragements, ton soutien sans faille et parce que tu as toujours cru en moi, je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu fais pour moi. Mille mercis !! Je t'en serai pour toujours reconnaissante, je t'aime fort !

**A toute ma famille,**

A mon frère Bastien, ma sœur Marion, à mon papa, à Anthony, à mes grands-parents, à Jeanine et Jean-Pierre. Merci pour tous vos encouragements. La famille est précieuse et la fierté que vous avez de moi est ma plus belle récompense !

**A mes amis de longue date,** Anaïs, Sébastien, Matt et à toi Mathilde. Malgré les 700 kilomètres qui nous séparent aujourd'hui, notre amitié est toujours intacte. Merci du fond du cœur d'être là !

**A mes amis de la Fac,** ma binôme Delphine, à toi ma petite Mel et Béné. Ces études nous auront permis de créer une belle amitié !

A Charlotte, Florent, David et tous les autres...

**A ceux rencontrés plus récemment** et en particulier à toi Aurélien. Merci pour tes encouragements durant ces derniers mois de travail. La "*positive attitude*", la base !

# SOMMAIRE

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>4</b>
<b>SOMMAIRE.....</b>	<b>5</b>
<b>LISTE DES ILLUSTRATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>LISTE DES ABREVIATIONS .....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>11</b>
<b>PARTIE 1 : LE DEFICIT COGNITIF DU SUJET AGE .....</b>	<b>12</b>
I. Introduction.....	12
II. Les fonctions cognitives, en particulier la mémoire .....	13
A. Définition .....	13
B. Fonctionnement de la mémoire .....	14
1) Organisation de la mémoire [7], [8] .....	14
2) Processus de mémorisation .....	15
C. Neuro-anatomie de la mémoire .....	15
D. Neurobiologie de la mémoire .....	16
III. Physiologie du vieillissement cérébral et notion de physiopathologie .....	17
A. Modifications structurales .....	19
1) Au niveau cellulaire .....	19
2) Au niveau tissulaire .....	19
B. Modifications métaboliques et moléculaires .....	22
C. Modifications biochimiques.....	23
D. Défaut d'oxygénation : cas particulier de l'ischémie .....	24
1) La circulation cérébrale normale.....	24
2) Physiopathologie .....	27
IV. Les troubles des fonctions cognitives.....	28
A. Causes.....	28
B. Clinique du vieillissement physiologique.....	28
C. Le trouble cognitif léger (TCL).....	30
1) Définition .....	30
2) Evolution .....	32
D. Les pathologies démentielles.....	32
1) Définition .....	32
2) La démence de type Alzheimer.....	33
V. Démarche diagnostique des troubles cognitifs .....	35
A. Dépistage des troubles cognitifs .....	35
1) Outils instrumentaux de dépistage des troubles cognitifs .....	37
2) Tests appréciant l'autonomie du patient.....	39

B.	Interprétation des tests .....	40
C.	Conclusion : place du déficit cognitif pathologique .....	40
<b>PARTIE 2 : LES MEDICAMENTS VASODILATATEURS .....</b>		<b>42</b>
I.	Introduction .....	42
II.	Présentation de la classe des vasodilatateurs .....	42
A.	Les molécules .....	42
B.	Données pharmacologiques et médicales .....	44
1)	Modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé .....	44
2)	Données générales sur la classe des vasodilatateurs .....	45
3)	La pentoxifylline .....	46
4)	Les médicaments dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle .....	49
5)	Les médicaments extraits de Ginkgo biloba .....	52
6)	Le naftidrofuryl .....	53
7)	Vincamine et vinburnine .....	55
8)	Le moxisylyte .....	56
9)	Agoniste dopaminergique : le piribédil .....	56
10)	Le piracétam .....	58
C.	Statut législatif et administratif .....	60
III.	Intérêt des vasodilatateurs dans la prise en charge du déficit cognitif chez le sujet âgé .....	60
A.	Analyse des études recensées .....	60
1)	Etude BABEAU (1986) sur Vasobral® [94] .....	60
2)	Etude Le PONCIN (1988) sur Vasobral® [78] .....	62
3)	Etude HUGONOT (1983-1984) sur Iskédyl® [95] .....	63
4)	Etude ALBAREDE (1985) sur Iskédyl® [96] .....	64
5)	Etude RAI (1991) sur Tanakan® [97] .....	65
6)	Etude DONGEN (2000) sur le Ginkgo biloba [98] .....	66
7)	Etude DUMOULIN (1992) sur le moxisylyte [99] .....	67
8)	Etude BILLE (1986) sur Trivastal® [100] .....	68
B.	Discussion générale des études .....	69
C.	Evaluation du rapport efficacité/effets indésirables .....	70
	(rapport bénéfice/risque) .....	70
D.	Discussion sur la place des vasodilatateurs dans la stratégie thérapeutique .....	72
E.	Déremboursement de la classe .....	73
1)	Contexte .....	73
2)	Définition du SMR [111] .....	74
3)	Phases du déremboursement [62], [101] .....	74
F.	Conclusion .....	75
<b>PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE .....</b>		<b>77</b>
I.	Rééducation cognitive .....	77
A.	Stimulation cognitive en groupe .....	77
1)	Bases théoriques et objectifs de la stimulation cognitive .....	77
2)	Déroulement d'une séance .....	79
3)	Où se déroulent ces séances ? .....	80
B.	Stimulation cognitive informatisée .....	80

1) Définition .....	80
2) Avantages.....	81
3) Limites.....	81
C. Conclusion.....	81
II. Aspect social et maintien à domicile.....	82
A. Les réseaux de santé .....	82
B. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge sociale .....	83
1) Les aides techniques.....	83
2) Aspect social.....	86
C. Les services d'aides .....	90
1) Les services prestataires [6], [56], [127] .....	90
2) Aides financières .....	92
D. Conclusion.....	94
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>95</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>97</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>107</b>
Annexe 1 : Mini Mental Status Examination (MMSE) [56] .....	107
Annexe 2 : Test de l'horloge [58] .....	108
Annexe 3 : Le test des cinq mots [59] .....	109
Annexe 4 : Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL) [56] .....	110
Annexe 5 : Echelle (simplifiée) d'activités instrumentales de la vie courante (IADL) [58] .....	111
Annexe 6 : Résultats de l'étude BABEAU (1986) sur Vasobral®.....	112
Annexe 7 : Tests d'évaluation utilisés dans l'étude LE PONCIN (1988) sur Vasobral® .....	113
Annexe 8 : Etude LE PONCIN : tableau des résultats aux tests d'évaluation .....	116
Annexe 9 : Résultats de l'étude HUGONOT (1983-1984) sur Iskédyl® .....	117
Annexe 10 : Résultats de l'étude ALBAREDE (1985) sur Iskédyl® .....	118
Annexe 11 : Résultats de l'étude DUMOULIN (1992) sur le moxisylyte.....	119
Annexe 12 : Résultats de l'étude BILLE (1986) sur Trivastal® .....	120
Annexe 13 : Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus. [108] .....	121
Annexe 14 : Exemple 1 de déroulement d'une séance de stimulation cognitive.....	127
Annexe 15 : Exemple 2 de déroulement d'une séance de stimulation cognitive.....	129
Annexe 16 : Réponses aux exercices de stimulation de la mémoire .....	132
Annexe 17 : fiche d'informations du CLIC d'Angers [122] .....	133
Annexe 18 : Grille nationale AGGIR [137] .....	134
Annexe 19 : Les niveaux de dépendance de la grille AGGIR [135].....	135

# LISTE DES ILLUSTRATIONS

## FIGURES :

Figure 1 : Les structures cérébrales impliquées dans la mémoire [14] .....	16
Figure 2 : Stades schématiques de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) [17] .....	20
Figure 3 : Chemin des pathologies A $\beta$ et Tau au cours du vieillissement .....	22
Figure 4 : Vue interne de l'hémisphère cérébral droit, montrant les branches corticales et le territoire des trois artères cérébrales. ACA, ACP, artères cérébrales antérieure, postérieure. [25] .....	25
Figure 5 : Veines cérébrales superficielles vues du côté droit [25] .....	25
Figure 6 : Structure chimique de la pentoxifylline.....	46
Figure 7 : Structures chimiques du noyau ergoline et de la noradrénaline .....	50
Figure 8 : Structure chimique du naftidrofuryl.....	53
Figure 9 : Structures chimiques de la vincamine et de la vinburnine .....	55
Figure 10 : Structure chimique du moxisylyte.....	56
Figure 11 : Structure chimique du piribédil.....	57
Figure 12 : Structure chimique du piracétam.....	58
Figure 13 : Memory box [129] .....	84
Figure 14 : Pince de préhension [129] .....	84
Figure 15 : Enfile bouton [130] .....	85
Figure 16 : Pilulier classique [131].....	84
Figure 17 : Pilulier électronique [130].....	85
Figure 18 : Fiche conseil pharmacien.....	84

## TABLEAUX :

Tableau 1 : Rappel des caractéristiques des différents types de mémoire [31] .....	29
Tableau 2 : Comparaison du vieillissement normal et de la démence [51] .....	35
Tableau 3 : Médicaments vasodilatateurs utilisés dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif du sujet âgé .....	43
Tableau 4 : Les 17 critères de l'Échelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie (EACG).....	61

# LISTE DES ABREVIATIONS

<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>SMR</b>	Service Médical Rendu
<b>DIPSA</b>	Déficit Intellectuel Pathologique du Sujet Agé
<b>AMM</b>	Autorisation de Mise sur le Marché
<b>MCI</b>	<i>Mild Cognitive Impairment</i>
<b>TCL</b>	Trouble Cognitif Léger
<b>DNF</b>	Dégénérescence NeuroFibrillaire
<b>PHF</b>	<i>Paired Helical Filaments</i>
<b>APP</b>	<i>Amyloid Protein Precursor</i>
<b>ADN</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>ATP</b>	Adénosine TriPhosphate
<b>PA</b>	Pression Artérielle
<b>MMSE</b>	<i>Mini-Mental State Exam</i>
<b>DSM</b>	<i>Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders</i>
<b>APA</b>	<i>American Psychiatric Association</i>
<b>ADL</b>	<i>Activities of Daily Living</i>
<b>IADL</b>	<i>Instrumental Activities of Daily Living</i>
<b>AMPc</b>	Adénosine MonoPhosphate cyclique
<b>GMPc</b>	Guanosine MonoPhosphate cyclique
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor Alpha</i>
<b>AOMI</b>	Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs
<b>INR</b>	<i>International Normalized Ratio</i>
<b>IP3</b>	Inositol Triphosphate
<b>PAF</b>	<i>Platelet Activating Factor</i>

**RCP** Résumé des Caractéristiques du Produit

**DAG** DiAcylGlycérol

**EACG** Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie

**SKT** *Syndrom Kurz Test*

**HPST** Hôpital, Patient, Santé et Territoire

**PAC** Programme d'Activités Cognitives

**EHPAD** Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

**MSA** Mutualité Sociale Agricole

**NTIC** Nouvelles Technologies de l'Information et de la Communication

**CLIC** Centre Local d'Information et de Coordination

**CCAS** Centre Communal d'Action Sociale

**ISO** *International Organization for Standardization*

**APA** Allocation Personnalisée d'Autonomie

**AGGIR** Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources

**CNAV** Caisse Nationale d'Assurance Vieillesse

**AGIRC** Association Générale des Institutions de Retraite des Cadres

**ARRCO** Association pour le Régime de Retraite COmplémentaire des salariés

**ANAH** Agence Nationale pour l'Amélioration de l'Habitat

# INTRODUCTION

L'utilisation des médicaments vasodilatateurs dans le traitement du déficit cognitif pathologique chez le sujet âgé est, depuis plusieurs années, remise en question. Leur réévaluation depuis une dizaine d'années par la Haute Autorité de Santé (HAS) a d'ailleurs conduit à la conclusion que leur Service Médical Rendu (SMR) était insuffisant dans cette indication.

Ces médicaments sont pourtant largement prescrits. Une étude menée en 2003 par la Fédération Nationale de la Mutualité Française montre en effet que les médecins prescrivent en moyenne 17 lignes de vasodilatateurs pour 100 habitants ; une ligne correspondant à la prescription d'un produit sur une ordonnance [1].

Dans ce cadre, il nous a paru intéressant d'étudier cette classe de médicaments si controversée et de trouver une réponse quant au bénéfice réel de la prise de ces médicaments.

Le terme de « déficit cognitif pathologique chez le sujet âgé » est relativement vaste et regroupe des situations cliniques diverses et variées. Il est donc important dans un premier temps de pouvoir apporter des éléments de réponse quant à la définition de ce terme.

Afin de pouvoir statuer sur la place de ces médicaments dans la stratégie thérapeutique, une description détaillée (mécanisme d'action, effets indésirables, précautions d'emploi,...) de chacune de ces molécules sera réalisée.

Dans l'hypothèse où ces médicaments n'auraient pas le bénéfice escompté, n'y aurait-il pas une alternative du côté de la prise en charge non médicamenteuse du déficit cognitif pathologique chez le sujet âgé?

# PARTIE 1 : LE DEFICIT COGNITIF DU SUJET AGE

## I. Introduction

Selon la HAS, la définition du déficit pathologique cognitif du sujet âgé ou déficit intellectuel pathologique du sujet âgé (DIPSA) n'est pas consensuelle. « *De nosologie floue, le concept de DIPSA recouvre des situations cliniques très hétérogènes chez le sujet âgé, allant des conséquences du vieillissement normal aux symptômes d'une pathologie sous-jacente* » [2].

Toujours selon la HAS, « *un déficit cognitif pathologique peut s'expliquer par une pathologie neurodégénérative (maladie d'Alzheimer, maladie de Parkinson, démences vasculaires,...), par une cause iatrogène (psychotropes, antiparkinsoniens,...) ou par une autre cause organique (maladie métabolique)* » [2].

Actuellement, pour les médicaments utilisés dans le traitement symptomatique du DIPSA, l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) exclut les démences (maladie d'Alzheimer, démences vasculaires et autres démences) ainsi que le concept du MCI « *Mild Cognitive Impairment* » ou TCL « *Trouble Cognitif Léger* » [3].

Ce concept de DIPSA qui recouvrirait des altérations cognitives non démentielles chez le sujet âgé, est très peu décrit dans la littérature. Selon les experts de la Direction des Etudes Médico-Economiques et de l'Information Scientifique, le DIPSA correspond à un trouble de mémoire isolé sans retentissement sur la vie quotidienne [4].

Au cours du vieillissement, alors que la prévalence des pathologies démentielles augmente avec l'âge, un ralentissement global des capacités cognitives et en particulier des capacités mnésiques est observé ; sans que cela soit le signe d'un état pathologique. La barrière entre vieillissement cognitif physiologique et pathologique est ainsi difficile à cerner.

Dans cette partie, nous nous attacherons tout d'abord à définir les différentes fonctions cognitives et plus précisément la mémoire.

Nous étudierons dans un second temps les conséquences physiopathologiques du vieillissement ; l'aspect clinique des principaux troubles cognitifs dans le vieillissement physiologique et pathologique (MCI et démences).

Enfin, nous aborderons la démarche à suivre pour le diagnostic du déficit cognitif.

## II. Les fonctions cognitives, en particulier la mémoire

### A. Définition

Les fonctions cognitives correspondent aux processus cérébraux permettant d'acquérir une information, de la traiter, la manipuler et de s'en servir pour exécuter une action. Elles permettent à l'individu son adaptation à un environnement changeant.

Elles regroupent [5]:

- **La mémoire** (mnésie) : ensemble de processus permettant l'acquisition d'une information, sa consolidation, son stockage éventuel à long terme et son rappel. Cette fonction cognitive sera détaillée dans la partie II. B.
- **L'attention** : concentration de l'activité mentale sur un objet déterminé. Elle demande une opération de sélection et une augmentation de l'intensité de traitement sur l'objet sélectionné.
- **Le langage** (phasie) : expression de la pensée par la parole et l'écriture.
- **La reconnaissance** (gnosie) : capacité à reconnaître des objets, des visages, des odeurs,... par l'intermédiaire des sens.
- **La gestuelle fine** (praxie) : ensemble des gestes volontaires adaptés à un but.
- **Les fonctions exécutives** : ensemble de processus cognitifs mis en place pour permettre le contrôle et l'exécution d'actions.

Trois processus permettent ce contrôle exécutif : le processus d'inhibition des réponses automatiques (inhibition d'une réponse automatique lorsqu'elle n'est pas utile pour la tâche à effectuer), le processus de mise à jour des informations en mémoire de travail (effacement d'informations et remplacement par celles pertinentes pour la tâche à effectuer) et le processus de flexibilité mentale (capacité à alterner plusieurs tâches cognitives au cours d'une action commune) [6].

## B. Fonctionnement de la mémoire

### 1) *Organisation de la mémoire* [7], [8]

La mémoire n'est pas une fonction unitaire, il existe cinq registres mnésiques, que sont le système de représentations perceptives, la mémoire de travail, la mémoire sémantique, la mémoire épisodique et la mémoire procédurale. Ces cinq registres interdépendants traitent des informations mnésiques spécifiques.

Le **système de représentations perceptives** ou **mémoire sensorielle** est impliqué dans le maintien d'informations perceptives. C'est ce système qui renferme, par exemple, toutes les silhouettes visuelles des objets qui nous sont familiers. Ce système présente un caractère automatique.

La **mémoire de travail** est un système chargé de stocker temporairement des informations et de les manipuler pour la réalisation d'une tâche en cours. Il s'agit de la mémoire à court terme qui permet la réalisation d'opérations mentales complexes comme le calcul, le raisonnement, la compréhension du langage ou la logique. C'est elle qui nous permet de garder des informations en mémoire quelques secondes telles qu'une retenue pendant un calcul mental ou le début de la phrase quand on en lit la fin.

La mémoire à long terme nous permet de nous rappeler nos souvenirs lointains. L'information se trouvant dans la mémoire à long terme n'est pas accessible à tout moment mais avec un certain effort, on peut reconsolider nos souvenirs. Plus nous possédons d'indices contextuels favorisant le rappel, plus ce dernier sera facile. Cette mémoire peut être comparée à une banque de données où l'on peut par différents moyens avoir accès à un souvenir particulier.

Cette mémoire à long terme peut être *explicite*, c'est-à-dire que les souvenirs sont rappelés consciemment.

-La **mémoire sémantique** correspond au stockage des connaissances générales sur le monde environnant et du vocabulaire. C'est elle par exemple qui permet de se souvenir du nom d'un objet ou encore de la signification d'un terme précis.

-La **mémoire épisodique** permet le stockage et la récupération consciente d'évènements personnels vécus. Contrairement à la mémoire sémantique, la mémoire épisodique est associée à un temps et un espace précis. En effet, dans la mémoire sémantique, nous savons ce que signifie le mot "ordinateur" par exemple mais nous ne savons plus où et quand nous l'avons appris. Concernant la

mémoire épisodique, nous savons exactement où et quand nous avons embrassé notre bien-aimé pour la première fois par exemple.

On distingue la mémoire épisodique rétrospective qui fait appel au souvenir des faits passés de la mémoire épisodique prospective qui correspond au souvenir d'une action à réaliser dans le futur tel que se souvenir de prendre un médicament à un moment particulier de la journée.

La mémoire *implicite*, quant à elle, fait référence aux choses apprises inconsciemment.

- La **mémoire procédurale** correspond à l'apprentissage d'aptitudes cognitives et motrices. C'est elle, par exemple, qui nous permet de faire du vélo même après dix ans d'absence de pratique. Elle concerne donc les habiletés et de ce fait, présente une large composante automatique n'impliquant pas la conscience du sujet (nous savons faire du vélo et nous n'avons pas besoin de commander consciemment nos muscles pour y arriver ; cela se fait automatiquement).

## **2) Processus de mémorisation**

La mémorisation permet à la personne d'emmagasiner, de stocker et de restituer des informations constituées par des expériences ou des événements. Elle met en place trois processus de base : l'encodage, le stockage et le rappel [8], [9], [10].

**L'encodage** consiste à mettre l'information sensorielle reçue sous une forme utilisable par le cerveau. Pour encoder les signaux, la mémoire utilise divers procédés tels que la répétition, l'organisation (classement des informations), l'association (entre l'élément à conserver et d'autres vécus) ou la visualisation c'est-à-dire la mise en image. Ainsi, l'encodage permet d'enregistrer l'information et de former ce que l'on appelle des traces mnésiques.

**Le stockage (ou consolidation)** permet de maintenir l'information encodée à long terme pour que la trace mnésique devienne durable.

**La récupération ou le rappel** permet d'aller rechercher cette information stockée au moment où on veut l'utiliser.

## **C. Neuro-anatomie de la mémoire**

Il n'est pas possible de préciser le siège exact de la mémoire dans le cerveau. En effet, aucune fonction mnésique ne correspond à une localisation définie [11]; il s'agit d'un processus dynamique mettant en jeu différentes structures qui interagissent les unes avec les autres créant un véritable circuit de la mémoire.

Les structures cérébrales les plus impliquées dans le fonctionnement de la mémoire sont [12], [13]:

-le **lobe frontal** : Cette structure régit les processus d'encodage et de récupération de la mémoire. Elle peut être assimilée à un moteur de recherches.

-le **lobe temporal** (et en particulier le cortex entorhinal situé dans la partie caudale du lobe temporal) : Cette structure permet d'entreposer l'information qui est conservée en mémoire à long terme et dans ce cadre, peut être assimilée à une banque de données. L'information reçue se projette ensuite sur une autre structure, l'hippocampe.

Les lobes frontal et temporal sont indispensables et complémentaires pour permettre de réactiver un souvenir en mémoire à long terme.

-l'**hippocampe** (situé sur la face inférieure du lobe temporal), quant à lui, est responsable de la consolidation des souvenirs. C'est cette structure qui permet de transformer la trace mnésique en souvenir dans la mémoire à long terme, souvenir qui sera ensuite transféré et stocké définitivement dans le cortex cérébral.

-l'**amygdale** joue un rôle dans la consolidation des souvenirs émotifs. En effet, elle associe le souvenir avec l'émotion appropriée qui favorisera le rappel ultérieur de ce souvenir.

NB : L'hippocampe et l'amygdale forment le système limbique.

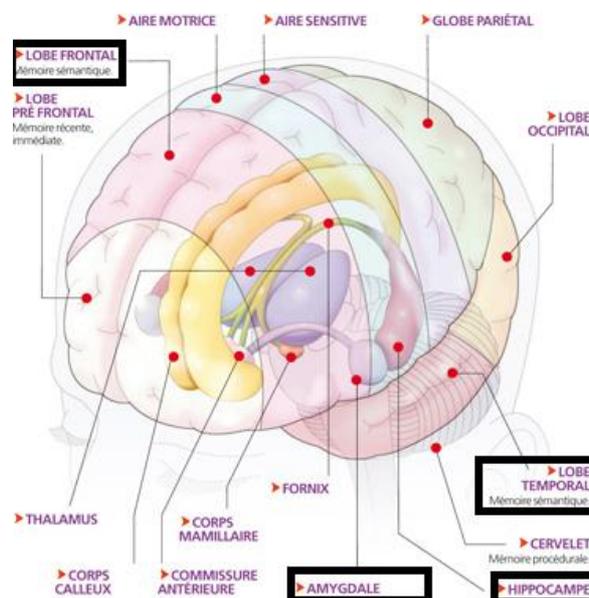


Figure 1 : Les structures cérébrales impliquées dans la mémoire [14]

## D. Neurobiologie de la mémoire

La transmission de l'information vers les différentes structures anatomiques du cerveau est assurée par des neuromédiateurs ou neurotransmetteurs.

Plusieurs neurotransmetteurs semblent être impliqués dans la neurobiologie de la mémoire [11], [15].

➤ **L'acétycholine**

L'acétylcholine est le neuromédiateur le plus impliqué dans les processus de mémorisation. Deux voies cholinergiques assurent l'innervation des structures cérébrales impliquées dans le fonctionnement de la mémoire, l'hippocampe et le néocortex cérébral.

➤ **La dopamine**

La dopamine semble elle aussi impliquée dans les processus mnésiques. Trois systèmes différents assurent l'innervation de structures impliquées dans les processus de mémoire : la voie mésostriée, mésolimbique et mésocorticale.

➤ **La noradrénaline**

Le système coeruleocortical est à l'origine du contrôle de l'attention sélective, fonction cognitive dont le rôle est essentiel dans les processus mnésiques. Le *locus coeruleus* envoie des projections vers l'ensemble du néocortex et la région hippocampique.

➤ **La sérotonine (ou 5-HT)**

Les liens entre la mémoire et la sérotonine restent mal connus. Plusieurs types de récepteurs (5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> et 5-HT<sub>4</sub>) ont été impliqués dans les processus mnésiques. Les agonistes des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> perturbent l'apprentissage tandis que les agonistes 5-HT<sub>2A/2C</sub> et 5-HT<sub>4</sub> l'améliorent.

### **III. Physiologie du vieillissement cérébral et notion de physiopathologie**

Comme pour tous les organes, la réponse au vieillissement cérébral est variable et individuelle. Elle dépend de plusieurs facteurs génétiques, environnementaux, des habitudes de vie et des maladies contractées tout au long de l'existence.

C'est pourquoi il est difficile d'établir une définition stricte de la personne âgée. La HAS a retenu le seuil de 65 ans pour définir la population des personnes âgées [16]. Il existe par ailleurs une

définition plus sociale, pouvant être l'âge de cessation d'activité professionnelle [17]. Ainsi, l'âge pour définir une personne âgée a peu de signification, la variabilité des performances chez des personnes de même âge est très grande.

Le vieillissement du système nerveux central peut conduire à un certain degré de déclin cognitif et fonctionnel, sans pour autant être à l'origine d'altérations pathologiques. Il est donc important de bien connaître les mécanismes du vieillissement physiologique pour distinguer ses effets propres de ceux secondaires à des pathologies. Ceci permet d'éviter les erreurs diagnostiques et assure une prise en charge optimale.

Le vieillissement cérébral se définit comme un concept multifactoriel et multidimensionnel recouvrant trois niveaux d'observation : biologique, psychologique et social étroitement liés, qui doivent être tous pris en compte pour mieux appréhender cette notion de vieillissement.

Sur les plans psychologique et social, le vieillissement cérébral concerne les modifications fonctionnelles, cognitives et affectives qui accompagnent le vieillissement.

La mobilisation des ressources cognitives s'effectue par l'intermédiaire de stimulations extérieures liées à l'activité professionnelle et intellectuelle, aux contacts sociaux,... Or, chez les sujets âgés, ces stimulations sont souvent réduites du fait de la diminution ou de l'absence d'activité. En conséquence, il survient souvent un sentiment d'inutilité, une perte d'intérêt et de motivation qui les conduisent à s'isoler.

Le vieillissement cérébral pose aussi la question des modifications de rôle et de statut du sujet âgé dans la famille et la société. Le retentissement psychologique du vieillissement est étroitement dépendant de la représentation de la personne âgée dans la culture à laquelle elle appartient. Dans nos sociétés occidentales, l'image que refléchit la personne âgée est souvent dévalorisante, le vieillissement étant associé à la dépendance ou à l'incompétence. Ces stéréotypes négatifs entraînent une absence de considération et un encouragement à ne rien faire, ce qui isole encore plus le sujet [18], [19].

Du point de vue purement biologique, le vieillissement « normal » ou physiologique du système nerveux s'observe à différents niveaux : structural, métabolique, moléculaire et biochimique.

## A. Modifications structurales

### 1) *Au niveau cellulaire*

#### **Pertes neuronale et synaptique :** [18], [19]

La perte neuronale est la plus importante au cours des premières années de vie puis elle se ralentit à partir de l'adolescence. Aussi, le nombre de neurones diminue au cours du vieillissement. Toutefois, cette réduction reste limitée et présente un caractère très hétérogène en fonction des zones du cerveau.

Les mécanismes de cette perte neuronale sont encore relativement peu connus. Ils résulteraient d'une part de l'apoptose (mort programmée) neuronale et d'autre part, des lésions neuronales apparaissant avec l'âge (ces lésions seront décrites dans la partie III.A.2).

Plus que la perte neuronale, l'arborisation dendritique subit également des modifications. Elle s'appauvrit, ce qui entraîne une réduction des contacts synaptiques par neurones. Les réseaux neuronaux deviennent donc plus restreints. Si nous corrélons la densité des connexions entre neurones à la capacité de traitement de l'information cérébrale, il en résulte donc que l'appauvrissement de l'arborisation dendritique conduit à une diminution des capacités d'intégration des informations.

### 2) *Au niveau tissulaire*

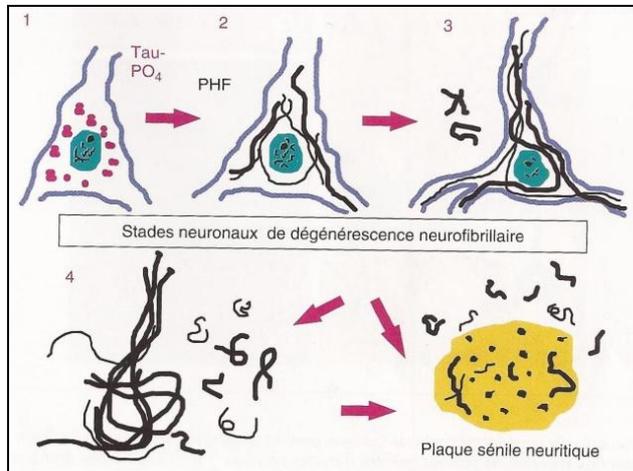
#### ➤ **Lésions neurofibrillaires :** [17], [20]

Au cours du vieillissement physiologique, des lésions fibrillaires appelées également dégénérescences neurofibrillaires (DNF) apparaissent dans le cytoplasme des neurones et dans les dendrites. Ces DNF correspondent à une accumulation de fibrilles formées de paires de filaments hélicoïdaux (que l'on nomme aussi PHF pour *Paired Helical Filaments*), de 20 nanomètres de diamètre. Ces fibrilles sont constituées principalement de la protéine *Tau* (*Tubulin associated unit*) qui subit des phénomènes de phosphorylation anormale et d'hyperphosphorylation.

La protéine *Tau* est présente physiologiquement dans les neurones. Cette protéine constitutive du cytosquelette possède la capacité de lier et stabiliser les microtubules des neurones. Elle est donc impliquée dans la régulation de la dynamique des microtubules essentielle au transport neuronal. Il existe six isoformes de cette protéine, variant de 352 à 441 acides aminés. Elle dispose de plusieurs sites de phosphorylation permettant sa liaison aux microtubules responsables de sa fonction.

Par différents mécanismes complexes, cette protéine peut se trouver anormalement phosphorylée ou hyperphosphorylée, ce qui entraîne des modifications de sa conformation et son agrégation dans

le neurone sous forme de DNF. Ceci empêche donc sa fixation aux microtubules et, déstabilise, par conséquent, certaines fonctions essentielles des neurones, ce qui favorise leur dégénérescence rapide [21].



**Stade 1** : Le neurone ne montre pas encore de DNF, mais on peut mettre en évidence un marquage immunocytochimique contre la protéine *Tau* hyperphosphorylée.  
**Stade 2 et 3** : les filaments (PHF) de la DNF remplissent de plus en plus le cytoplasme neuronal.  
**Stade 4** : La membrane neuronale est rompue et les filaments peuvent participer à la plaque sénile qui devient neuritique.

Figure 2 : Stades schématiques de dégénérescence neurofibrillaire (DNF) [17]

Notion de physiopathologie :

L'apparition d'un petit nombre de lésions neurofibrillaires fait partie du vieillissement physiologique. Ces lésions s'observent, en premier lieu, au niveau du cortex entorhinal puis de l'hippocampe. Le cortex entorhinal représente un carrefour des informations qui sont ensuite dirigées vers l'hippocampe. C'est dans cette boucle entorhino-hippocampique que s'effectue le renforcement mnésique des informations. Ainsi, la présence de lésions au niveau de ces structures constituerait un élément expliquant l'atteinte des fonctions cognitives observées au cours du vieillissement [17].

Ces lésions sont également retrouvées dans le MCI ainsi que dans la maladie d'Alzheimer, la DNF étant d'ailleurs une lésion caractéristique de cette dernière [22].

Le passage à l'état pathologique correspond à l'emballage du processus de formation de DNF qui passerait un seuil quantitatif (nombre de neurones avec DNF) ; principalement dû au débordement des systèmes physiologiques assurant l'épuration des protéines de conformation anormale ; et qualitatif (nombre de régions atteintes). En effet, au cours de la maladie d'Alzheimer, ces DNF progressent et s'étendent à toutes les aires corticales, expliquant l'évolution clinique des symptômes observés [22].

➤ **Plaques beta-amyloïdes ou plaques séniles** : [17], [20]

Contrairement à la DNF, la plaque sénile constitue une lésion extraneuronale et est caractérisée par des dépôts de protéines beta-amyloïdes accumulés dans les tissus sous une forme chimiquement inhabituelle. Ils présentent une structure dite  $\beta$ - plissée les rendant particulièrement résistants aux processus normaux de métabolisme des protéines. Ces protéines sont issues de la dégradation anormale d'une protéine transmembranaire APP (*Amyloid Protein Precursor*), sous l'influence de facteurs génétiques.

Il existe plusieurs types de plaques séniles :

-A un stade précoce de leur formation, les plaques immatures ne sont pas amyloïdes, elles n'ont pas encore acquis leur conformation  $\beta$ - plissée. Sous cette forme, les protéines sont encore relativement solubles et constituent ce que l'on appelle les plaques diffuses ou dépôts diffus. Ces amas diffus sont retrouvés le long des capillaires.

-Puis les plaques matures apparaissent avec un centre de protéine beta amyloïde insoluble. Il s'agit de dépôts focaux à cœur dense amyloïde formant les plaques séniles.

Notion de physiopathologie :

Au cours du vieillissement physiologique, les dépôts observés sont relativement solubles et sont considérés comme asymptomatiques [20].

Cependant, au cours du vieillissement, dans les capillaires, le dépôt de beta peptide, conjugué à un épaissement progressif de la membrane basale conduit à une perte progressive d'élasticité des microvaisseaux cérébraux. Ce processus peut jouer un rôle dans la diffusion des substrats énergétiques comme l'oxygène et le glucose [17].

Dans la démence de type Alzheimer, les plaques observées sont présentes au stade de plaques matures et concourent au processus dégénératif.

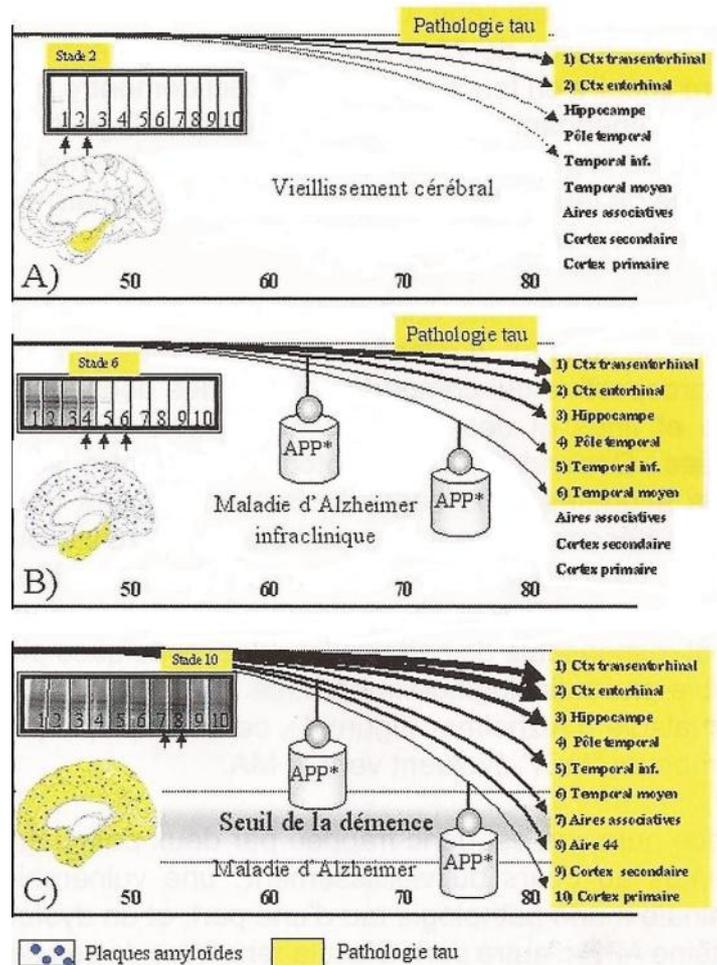


Figure 3 : Chemin des pathologies  $A\beta$  et Tau au cours du vieillissement et de la maladie d'Alzheimer [18]

## B. Modifications métaboliques et moléculaires

Les modifications métaboliques observées dans le cerveau vieillissant sont principalement liées au **stress oxydatif des lipides** ; le cerveau, par sa richesse en lipides, est l'organe cible de l'agression oxydative.

Les radicaux libres qui sont issus du métabolisme de l'oxygène, sont très réactifs et exercent un stress oxydatif provoquant une altération de l'ADN (acide désoxyribonucléique), des acides gras des membranes cellulaires ainsi que des protéines du cytosquelette [6].

L'organisme dispose de plusieurs systèmes enzymatiques lui permettant de se défendre contre ces radicaux libres comme par exemple la superoxyde-dismutase, la catalase, la glutathion peroxydase

ou les vitamines anti-oxydantes (A, E, C). Or, ces anti-oxydants voient leur activité diminuer au cours du vieillissement, accentuant ainsi les effets néfastes des radicaux libres dans le cerveau.

Les protéines du cytosquelette jouent un rôle important dans le maintien des limites et de la morphologie des neurones nécessaires pour une activité neuronale correcte. Une altération de ces protéines à l'origine de leur diminution se répercute donc sur la conduction neuronale.

La peroxydation des phospholipides membranaires entraîne une modification de la fluidité des membranes. Il existe aussi une baisse de la synthèse des lipides et notamment des phospholipides membranaires qui jouent un rôle majeur dans la conduction nerveuse.

### C. Modifications biochimiques

Au cours du vieillissement, la neurotransmission est modifiée par une altération de la synthèse des neurotransmetteurs ou de la structure des neurones [6].

L'atteinte **dopaminergique** est la plus constante, la plus précoce et la plus sévère.

Elle concerne les trois systèmes dopaminergiques ascendants : le mésostrié, le mésolimbique et le mésocortical.

L'atteinte de la voie mésostriée qui contrôle la motricité peut être responsable de troubles de l'équilibre et de la marche, d'une labilité émotionnelle ainsi que de troubles affectifs et cognitifs.

L'atteinte de la voie mésolimbique (impliquée dans les comportements liés à l'affectivité, aux émotions et à l'humeur) peut être responsable d'une certaine labilité émotionnelle.

Enfin, l'atteinte mésocorticale impliquée dans les mécanismes d'éveil, d'attention et de mémoire sera à l'origine des troubles affectifs et cognitifs.

L'atteinte **cholinergique** est beaucoup plus faible au cours du vieillissement.

L'innervation cholinergique du cortex et de l'hippocampe qui permet la modulation du traitement de l'information sensorielle (attention, mémorisation) est peu altérée contrairement à ce que l'on peut observer dans la maladie d'Alzheimer. En effet, dans la maladie d'Alzheimer, il a été observé une réduction importante de l'activité de l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine, la choline acétyltransférase [23].

Les voies **sérotoninergique et noradrénergique** peuvent aussi être atteintes impliquant des anomalies du sommeil.

## **D. Défaut d'oxygénation : cas particulier de l'ischémie**

Chez le sujet âgé porteur de lésions athéromateuses asymptomatiques ou non, il a été observé une réduction modérée du débit sanguin cérébral et de la consommation d'oxygène. Il semble donc que le vieillissement physiologique ne soit pas responsable d'une diminution du débit sanguin cérébral [12].

Il nous paraît cependant important de faire un bref rappel sur la circulation cérébrale et le métabolisme de la cellule nerveuse afin de mieux comprendre par la suite l'action des médicaments vasodilatateurs indiqués dans le déficit cognitif du sujet âgé.

### **1) La circulation cérébrale normale**

La circulation cérébrale permet, par l'intermédiaire d'une régulation complexe, un apport et une élimination métaboliques permanents, indispensables au bon fonctionnement de toutes les activités du cerveau. L'extrême sensibilité des neurones à un défaut de glucose et d'oxygène rend compte d'un système circulatoire performant capable de réagir à la seconde à la variabilité des besoins métaboliques.

#### **a. Rappels anatomo-physiologiques [9], [24]**

La **vascularisation artérielle** du cerveau ne ressemble pas à celle des autres viscères en raison de son anatomie particulière : le cerveau ne dispose pas comme la plupart des organes, d'un seul pédicule.

En effet, la vascularisation des hémisphères cérébraux et du tronc cérébral est assurée par quatre grands axes artériels, formés par les deux artères carotides internes et les deux artères vertébrales.

Le sang artériel, à partir du cœur et de l'aorte, gagne la base du cerveau par les deux grands arbres vasculaires (carotidiens et vertébrobasilaires) qui sont anastomosés entre eux notamment au niveau du polygone (ou cercle) de Willis. Des douzaines de fins rameaux centraux naissent des artères constituant ce polygone de Willis et permettent d'irriguer l'ensemble du cerveau. On appelle capillaires les artères de petit calibre qui constituent le système microcirculatoire. C'est à ce niveau qu'ont lieu les échanges métaboliques.

Les carotides permettent l'irrigation des yeux et des deux tiers antérieurs du cerveau par l'ensemble de leurs branches : artères ophtalmique, cérébrale antérieure, cérébrale moyenne et choroïdienne antérieure.

Le système vertébrobasilaire irrigue le tronc cérébral, le cervelet et se divise en deux artères cérébrales postérieures qui irriguent le tiers postérieur des deux hémisphères cérébraux.

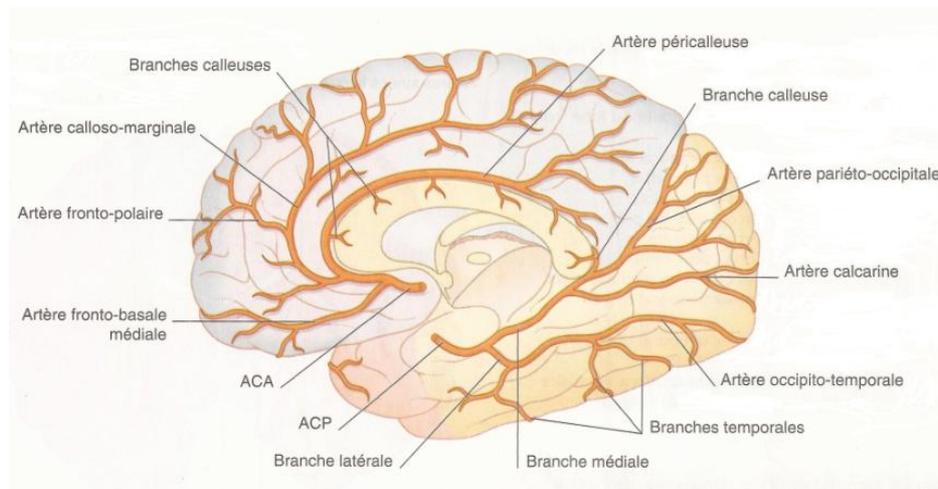


Figure 4 : Vue interne de l'hémisphère cérébral droit, montrant les branches corticales et le territoire des trois artères cérébrales. ACA, ACP, artères cérébrales antérieure, postérieure. [25]

Le **drainage veineux** du cerveau présente, comme partout ailleurs, une multiplicité de veines par rapport aux artères. Les voies de drainage essentielles sont les veines jugulaires internes droite et gauche.

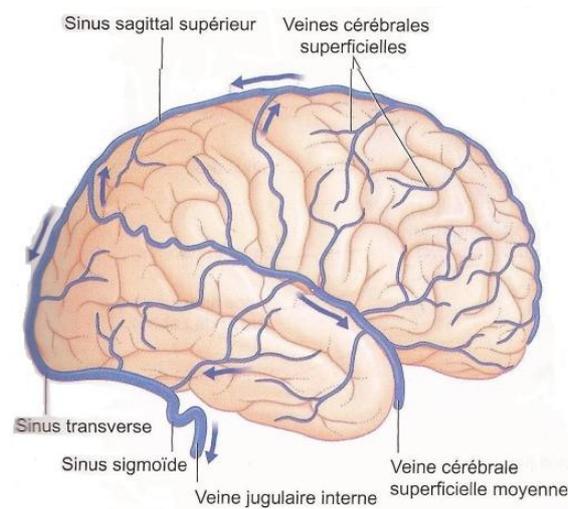


Figure 5 : Veines cérébrales superficielles vues du côté droit [25]

### ***b. Métabolisme de la cellule cérébrale***

Les techniques d'études du métabolisme cérébral et du débit sanguin cérébral ne peuvent être dissociées car il existe une liaison étroite entre la circulation cérébrale et le métabolisme cérébral : les réserves cérébrales en glucose et en oxygène étant très réduites, il est nécessaire que la circulation cérébrale soit suffisante et constante pour que l'apport de ces éléments au cerveau soit permanent. Un arrêt bref d'irrigation, appelé ischémie, peut provoquer, si l'on n'y remédie pas rapidement, des altérations susceptibles d'entraîner une mort cellulaire [26].

Ceci explique l'extrême sensibilité de la cellule nerveuse à toute diminution même brève, de l'apport en glucose ou en oxygène.

En effet, le cerveau comme tout organe, utilise de l'énergie pour assurer ses fonctions. Le substrat énergétique de base est l'ATP (adénosine triphosphate). Pour produire cet ATP, les cellules cérébrales métabolisent principalement le glucose en utilisant l'oxygène, le métabolisme dépend donc essentiellement de la fourniture d'énergie par la combustion aérobie du glucose.

### ***c. Régulation de la circulation cérébrale*** [12], [25]

#### ➤ Notions de base sur la circulation cérébrale

Le débit sanguin cérébral est la quantité de sang qui traverse l'encéphale par unité de temps. La perfusion stable du cerveau se situe dans une fourchette de pression systémique entre 80 et 180 mmHg.

Le débit sanguin cérébral est essentiellement la résultante de deux facteurs opposés :

- l'un général : la pression de perfusion de l'organe assimilable à la pression artérielle (PA),
- l'autre local : la résistance vasculaire globale, c'est-à-dire l'ensemble des forces qui s'opposent au passage du flot sanguin dans les vaisseaux du cerveau.

#### ➤ Facteurs intervenant dans la régulation de la circulation cérébrale

##### **-autorégulation :**

Le flux sanguin dans les vaisseaux cérébraux est principalement contrôlé par une autorégulation. L'autorégulation est la propriété que possèdent les vaisseaux du cerveau d'adapter leur calibre aux variations de la pression de perfusion : à toute augmentation de la pression sanguine,

la paroi s'adapte par une vasoconstriction et inversement à toute diminution de la pression sanguine, la paroi répond par une vasodilatation ; ce qui permet de maintenir constant le flux sanguin cérébral. L'autorégulation assure un débit sanguin cérébral constant en dépit des variations de la PA dans certaines limites. En effet, pour des variations de PA comprises entre 60 et 160 mmHg, le débit sanguin cérébral reste constant chez l'individu normal et les variations de la PA systémique ne sont pas ressenties par la circulation cérébrale. En revanche, au dessous du seuil inférieur d'autorégulation, le débit sanguin cérébral chute proportionnellement à la PA et, au dessus de la limite supérieure, il augmente dans la même proportion que la pression artérielle.

#### **-rôles de la régulation humorale :**

Le rôle joué par des facteurs chimiques, principalement le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ) et l'oxygène ( $\text{O}_2$ ) est considéré comme prépondérant dans la régulation de la circulation cérébrale. Les vaisseaux cérébraux sont très sensibles à la composition du sang et spécialement à la concentration en  $\text{CO}_2$  et  $\text{O}_2$  dans le sang artériel.

-rôle du  $\text{CO}_2$  : Le  $\text{CO}_2$ , produit du métabolisme cérébral, est l'agent le plus actif de la vasomotricité cérébrale : il est le plus puissant des vasodilatateurs cérébraux connus. L'hypercapnie entraîne des modifications circulatoires importantes, objectivables par la mesure du débit sanguin cérébral. Toute augmentation de la pression partielle en  $\text{CO}_2$  ( $\text{PaCO}_2$ ) s'accompagne d'une augmentation du débit sanguin cérébral et inversement, toute diminution de la pression partielle en  $\text{CO}_2$  s'accompagne d'une chute de débit.

-rôle de l'oxygène : L'effet de la pression partielle en  $\text{O}_2$  ( $\text{PaO}_2$ ) est l'inverse de celui de la pression partielle en  $\text{CO}_2$  mais son influence est bien moindre. L'augmentation de la  $\text{PaO}_2$  entraîne une baisse du débit sanguin cérébral et sa réduction est associée à un accroissement du débit. Toutefois, ces variations n'apparaissent que pour des valeurs extrêmes de  $\text{PaO}_2$  (<60 mmHg ou >180 mmHg). Les changements modérés de la  $\text{PaO}_2$  artérielle n'affectent ni le débit sanguin cérébral ni le métabolisme cérébral.

## ***2) Physiopathologie***

L'ischémie cérébrale correspond à la réduction ou la suppression de l'apport vasculaire dans une région du cerveau. Elle peut être secondaire à une diminution du flux circulatoire cérébral telle que des chutes tensionnelles graves, à la diminution du calibre vasculaire ou à des obstructions vasculaires (thromboses ou embolies).

Le tissu cérébral n'est plus alimenté en oxygène et en glucose se traduisant par une atteinte cellulaire et neuronale dans la région concernée pouvant être irréversible [10], [27].

Les accidents ischémiques, dont l'incidence est de 8 sujets pour mille, sont fortement liés à l'âge puisque 75% d'entre eux surviennent chez des sujets de plus de 65 ans [28].

## **IV. Les troubles des fonctions cognitives**

### **A. Causes**

Les étiologies des troubles cognitifs observés chez le sujet âgé, en particulier les troubles mnésiques, sont nombreuses [11]:

- ✓ conséquences du vieillissement physiologique,
- ✓ iatrogènes (benzodiazépines, antipsychotiques,...) [29],
- ✓ métaboliques : hypothyroïdies, carences en vitamine B<sub>12</sub> ou vitamines B<sub>9</sub> [30],
- ✓ neurodégénératives : démence de type Alzheimer, démence vasculaire,...
- ✓ vasculaires,
- ✓ état dépressif ou anxieux,...

Le vieillissement physiologique ou « normal » entraîne une diminution de certaines capacités mnésiques. Les pathologies dégénératives d'apparition tardive sont liées à l'âge et entraînent également des troubles de mémoire. A leur début, la distinction avec le vieillissement normal n'est pas toujours simple.

Dans cette partie, nous essaierons toutefois de dresser les principaux éléments caractéristiques permettant de les distinguer. Nous présenterons également le trouble léger cognitif ou MCI (*Mild Cognitive Impairment*), trouble à risque d'évoluer vers une démence.

### **B. Clinique du vieillissement physiologique**

Il est important de préciser avant tout que les signes cliniques observés avec l'avancée en âge sont hétérogènes selon les individus. En effet, la réponse au vieillissement est individuelle. Certaines atteintes sensorielles peuvent affecter les performances cognitives ; de même que la sagesse, l'intelligence sociale ou l'expérience jouent un rôle sur la performance cognitive. Cette dernière est donc fortement influencée par les réserves cognitives, les ressources environnementales et psychologiques.

Comme nous l'avons vu précédemment, la mémoire n'est pas une fonction unitaire. Les cinq registres mnésiques ; que sont le système des représentations perceptives, la mémoire de travail, la mémoire sémantique, la mémoire épisodique et la mémoire procédurale ; qui traitent des informations mnésiques spécifiques, ne sont pas affectés de la même manière par le vieillissement physiologique.

Types de mémoire	Caractéristiques
<b>Mémoire de travail</b>	Quand on fait du calcul mental, qu'on se rend à un endroit (mémoire spatiale)
<b>Mémoire sémantique</b>	Connaissances générales (couleur du lion, Marignan, 1515)
<b>Mémoire épisodique</b>	Les souvenirs personnels (ce qu'on a mangé la veille et les émotions associées)
<b>Mémoire procédurale</b>	Les gestes devenus automatiques (conduire, nouer ses lacets)

*Tableau 1 : Rappel des caractéristiques des différents types de mémoire [31]*

La mémoire épisodique (correspondant aux événements personnels vécus) et la mémoire de travail (système de rétention d'informations à court terme) sont les plus touchées par l'âge.

La mémoire de travail est étudiée à l'aide d'épreuves d'empan, c'est-à-dire d'épreuves de répétition de chiffres ou de mots, qui consistent en un rappel immédiat d'une information. Lorsque la tâche d'empan nécessite uniquement de restituer une séquence de chiffres ou de lettres immédiatement après l'avoir mémorisée et dans le même ordre, aucun effet délétère du vieillissement n'est observé. En revanche, lorsque la tâche d'empan nécessite un maintien plus long de l'information ou une manipulation de celle-ci telle que restituer une série de lettres dans l'ordre alphabétique et non dans l'ordre de présentation (par exemple la séquence présentée C V A F devra être restituée en A C F V), le nombre de lettres correctement restituées est plus faible chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes ; ce qui traduit ici un effet délétère du vieillissement. Nous pouvons en conclure que l'effet du vieillissement physiologique sur la mémoire de travail est d'autant plus marqué que la charge mentale est importante.

Le déclin de la mémoire épisodique constitue la principale plainte des sujets âgés. Les outils d'évaluation de cette mémoire sont les tâches de rappel libre, de rappel indicé et de reconnaissance. Au cours du vieillissement, des difficultés pour les sujets âgés sont observées dans ces trois types de tâches et plus particulièrement au cours des tâches de rappel libre. Toutefois, il existe une plus faible

différence liée à l'âge dans les situations où l'information est associée à un évènement (indice dont l'apparition permet de déclencher la réponse).

La mémoire procédurale (correspondant à nos habiletés et nos savoir-faire) et la mémoire perceptive qui présentent une large composante automatique n'impliquant pas la conscience du sujet, sont relativement bien préservées.

La mémoire sémantique (concernant les connaissances générales et le vocabulaire) apparaît stable au cours du vieillissement physiologique. Toutefois, des troubles au niveau du processus de récupération de l'information peuvent survenir se traduisant par un manque du mot et notamment des difficultés dans le rappel des noms propres [32], [33], [34].

L'avancée en âge s'accompagne également d'une diminution de la vitesse de traitement des informations et d'une réduction des ressources attentionnelles.

L'attention désigne la capacité à traiter de façon efficace et rapide une information pertinente pour une tâche en cours. Elle implique donc à la fois la capacité à focaliser l'activité mentale sur une tâche ou un *stimulus* particulier et la capacité à inhiber les informations non pertinentes pour la tâche en cours. L'attention est moins efficace chez la personne âgée car elle a plus de difficulté à désengager son attention d'un premier objet. En effet, si la réalisation d'une tâche cognitive nécessite le traitement de plusieurs objets pour l'exécuter, les personnes âgées focalisent leur attention sur un premier objet et mettent davantage de temps à désengager cette attention pour la porter sur les autres objets à traiter [35], [36].

Pour résumer, les troubles de la mémoire observés lors du vieillissement sont modérés et concernent en général la mémoire des faits récents nécessitant le maintien d'informations actives (mémoire de travail et mémoire épisodique prospective). La mémoire des souvenirs anciens est relativement bien conservée.

## **C. Le trouble cognitif léger (TCL)**

### **1) Définition**

Le terme de trouble cognitif léger (TCL) ou *Mild Cognitive Impairment* (MCI) désigne un état de transition entre le vieillissement physiologique et la pathologie démentielle. En effet, il fait référence à l'apparition de troubles cognitifs et en particulier de troubles mnésiques, avec l'avancée en âge, en l'absence de toute pathologie démentielle avérée [17], [37].

Son diagnostic repose sur les deux critères positifs et les trois critères négatifs suivants [38] :

Critères positifs :

- Existence chez un patient de 50 ans ou plus d'une plainte mnésique confirmée par une personne de l'entourage proche ;
- Cette plainte mnésique est objectivée sur un test de mémoire par un score inférieur d'au moins 1,5 écart-type par comparaison à une population témoin de même âge et de même niveau culturel.

Critères négatifs :

- Les autres fonctions cognitives et le niveau global d'efficacité sont normaux, ce dont témoigne un score au MMSE (*Mini-Mental State Exam*) supérieur à 26 (Annexe 1).

Le patient peut toutefois présenter des plaintes concernant d'autres domaines que la mémoire mais avec des performances objectives dans les limites de la normale ou abaissées de façon non significative.

- Les activités habituelles de la vie quotidienne (comme se laver, s'habiller, s'alimenter,...) sont préservées. Toutefois, les fonctions instrumentales plus complexes (gestion des finances, utilisation du téléphone,...) peuvent être légèrement altérées. Ces fonctions seront reprises plus en détail dans la partie V.A.2.
- Le patient ne répond pas aux critères diagnostiques de démence.

Dans la littérature, de nombreux autres termes sont utilisés pour parler de ce déficit cognitif en l'absence de démence [39]. On retrouve par exemple la notion :

- d'oubli bénin lié à l'âge (ou BSF : *Benign Senescent Forgetfulness*),
- d'oubli de l'âge avancé (ou LLF : *Late Life Forgetfulness*),
- d'altération de la mémoire liée à l'âge (ou AAMI : *Age Associated Memory Impairment*),
- de déclin cognitif lié à l'âge (ou AACD : *Age-associated Cognitive Decline*),
- de *mild neurocognitive decline*,
- de perturbation cognitive non démentielle (ou CIND : *Cognitive Impairment Not Demented*),
- de SCCI (*Sub Clinical Cognitive Impairment*), etc...

Selon une étude réalisée à partir des données de la cohorte PAQUID comprenant 3 777 sujets tirés au sort sur les listes électorales des départements de la Gironde et de la Dordogne, l'incidence annuelle du MCI après 70 ans se situe entre 8 et 12 pour 1 000 [40].

L'étude PAQUID (QUID sur les Personnes Agées) a été débutée en 1988 dans le but d'étudier le vieillissement cérébral et fonctionnel chez des sujets âgés de 65 ans et plus.

## **2) Evolution**

S'il est admis qu'il n'existe pas de continuum entre le vieillissement normal et la pathologie démentielle (qui ferait de la maladie une accélération du processus de vieillissement physiologique), il existe une continuité entre le MCI et la démence, le taux de conversion de MCI en démence étant variable selon les études.

Le MCI est le plus souvent considéré comme pouvant constituer la forme prodromique d'une démence de type Alzheimer, mais il peut aussi être celle d'une autre démence dégénérative ou vasculaire [41], [42], [43]. Cependant, ce trouble peut aussi rester stable voire même être réversible, avançant une pathologie fonctionnelle psychoaffective. L'étude PAQUID chez les personnes de plus de 73 ans révèle un taux annuel de conversion de MCI en démence de 8,6% et un retour à un état normal à 2 ans de 25,9% et à 3 ans de 40% [44].

La valeur habituellement retenue du taux annuel de conversion du MCI vers la maladie d'Alzheimer est de 12% par an, taux au moins 5 fois supérieur à celui d'une population appariée non MCI, qui est de 1 à 2% [45].

Ainsi, le trouble cognitif léger ou MCI se distingue du vieillissement physiologique principalement par le fait qu'il présente un risque accru d'évoluer vers une démence, le vieillissement physiologique n'étant pas considéré comme un continuum vers les pathologies démentielles.

## **D. Les pathologies démentielles**

### **1) Définition**

Les démences sont des pathologies neuropsychiatriques chroniques qui sont marquées par l'altération d'au moins deux fonctions cognitives et un retentissement sur les activités de la vie quotidienne. L'évolution de ces pathologies démentielles est caractérisée par un déficit progressif et irréversible.

Le syndrome démentiel est une entité très hétérogène aussi bien au niveau du type de déficit neuropsychologique, de la topographie des lésions neuropathologiques, de l'étiologie (dégénérative, vasculaire ou autre) et des symptômes non cognitifs neurologiques, affectifs et comportementaux pouvant les accompagner [6].

Selon le DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders*) ou manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, établi par l'APA (*American Psychiatric Association*), le diagnostic de démence repose sur quatre critères principaux [38] :

- des déficits cognitifs multiples : une altération de la mémoire et une ou plusieurs autres perturbations cognitives comme une perturbation du langage ou des fonctions exécutives ;
- un retentissement de ces déficits sur le fonctionnement social ou professionnel du sujet, par rapport au niveau de fonctionnement antérieur ;
- l'absence de rattachement exclusif des symptômes à un syndrome confusionnel ;
- et la mise en évidence par des examens complémentaires d'éléments organiques ayant pu influencer l'apparition du syndrome démentiel.

Le diagnostic étiologique d'une démence repose sur des critères cliniques, biologiques, radiologiques et des tests neuropsychologiques.

Le diagnostic de démence inclut un retentissement du déclin cognitif sur les activités de base de la vie quotidienne (se laver, s'habiller, s'alimenter, assurer ses transferts et sa continence) et les activités instrumentales de la vie quotidienne (utiliser le téléphone et les moyens de transport, gérer ses finances,...).

Les pathologies démentielles sont habituellement classées selon le mécanisme physiopathologique en cause. On distingue les démences de cause dégénérative (comme la démence de type Alzheimer, la démence frontotemporale ou la démence à corps de Lewy) des démences de cause vasculaire, traumatique, infectieuse ou encore toxique [6].

## ***2) La démence de type Alzheimer***

La maladie d'Alzheimer est la forme de démence la plus fréquente qui en représente en effet les trois quarts [46]. Cette pathologie est caractérisée par un début insidieux, une évolution progressive et des lésions histologiques typiques mais non spécifiques. On distingue trois stades cliniques selon la chronologie de la maladie [47], [48], [49] :

### -Une phase d'initiation ou prédéméntielle :

Cette phase est marquée par des troubles de la mémoire épisodique qui peuvent longtemps passer inaperçus.

Les oublis simples vont s'aggraver progressivement. Toutefois, à ce stade, ces troubles n'ont pas de répercussions significatives sur l'autonomie du patient et son adaptation.

C'est à ce stade que se pose le problème de distinguer un début de démence d'un MCI [37], [50].

Les lésions cérébrales observées sont encore localisées.

-Une phase d'état :

Les lésions cérébrales s'étendent.

Les troubles mnésiques, et notamment sur la mémoire de travail et sémantique s'aggravent.

Les déficits d'attention, de concentration et le ralentissement de l'information sont plus prononcés.

Les troubles de la mémoire épisodique (et en particulier ceux de l'encodage) sont plus marqués se traduisant par des troubles du rappel libre avec amélioration médiocre par l'apport d'indices, des troubles de la reconnaissance et la présence d'intrusions dans le discours.

-Un stade sévère puis terminal :

Ce stade est marqué par des troubles du raisonnement, du jugement et du langage.

Les troubles psycho-comportementaux sont plus nombreux, fréquents et sévères.

Des troubles sphinctériens (incontinence), moteurs (incoordination, troubles de la marche) participent à l'installation d'un état de dépendance puis de grabatisation, source de complications létales.

Ainsi, concernant le déficit mnésique, la maladie d'Alzheimer est marquée par le déclin progressif de la mémoire des faits récents (comme on peut également le constater dans le vieillissement physiologique) puis de la mémoire des faits anciens.

Le tableau présenté ci-dessous dresse différents exemples de situations permettant de distinguer les troubles liés au vieillissement normal de ceux observés dans les démences.

	Vieillessement normal	Démence
<b>Pertes de mémoire au travail</b>	Oublis occasionnels d'une consigne, d'une échéance ou du nom d'un collègue	Oublis fréquents et confusion inexplicable
<b>Difficulté avec des tâches familiales</b>	Absences passagères : Oublier de servir un plat prévu au menu	Oublis sérieux : Oublier qu'on a cuisiné un plat
<b>Déficiences verbales</b>	Difficultés occasionnelles à trouver le mot juste	Difficultés importantes et fréquentes à trouver le mot juste qui entraînent une incohérence du discours
<b>Désorientation</b>	Oubli occasionnel du jour de la semaine	Se perdre en se rendant au supermarché
<b>Problèmes de jugement</b>	Choix d'une tenue un peu trop chaude ou trop froide compte tenu du temps	S'habiller de manière visiblement inappropriée (porter plusieurs couches de vêtements chauds par une chaude journée d'été)
<b>Difficultés d'abstraction</b>	Difficultés occasionnelles à faire ses comptes	Incapacité à résoudre des calculs simples
<b>Mauvais rangement des objets</b>	Mal ranger ses clés ou son portefeuille de temps en temps	Ranger des objets à des endroits inappropriés (comme son portefeuille dans le four)
<b>Changements d'humeur ou de comportement</b>	Changements d'humeur d'un jour sur l'autre	Changements rapides et importants d'humeur sans cause apparente
<b>Changements de personnalité</b>	Modérés	Brutaux et inquiétants (exemple : une personne facile à vivre qui devient hostile ou colérique)
<b>Diminution des initiatives</b>	Fatigue occasionnelle face aux obligations sociales et aux tâches ménagères	Perte d'intérêt permanente pour les activités sociales et les tâches ménagères

Tableau 2 : Comparaison du vieillissement normal et de la démence [51]

## V. Démarche diagnostique des troubles cognitifs

### A. Dépistage des troubles cognitifs

Au cours du vieillissement normal, une plainte mnésique sans déficit objectif est couramment observée mais suffisamment gênante pour le sujet qui le pousse à une consultation

médicale. Cette plainte mnésique est très fréquente dans la population générale, un sujet sur deux en aurait une à 50 ans et deux sujets sur trois à 75 ans [52].

Il y a quatre plaintes principales concernant une diminution de l'habileté à : se souvenir des noms, trouver le mot juste, se souvenir où les objets sont situés et à se concentrer [52].

Exemples de plaintes fréquentes [53] :

-*"Je ne retrouve plus les noms des personnes que je rencontre dans la rue."*

-*"Je ne sais plus où j'ai laissé mes clés."*

-*"J'arrive dans une pièce en ayant oublié ce que je suis venu y faire."*

-*"J'oublie mes rendez-vous." ...*

Or, comme nous l'avons vu précédemment, une plainte mnésique ne signifie pas forcément un déficit mnésique pathologique. Il convient donc de pouvoir faire la distinction entre une altération physiologique liée à l'âge et un déclin mnésique pathologique.

De plus, lorsque les gens avancent en âge, ils ont tendance à croire que leur mémoire est moins bonne qu'avant simplement parce qu'ils deviennent plus alertes à leurs oublis et à leurs moments d'inattention, la crainte de la maladie d'Alzheimer est également parfois évoquée ; ce qui développe chez eux une certaine anxiété qui les pousse à consulter [47].

L'évaluation initiale vise à rechercher le mode d'installation et l'évolution des troubles cognitifs ainsi que toutes les situations pouvant être à l'origine de ces troubles (prise de médicaments, état dépressif et/ou anxieux, troubles métaboliques comme une hypothyroïdie ou des troubles carenciels tels qu'une hypovitaminose B<sub>12</sub>,...) [54].

En fonction des hypothèses avancées, des examens paracliniques seront effectués pour confirmer l'hypothèse étiologique (par exemple, une carence en vitamine sera confirmée par un examen biologique).

Il existe plusieurs outils de dépistage des troubles cognitifs permettant d'obtenir une première orientation quant à la présence ou non d'un déficit cognitif.

## **1) Outils instrumentaux de dépistage des troubles cognitifs**

Le dépistage des troubles cognitifs s'effectue à l'aide d'instruments d'évaluation cognitive brève, entre autre :

➤ **le MMSE : Mini-Mental State Exam** de Folstein (Annexe 1) [55]

C'est l'instrument le plus largement utilisé aujourd'hui.

*Utilisation* : Il comporte 18 questions ou épreuves qui permettent d'évaluer plusieurs capacités cognitives comme la mémoire (par le rappel de trois noms par exemple), le langage (par la dénomination d'objets usuels ou la répétition d'une phrase), le calcul ou encore l'attention.

Un point est attribué à chaque réponse correcte, le score varie de 0 à 30, 30/30 étant le score idéal.

*Interprétation* : L'absence de troubles cognitifs est généralement marquée par un score compris entre 27 et 30.

Un score compris entre 24 et 27 traduit une perturbation intellectuelle légère, à relativiser en fonction du niveau culturel du patient.

Une démence peut être évoquée lorsque le score obtenu est inférieur à 24 et plus le score est faible, plus la détérioration intellectuelle est sévère.

Cependant, le niveau de scolarité et d'éducation du patient influencent la performance de ce test. Certains sujets ayant un haut niveau d'éducation peuvent obtenir un score supérieur à 27 malgré la présence de troubles cognitifs débutants [56].

*Avantage* : Plusieurs fonctions cognitives peuvent être évaluées dans ce test.

*Limite* : Ce test est difficile à réaliser en médecine de ville en raison du temps nécessaire à sa réalisation (15 à 20 minutes). De plus, ce test demande une interprétation en fonction du niveau socioculturel du patient.

➤ **le Test de l'horloge** (Annexe 2) [57], [58]

*Utilisation* : Il consiste à demander au patient de dessiner un cercle et de représenter un cadran d'horloge en plaçant les chiffres à l'endroit approprié. Puis il lui est demandé de placer les aiguilles de façon à afficher une heure précise (11H10 par exemple).

*Interprétation* : Quatre éléments permettent d'exclure avec une bonne sécurité la présence d'une atteinte cognitive : les chiffres des heures sont correctement placés, et correctement ordonnés, les deux aiguilles sont bien représentées (une petite et une grande) et le placement des deux aiguilles correspond à l'heure demandée [17].

*Avantage* : Ce test est simple et rapide à exécuter. Il est particulièrement intéressant pour dépister les troubles des fonctions exécutives.

*Limite* : Il existe plusieurs systèmes d'interprétation non consensuels, ce qui rend l'utilisation de ce test complexe.

➤ **l'Épreuve de rappel des cinq mots** (Annexe 3) [59]

Ce test évalue les capacités mnésiques et en particulier la mémoire épisodique.

*Utilisation* : Ce test se décompose en deux étapes. La première consiste à apprendre une liste de cinq mots et à les réciter immédiatement après les avoir appris. Cette étape dite de rappel immédiat est notée sur cinq, un point étant attribué à chaque mot correctement restitué.

La deuxième consiste en un rappel différé de cette même liste après une épreuve interférente visant à détourner volontairement l'attention du sujet. Cette étape est également notée sur cinq. Le score total (sur 10) comprend le score du rappel immédiat et le score du rappel différé. On tient également compte du fait que la restitution ait été faite avec ou sans indice nécessaire. Par exemple, si le mot « limonade » n'a pas été rappelé, le sujet peut être aidé grâce à un indice en posant la question « quel était le nom de la boisson ? »

*Interprétation* : Un score total normal doit être égal ou supérieur à 8.

Un score abaissé caractérisé par une difficulté de rappel qui est toutefois améliorée ou corrigée grâce à l'indiçage (restitution effectuée à l'aide d'indices) évoque une plainte mnésique souvent en lien avec le vieillissement physiologique ou des troubles attentionnels ; les capacités de mémorisation étant préservées.

En revanche, lorsqu'un score abaissé n'est pas amélioré par l'indiçage, il évoque un trouble objectif de la mémoire (comme dans la démence de type Alzheimer). L'existence d'intrusions au cours du test, c'est-à-dire de mots erronés ne correspondant pas aux mots appris, est également signe d'une pathologie démentielle de type Alzheimer.

*Avantage* : Ce test simple et rapide à exécuter, permet de faire la distinction entre une plainte mnésique « banale » et un réel trouble objectif de la mémoire.

## **2) Tests appréciant l'autonomie du patient**

Deux échelles sont couramment utilisées pour évaluer l'autonomie du patient. Il s'agit de [60] :

- **l'échelle des activités de la vie quotidienne (ou ADL pour *Activities of Daily Living*)**  
(Annexe 4)

Ce test permet d'apprécier l'indépendance d'un individu dans les activités de base comme se laver, s'habiller, s'alimenter, assurer ses transferts ou contrôler sa continence.

Cette échelle comporte 6 items ; l'altération d'une ou plusieurs activités de la vie quotidienne traduisant une perte d'indépendance déjà importante [56], [58].

- et de **l'échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (ou IADL pour *Instrumental Activities of Daily Living*) simplifiée** (Annexe 5)

Ce test à quatre items évalue les capacités du sujet dans les activités de la vie quotidienne (utilisation du téléphone, des transports, gestion des médicaments et des finances). Il permet donc de cerner un éventuel retentissement social.

L'altération d'une ou plusieurs activités instrumentales de la vie quotidienne indique une perte d'indépendance dans ces domaines [56].

Ces deux outils sont importants pour identifier le type de pathologie liée à un déficit cognitif. En effet, le retentissement d'un déficit cognitif sur les activités de la vie quotidienne est un élément important pour différencier les déficits cognitifs observés lors du vieillissement physiologique ou du MCI (pour lesquels les activités de la vie quotidienne sont maintenues) des pathologies démentielles et en particulier de la démence de type Alzheimer (pour lesquelles les troubles cognitifs observés ont un impact sur les activités quotidiennes).

## **B. Interprétation des tests**

Afin que l'interprétation de ces tests soit la plus fiable possible, il faut s'assurer au préalable que le sujet est coopérant et qu'il a des capacités de communication suffisantes.

La validité de ces tests peut aussi être altérée par la présence d'atteintes sensorielles comme par exemple une baisse de la vue ou de l'audition. C'est pourquoi ces tests ne constituent pas des outils de diagnostic mais bien de dépistage des troubles cognitifs [17].

La réalisation d'un seul test n'est pas suffisante pour apprécier la présence d'un éventuel trouble cognitif. Plusieurs tests doivent être effectués et interprétés dans leur globalité.

A l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus portant sur la nature et le nombre de tests à effectuer pour dépister un trouble cognitif. Toutefois, la HAS recommande d'effectuer le MMSE mais il n'y a pas d'accord professionnel concernant le choix des autres tests [54].

Lorsque les résultats de ces tests sont normaux, ils permettent en pratique d'écarter l'existence de troubles cognitifs significatifs.

Ces tests globaux d'évaluation des troubles cognitifs permettent une première orientation quant à la nature du déclin cognitif observé, c'est-à-dire qu'ils peuvent être prédictifs d'une éventuelle pathologie telles que le MCI ou la pathologie démentielle et en particulier la démence de type Alzheimer.

Or, un résultat anormal à un test n'indique pas le type de trouble en cause. Un bilan approfondi des fonctions cognitives par un examen neuropsychologique détaillé doit être effectué [61].

## **C. Conclusion : place du déficit cognitif pathologique**

Ainsi, comme nous venons de le voir, le déficit cognitif chez le sujet âgé regroupe des situations cliniques très hétérogènes.

Le concept de DIPSA qui est très peu décrit dans la littérature, peut se définir par un trouble cognitif (en particulier un trouble de mémoire) non démentiel sans retentissement dans les activités quotidiennes.

Au regard de l'analyse précédente, le concept de DIPSA semble se rapprocher de celui du MCI. En effet, tous deux sont caractérisés par un trouble de la mémoire n'engendrant pas de répercussion sur

les activités de la vie quotidienne. Cependant, si le MCI peut parfois être assimilé à une phase prodromique de la maladie d'Alzheimer, il n'en est pas de même pour ce qui est du DIPSA.

Il est important de pouvoir poser un diagnostic précis quant à la cause de ce déficit. En effet, certaines étiologies du DIPSA (iatrogène, carence en vitamines,...) nécessitent un traitement spécifique adapté.

Dans la situation où le clinicien ne peut établir une étiologie précise, il peut avoir recours à la prescription d'un vasodilatateur cérébral.

L'étude de cette classe particulière de médicaments et de sa place dans la stratégie thérapeutique du DIPSA fait l'objet de la deuxième partie.

## **PARTIE 2 : LES MEDICAMENTS VASODILATATEURS**

### **I. Introduction**

La classe des vasodilatateurs a beaucoup fait parler d'elle ces dernières années au sujet de son déremboursement par l'Assurance maladie. En effet, les spécialités vasodilatatrices indiquées dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif du sujet âgé ont vu leur taux de remboursement diminuer à 15% en 2010 pour être complètement déremboursées en avril 2012 [62]. Cette décision fait suite à leur réévaluation par la HAS qui a jugé insuffisant leur service médical rendu dans cette indication.

Le but de cette partie est de déterminer la place, si elle existe, de ces médicaments dans la prise en charge du déficit pathologique cognitif du sujet âgé.

Dans un premier temps, nous ferons une présentation de cette classe de vasodilatateurs avec les données pharmacologiques (mécanisme d'action), les données médicales (effets indésirables, contre-indications, interactions médicamenteuses) et les données administratives.

Puis dans un second temps, nous analyserons différents critères qui nous permettront de répondre à la question principale de cette partie : Les vasodilatateurs présentent-ils un intérêt dans la prise en charge du déficit pathologique cognitif du sujet âgé ?

### **II. Présentation de la classe des vasodilatateurs**

#### **A. Les molécules**

Il existe actuellement un nombre conséquent de médicaments indiqués dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et des autres démences).

Il s'agit des vasodilatateurs ou « vasoactifs » que l'on peut classer de la façon suivante [63], [64], [65]:

<b>MEDICAMENTS VASODILATATEURS</b>				
<b>Vasodilatateurs périphériques et cérébraux</b>				
<b>Dérivés de la purine</b>		<b>Pentoflux®</b> (PENTOXIFYLLINE)		
<b>Alcaloïdes de l'ergot de seigle</b>	<b>Simple</b>	<b>Hydergine®</b> (DIHYDROERGOTOXINE)	<b>Sermion®</b> (NICERGOLINE)	
	<b>En association</b>	<b>Vasobral®</b> (DIHYDROERGOCRYPTINE en association avec la caféine)	<b>Iskédyl®</b> <b>Iskédylfort®</b> (DIHYDROERGOCRISTINE en association avec la raubasine)	
<b>Extraits de Ginkgo biloba</b>		<b>Ginkogink®</b> <b>Tanakan®</b> <b>Tramisal®</b> <b>Vitalogink®</b>		
<b>Autres</b>	<b>Diactane®</b> <b>Gévatran®</b> <b>Naftilux®</b> <b>Praxilène®</b> (NAFTIDROFURYL)	<b>Vincarutine®</b> (VINCAMINE en association avec le Rutoside)	<b>Cervoxan®</b> (VINBURNINE)	<b>Carlytène®</b> (MOXISYLYTE)
<b>Agoniste dopaminergique</b>				
<b>Trivastal®</b> (PIRIBEDIL)				
<b>Autre psychostimulant et nootropique</b>				
<b>Gabacet®</b> <b>Nootropyl®</b> (PIRACETAM)				

*Tableau 3 : Médicaments vasodilatateurs utilisés dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif du sujet âgé*

## **B. Données pharmacologiques et médicales**

### **1) Modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé**

Le vieillissement induit des modifications pharmacocinétiques qui s'observent sur les quatre phases du devenir des médicaments dans l'organisme : l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion. Ces modifications auront un effet sur le devenir du médicament dans l'organisme et peuvent retentir sur l'efficacité et la tolérance du médicament, mais aussi sur le risque plus élevé de survenue d'effets indésirables à l'origine de précautions d'emploi spécifiques chez le sujet âgé.

#### ➤ **Modification de l'absorption des médicaments** [56], [66]

L'absorption correspond au passage du médicament de la lumière du tube digestif dans la circulation sanguine.

Au cours du vieillissement, on observe une modification de la muqueuse intestinale caractérisée par une diminution du nombre de villosités et une diminution du flux sanguin planchnique. Ces modifications provoquent une réduction de la surface digestive et donc une réduction de l'absorption des médicaments. Parallèlement, le péristaltisme intestinal diminue, ce qui ralentit le transit et tend à favoriser l'absorption intestinale des médicaments (par augmentation du temps de contact de ces derniers avec la muqueuse digestive).

Par conséquent, l'absorption des médicaments est peu modifiée au cours du vieillissement, les modifications observées ayant des effets opposés.

#### ➤ **Modification de la distribution des médicaments vers les organes cibles** [66], [67]

Au cours du vieillissement, et plus particulièrement chez les personnes dénutries, on observe une baisse du taux des protéines plasmatiques et notamment une baisse de l'albumine. Ceci entraîne une augmentation de la fraction libre des médicaments à forte liaison plasmatique. La fraction libre étant la fraction active du médicament, cela se traduit par une augmentation de la concentration sanguine du médicament, donc éventuellement un risque de surdosage en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite.

#### ➤ **Modification du métabolisme hépatique des médicaments** [66], [67]

Au cours du vieillissement, la masse hépatique ainsi que le flux sanguin diminuent, entraînant une réduction du métabolisme hépatique avec l'âge. Cette réduction peut se traduire par une augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie d'élimination des médicaments métabolisés par

le foie. Ceci entraîne un risque d'accumulation de ces médicaments et donc un risque de surdosage à l'origine d'effets indésirables plus ou moins graves.

➤ **Modification de l'élimination rénale des médicaments** [66], [67], [68]

La plus importante modification pharmacocinétique observée avec l'âge est la diminution de l'élimination rénale par une diminution de la filtration glomérulaire. La filtration glomérulaire qui correspond au passage des médicaments des capillaires sanguins dans la lumière des tubules rénaux, est évaluée par la clairance de la créatinine.

La mesure de la clairance de la créatinine est essentielle chez le sujet âgé car la majorité des médicaments est éliminée par les reins. En cas d'insuffisance rénale, les demi-vies de ces médicaments sont augmentées et peuvent atteindre des concentrations toxiques responsables d'effets indésirables plus ou moins graves.

Les valeurs normales de la clairance de la créatinine sont comprises entre 100 et 140 mL/minute chez l'homme et entre 90 et 130 mL/minute chez la femme.

On parle d'insuffisance rénale lorsque les valeurs obtenues sont inférieures à ces normes. Il existe différents degrés d'insuffisance rénale :

- insuffisance rénale faible lorsque la clairance de la créatinine reste supérieure à 60mL/minute,
- insuffisance rénale modérée pour des valeurs comprises entre 30 et 60 mL/minute,
- insuffisance rénale sévère pour des valeurs comprises entre 15 et 30 mL/minute
- et insuffisance rénale terminale pour des valeurs inférieures à 15 mL/minute.

La clairance de la créatinine est donc un paramètre à connaître avant de prescrire un médicament chez la personne âgée. Selon le degré d'insuffisance rénale, il peut résulter une contre-indication à l'utilisation de certains médicaments à élimination rénale ou une adaptation de la posologie de ces médicaments (adaptation plus ou moins importante selon le degré d'insuffisance rénale).

## ***2) Données générales sur la classe des vasodilatateurs***

Les vasodilatateurs utilisés dans la prise en charge du déficit cognitif du sujet âgé sont également nommés « vasoactifs ». Ce terme regroupe des médicaments aux propriétés pharmacologiques très différentes. Ces médicaments exercent un effet vasodilatateur et présentent également, pour certains d'entre eux, une action sur la déformabilité érythrocytaire, sur l'agrégabilité des plaquettes ou sur la cellule endothéliale [69]. Leur mécanisme d'action n'est pas toujours bien connu.

Ces médicaments sont également appelés « oxygénateurs cérébraux » ; en effet leur action sur la dilatation des vaisseaux vise à améliorer le flux sanguin dans le cerveau et à augmenter

l'alimentation en oxygène des tissus cérébraux, ce qui contribuerait à améliorer les fonctions cognitives déficitaires [69].

Comme pour tous les médicaments, l'ensemble des spécialités vasodilatatrices sont contre-indiquées si le patient présente une hypersensibilité à la substance active ou aux excipients utilisés [64].

Pour toutes les spécialités, des effets secondaires digestifs comme des nausées, vomissements ou gastralgies peuvent être observés.

De plus, s'agissant de vasodilatateurs, des effets secondaires à type de bouffées vasomotrices, d'hypotensions, de céphalées ou de vertiges peuvent survenir. Cependant, ces effets secondaires sont rares.

Les effets indésirables à type d'hypotension peuvent être majorés chez les patients ayant un traitement antihypertenseur, la surveillance tensionnelle doit être, à ce titre, renforcée.

Des cas isolés de réactions cutanées (rash, prurit, urticaire) et de réactions anaphylactoïdes ont été signalés [64].

Cette classe de vasodilatateurs recouvre des médicaments aux propriétés pharmacologiques très différentes. Ces spécialités seront donc détaillées une à une. Les effets indésirables mentionnés précédemment sont observés pour l'ensemble des médicaments de la classe, ils ne seront pas précisés pour chaque médicament.

### 3) La pentoxifylline

**Origine :** [70], [71]

La pentoxifylline est un médicament dérivé des xanthines naturelles que sont la caféine, la théobromine et la théophylline.

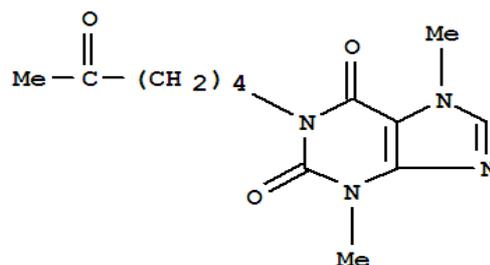


Figure 6 : Structure chimique de la pentoxifylline

### **Mécanisme d'action :**

La pharmacologie de ces bases xanthiques, et donc de la pentoxifylline, est double [72], [73].

Ce sont des antagonistes compétitifs des récepteurs de l'adénosine ou purinergiques A1.

Ces récepteurs purinergiques A1 diminuent la libération de médiateurs et entravent la transmission périphérique et centrale de l'influx nerveux. Leurs effets principaux sont :

- au niveau cardiaque : un ralentissement du rythme cardiaque,
- au niveau des vaisseaux rénaux : une vasoconstriction,
- au niveau des muscles lisses bronchiques : une bronchoconstriction
- et au niveau du système nerveux central : une sédation.

La pentoxifylline, antagoniste des récepteurs purinergiques A1, entraîne donc au niveau vasculaire, un blocage de la vasoconstriction rénale et présente un effet diurétique et au niveau pulmonaire un blocage de la bronchoconstriction [72].

Ce sont également des inhibiteurs de phosphodiésterases.

Les phosphodiésterases sont des enzymes présentes au niveau de toutes les cellules dont le couplage comporte comme second messenger l'AMPc (Adénosine Mono Phosphate cyclique). C'est ainsi qu'elles sont largement présentes dans de nombreuses cellules de l'inflammation (lymphocytes, polynucléaires,...). Ces phosphodiésterases transforment les nucléotides cycliques intracellulaires, l'AMPc et le GMPc (Guanosine Mono Phosphate cyclique) en dérivés inactifs non cycliques AMP et GMP.

Cette inhibition des phosphodiésterases ne permet donc plus la transformation de l'AMPc et du GMPc en dérivés non cyclique et entraîne une augmentation de la concentration intracellulaire d'AMPc, ce qui induit un effet inhibiteur sur le fonctionnement de ces cellules inflammatoires.

Ces dernières synthétisent notamment une cytokine, le TNF $\alpha$  (*Tumor necrosis factor alpha*). L'inhibition des phosphodiésterases par la pentoxifylline entraîne donc une inhibition de la synthèse du TNF $\alpha$  [70]. Ce dernier a une action au niveau de l'endothélium vasculaire où il exerce un effet procoagulant et une stimulation de la synthèse de molécules adhésives [70].

L'inhibition du TNF $\alpha$  induite par la pentoxifylline s'oppose à ces effets et conduit, par conséquent, à une diminution de l'adhésion et de l'agrégation des plaquettes sanguines.

Par un mécanisme moins bien connu, l'inhibition du TNF $\alpha$  entraîne également une déformabilité des globules rouges (réduite dans les artériopathies, d'où son indication, également, dans le traitement de la claudication intermittente des artériopathies oblitérantes des membres inférieurs (AOMI)

chroniques). Cette déformabilité entraîne une facilitation de la circulation des globules rouges et une amélioration de la microcirculation.

Ces deux effets ont pour conséquence de diminuer la viscosité sanguine et de restaurer l'activité anticoagulante de l'endothélium, ce qui améliore l'oxygénation des tissus ischémiques et du cortex cérébral.

Cette action anticoagulante est susceptible d'augmenter le risque hémorragique chez les patients sous pentoxifylline. Des précautions particulières (que nous détaillerons par la suite) sont donc à prendre pour l'éviter.

#### **Autre indication :**

La pentoxifylline est également indiquée dans le traitement symptomatique de la claudication intermittente des AOMI (au stade II).

Les AOMI regroupent les lésions de la paroi artérielle dont l'étiologie principale est l'athérosclérose. Ces lésions sont caractérisées par un rétrécissement du calibre des artères des membres inférieurs entraînant une diminution du débit artériel ; ce qui entraîne une diminution de la perfusion des membres. On distingue plusieurs stades de l'AOMI :

-*stade I* : asymptomatique

-*stade II* : ischémie d'effort responsable d'une claudication intermittente, c'est-à-dire une crampe douloureuse survenant à l'effort

-*stade III* : ischémie permanente responsable de douleurs du décubitus au repos

-*stade IV* : ulcérations et/ou nécroses tissulaires [74].

L'objectif, dans cette pathologie au stade II, du traitement médicamenteux par la pentoxifylline est de réduire la gêne fonctionnelle et donc d'améliorer la qualité de vie par une augmentation de la distance de marche [75].

#### **Contre-indications :**

La pentoxifylline est contre-indiquée en cas d'hémorragie en cours ou de risque hémorragique majeur.

### **Effets indésirables :**

Quelques cas d'hémorragie ont été signalés chez des patients ayant des facteurs de risque hémorragique (chirurgie récente, ulcère gastro-duodéal) ou recevant des anticoagulants ou anti-agrégants plaquettaires.

### **Précautions d'emploi :**

En raison du risque hémorragique, la prudence est recommandée chez les patients présentant des troubles de l'hémostase, une hémorragie sévère ou devant subir une intervention chirurgicale à risque hémorragique.

L'élimination de la pentoxifylline étant principalement urinaire, des précautions sont à prendre chez les sujets présentant une insuffisance rénale. La vitesse d'élimination du médicament étant plus lente chez le sujet âgé, il existe un risque d'accumulation du médicament en cas d'insuffisance rénale sévère, et donc un risque de surdosage. En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie doit être diminuée et adaptée en fonction de la tolérance individuelle [64].

Il en va de même en cas d'insuffisance hépatique ou de traitement hépatotoxique associé.

### **Interactions médicamenteuses :**

L'association de la pentoxifylline avec les anticoagulants oraux et les anti-agrégants plaquettaires fait l'objet de précautions d'emploi en raison de l'augmentation du risque hémorragique. La surveillance clinique doit être renforcée ainsi que la surveillance biologique (taux de prothrombine et INR (*International Normalized ratio*) avec les anticoagulants oraux et le temps de saignement avec les anti-agrégants plaquettaires).

La pentoxifylline étant un dérivé des xanthines dont la théophylline, il existe une interaction avec celle-ci (compétition au niveau du métabolisme hépatique de la théophylline). Il en résulte une augmentation de la théophyllinémie avec un risque de surdosage. Il convient donc de renforcer la surveillance clinique et éventuellement d'effectuer un dosage de la théophyllinémie. Une adaptation de la posologie de la théophylline pendant le traitement par la pentoxifylline peut être envisagée [64].

## ***4) Les médicaments dérivés des alcaloïdes de l'ergot de seigle***

Il s'agit de [64] :

-la **dihydroergotoxine** : Hydergine<sup>®</sup>,

-la **dihydroergocryptine** : Vasobral<sup>®</sup> (en association avec la caféine),

- la **dihydroergocristine** : Iskédyl® et Iskédylfort® (en association avec la raubasine),
- et de la **nicergoline** : Sermion®.

NB : La dihydroergotoxine regroupe l'association, à parties égales, de dihydroergocornine, de dihydroergocristine et de dihydroergocryptine.

**Origine :** [76], [77]

L'ergot de seigle est un champignon microscopique (*Claviceps purpurea*) de la classe des Ascomycètes, champignon parasite des céréales et notamment du seigle. Il produit des alcaloïdes qui sont regroupés sous la terminologie « alcaloïdes de l'ergot ». Ces alcaloïdes polycycliques sont de nature peptidique, ils proviennent de l'acide lysergique.

La dihydroergocornine, la dihydroergocryptine et la dihydroergocristine sont des dérivés hydrogénés de l'ergot de seigle.

La nicergoline est un dérivé semi-synthétique (provenant de l'estérification de l'acide lysergique par l'acide bromonicotinique).

**Mécanisme d'action :** [76], [77]

Toutes ces molécules ont en commun une structure tétracyclique, l'ergoline. Dans cette structure, on retrouve des enchaînements d'atomes évoquant la structure de la noradrénaline, qui peut expliquer leur mécanisme d'action.

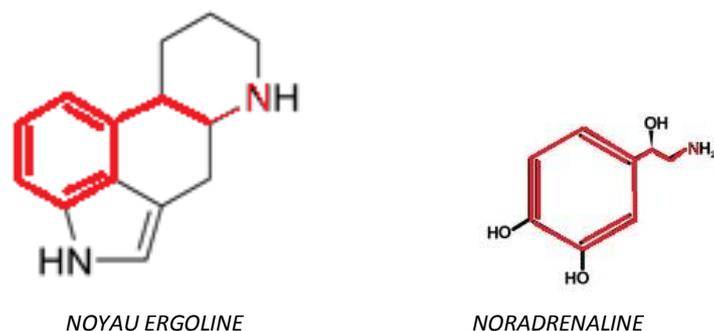


Figure 7 : Structures chimiques du noyau ergoline et de la noradrénaline

Ces spécialités ont une action sur le système vasculaire périphérique et central et sont dépourvues de l'effet vasoconstricteur des alcaloïdes naturels. Leur effet est dû à une activité adrénolytique  $\alpha_1$ .

Les récepteurs postsynaptiques adrénérgiques  $\alpha_1$  sont couplés aux protéines-G et activent la phospholipase C qui induit la formation d'inositol triphosphate (IP3). L'IP3 généré permet la mobilisation du calcium du réticulum vers le cytosol et induit une dépolarisation dans la cellule se

traduisant par un effet excitateur [73]. Ces récepteurs principalement localisés au niveau des cellules musculaires lisses (vaisseaux sanguins) induisent une contraction de ces dernières.

Le blocage de ces récepteurs entraîne donc un relâchement de ces cellules musculaires lisses, donc une diminution de la résistance vasculaire et une augmentation du flux sanguin. Ces effets ont été montré *in vitro* et sur l'animal [77].

Intérêts des associations :

- Iskédyl® est une association de dihydroergocristine et de raubasine. La raubasine, alcaloïde du rauwolfia (*Rauwolfia sp*), présente expérimentalement une action antagoniste au niveau des récepteurs  $\alpha_1$  adrénergiques qui tend à renforcer l'action de la dihydroergocristine.

- Vasobral® est une association de dihydroergocryptine et de caféine qui est une base xanthique. Les dérivés de l'ergot de seigle sont peu absorbés par le tube digestif. La formation d'un complexe avec une base xanthique, la caféine, est susceptible de modifier les caractéristiques physico-chimiques de ces composés dans le but d'améliorer l'absorption digestive [78].

#### **Autres indications :**

Ces spécialités sont également indiquées dans :

-le traitement d'appoint du syndrome de Raynaud (celui-ci étant caractérisé par des épisodes d'ischémie des extrémités se traduisant par la succession de phases de blanchiment, de cyanose et de rougeurs des doigts ou des orteils survenant principalement après une exposition au froid) [79],

-le traitement d'appoint des baisses d'acuité et des troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaires

-et le traitement symptomatique de la claudication intermittente des AOMI chroniques.

#### **Effets indésirables :**

De rares cas de fibrose rétropéritonéale et pulmonaire ont été rapportés (lors de traitements de longue durée et à doses élevées) [64].

#### **Précautions d'emploi :**

Du fait d'une métabolisation hépatique et d'une élimination essentiellement biliaire de ces médicaments, la prudence est recommandée chez l'insuffisant hépatique et chez le sujet âgé (le métabolisme hépatique étant diminué avec l'âge). Il conviendra de réduire les posologies chez ce type de patients.

## **5) Les médicaments extraits de *Ginkgo biloba***

### **Origine :**

Le ginkgo, *Ginkgo biloba*, est un arbre originaire d'Extrême Orient appartenant à la famille botanique des Ginkgoacées. Ses feuilles contiennent des flavonoïdes ainsi que des terpènes caractéristiques que sont les ginkgolides A, B et C et le bilobalide [80].

Les médicaments utilisés sont synthétisés à partir d'un extrait sec standardisé de feuilles de *Ginkgo biloba* contenant 24% de flavonoïdes et 6% de terpènes (extrait EGb 761) [64], [81].

### **Mécanisme d'action :**

Les terpènes, et en particulier le ginkgolide B, sont des inhibiteurs spécifiques du récepteur du PAF (*Platelet Activating Factor*) ou facteur d'activation plaquettaire. Le PAF est un médiateur phospholipidique intracellulaire impliqué dans différents processus dont l'agrégation plaquettaire [82]. Son inhibition par les terpènes induit une diminution de l'agrégation plaquettaire et freine la coagulation du sang. Cette action vasorégulatrice s'exerce sur l'ensemble de l'arbre vasculaire et vise à améliorer l'irrigation des tissus par l'augmentation des circulations veineuse, artérielle et capillaire [80], [81].

Les flavonoïdes agissent également à tous les niveaux du système circulatoire (artères, veines et capillaires). Ils diminuent la perméabilité capillaire, relaxent et renforcent la résistance capillaire et augmentent l'irrigation cérébrale [80].

Les flavonoïdes ont également des propriétés antioxydantes et piègent les radicaux libres. En effet, in vitro, ils inactivent et stabilisent les radicaux libres grâce à leur groupement hydroxyle fortement réactif [83] [84]. Cependant, les mécanismes à l'origine de ces effets sont encore peu connus et ces effets n'ont pas été démontrés chez l'homme [85].

### **Autres indications :**

Ces spécialités sont indiquées dans le traitement de nombreuses pathologies : claudication intermittente des AOMI chroniques, baisses d'acuité et troubles du champ visuel d'origine vasculaire, troubles auditifs (acouphènes, vertiges, baisse d'acuité) d'origine vasculaire, syndrome de Raynaud.

### **Effets indésirables :**

Quelques cas d'hémorragie ont été rapportés.

### **Précautions d'emploi :**

Aucune précaution d'emploi particulière n'est mentionnée dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ces spécialités.

Cependant, en raison de l'action inhibitrice du PAF qui diminue l'agrégation des plaquettes sanguines, des précautions sont à prendre chez les patients présentant un risque hémorragique, notamment un renforcement de la surveillance clinique [80].

De plus, l'élimination du médicament est essentiellement urinaire, la prudence est de mise en cas d'insuffisance rénale sévère. Une adaptation des posologies est nécessaire [64].

### **Interactions médicamenteuses :**

Aucune interaction n'est mentionnée. Cependant, en raison de l'action inhibitrice du PAF, des précautions sont à prendre avec la prise simultanée d'anticoagulants oraux ou d'antiagrégants plaquettaires [80]. La surveillance clinique doit être renforcée ainsi que la surveillance biologique (taux de prothrombine et INR avec les anticoagulants oraux et le temps de saignement avec les anti-agrégants plaquettaires).

## **6) Le naftidrofuryl**

### **Origine :**

Le naftidrofuryl est une molécule de synthèse. Il s'agit d'un ester de l'acide isobutyrique et du diéthylaminoéthanol. Les spécialités sont sous forme d'hydrogéo-oxalate de naftidrofuryl [86].

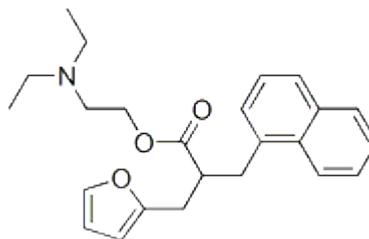


Figure 8 : Structure chimique du naftidrofuryl

### **Mécanisme d'action :**

Le naftidrofuryl exerce une action antagoniste sérotoninergique au niveau des récepteurs 5HT2 [86]. Ces récepteurs sont postsynaptiques et sont couplés aux protéines-G. Ils stimulent la phospholipase C qui induit la formation de diacylglycérol (DAG) et d'inositol triphosphate (IP3) constituant les seconds messagers. L'IP3 généré permet la mobilisation du calcium du réticulum vers le cytosol et

entraîne une dépolarisation dans la cellule se traduisant par un effet excitateur [72]. Ces récepteurs sont localisés au niveau des plaquettes sanguines et des fibres lisses vasculaires et viscérales. L'activation de ces récepteurs par la sérotonine entraîne respectivement l'agrégation des plaquettes et une contraction des fibres lisses vasculaires. Le blocage de ces récepteurs par le naftidrofuryl induit donc :

-une inhibition de l'effet pro-agrégant plaquettaire qui diminue la viscosité sanguine (effet montré chez l'homme et l'animal)

-et une inhibition de la contraction des fibres lisses vasculaires donc une action anti-vasoconstrictrice, ce qui améliore l'irrigation régionale (montré chez l'animal) [86].

#### **Autres indications :**

Le naftidrofuryl est également utilisé dans le traitement de la claudication intermittente des AOMI chroniques et dans le traitement du syndrome de Raynaud.

#### **Contre-indications :**

Les spécialités sont sous forme oxalate, sel de l'acide oxalique. Ce sel peut se lier au calcium et former des cristaux d'oxalate de calcium à l'origine de lithiase rénale oxalocalcique.

Ainsi, ces spécialités sont contre-indiquées en cas d'antécédents de lithiase rénale calcique récidivante [64].

#### **Effets indésirables :**

Des cas de lithiase rénale oxalocalcique ont été observés de façon exceptionnelle avec la prise de naftidrofuryl [64].

#### **Précautions d'emploi :**

En raison du risque de lithiase rénale oxalocalcique, un apport hydrique suffisant est recommandé pendant le traitement de façon à maintenir une diurèse abondante.

Du fait de l'élimination du naftidrofuryl essentiellement urinaire (80%), des précautions sont à prendre, et notamment une diminution des posologies en cas d'insuffisance rénale.

De plus, le naftidrofuryl se lie fortement aux protéines plasmatiques (80%). Comme nous l'avons vu précédemment, le taux des protéines plasmatiques diminue avec l'âge, ce qui entraîne une augmentation de la fraction libre du naftidrofuryl. La fraction libre étant la fraction active, ceci

entraîne une augmentation de la concentration de naftidrofuryl dans le sang et donc un éventuel risque de surdosage. Il convient donc de diminuer la posologie du naftidrofuryl.

## 7) Vincamine et vinburnine

### Origine et mécanisme d'action :

Vincartine® est l'association de la vincamine et du rutoside.

La vinburnine (Cervoxan®) est obtenue par semi-synthèse à partir de la vincamine.

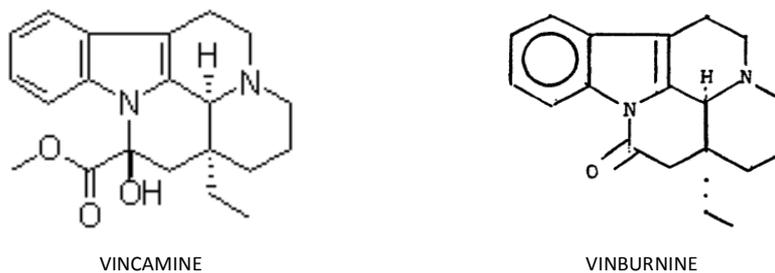


Figure 9 : Structures chimiques de la vincamine et de la vinburnine

Le rutoside est un flavonoïde provenant de diverses plantes telles que la rue (*Ruta graveolens*), le sophora (*Sophora sp*), la pensée sauvage (*Viola tricolor*) ou le mûrier blanc (*Morus alba*) [87]. Comme nous l'avons vu précédemment concernant les médicaments extraits de ginkgo, les flavonoïdes ont un rôle antioxydant et vasculoprotecteur (par diminution de la perméabilité des vaisseaux et augmentation de la résistance de la paroi des vaisseaux) [83].

La vincamine est un alcaloïde présent dans les feuilles de la petite pervenche (*Vinca minor*) qui est une plante herbacée vivace de la famille des Apocynacées. Cet alcaloïde présente un effet vasodilatateur favorisant l'irrigation du cerveau et augmentant expérimentalement la quantité d'oxygène disponible pour le cerveau améliorant ainsi l'oxygénation cérébrale [87].

Ces propriétés n'ont pas été démontrées chez l'homme.

Aucune donnée concernant des précautions d'emploi ou d'éventuelles interactions médicamenteuses n'est mentionnée dans les RCP de ces deux médicaments [64].

Toutefois, en raison de leur élimination principalement biliaire, il convient de prendre des précautions chez l'insuffisant hépatique (notamment un ajustement des posologies).

## 8) *Le moxisylyte*

### **Origine et mécanisme d'action :**

C'est une molécule d'origine synthétique présentant une activité antagoniste au niveau des récepteurs alpha-1 adrénergiques. Ces derniers sont des récepteurs postsynaptiques couplés aux protéines-G, ils stimulent la phospholipase C [72].

Le moxisylyte présente donc la même action que les dérivés hydrogénés de l'ergot de seigle (relâchement des cellules musculaires lisses entraînant une diminution de la résistance vasculaire et une augmentation du flux sanguin).

Cette action montrée chez l'animal n'a pas été démontrée chez l'homme [88].

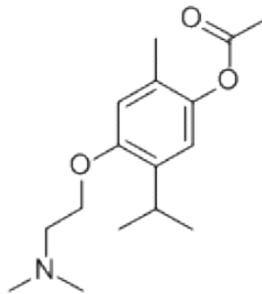


Figure 10 : Structure chimique du moxisylyte

### **Autre indication :**

Le moxisylyte est aussi indiqué dans le traitement du syndrome de Raynaud.

### **Effets indésirables :**

De rares cas d'hépatites cytolytiques ou mixtes ont été observés à des posologies supérieures aux posologies usuelles.

### **Précautions d'emploi :**

Les posologies du moxisylyte doivent être diminuées chez l'insuffisant rénal (en raison de l'élimination essentiellement urinaire du médicament 90%) ainsi que chez l'insuffisant hépatique (en raison d'une forte métabolisation hépatique).

## 9) *Agoniste dopaminergique : le piribédil*

### **Origine et mécanisme d'action :**

Le piribédil est une molécule de synthèse agoniste dopaminergique ayant une action spécifique sur les récepteurs postsynaptiques D2 et D3 [89]. Son effet dopaminergique est périphérique et central.

Les explications de son activité dopaminergique reposent sur sa conformation spatiale plus que sur son analogie de structure avec la dopamine. En effet, c'est sa très grande souplesse structurale qui lui permet de se lier aux récepteurs dopaminergiques [90].

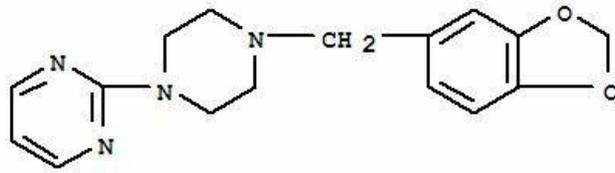


Figure 11 : Structure chimique du piribédil

Le piribédil exerce un effet sélectif sur les récepteurs dopaminergiques D2 et D3.

La stimulation des récepteurs vasculaires conduit à une vasodilatation sélective rénale, cérébrale et coronaire.

La stimulation des récepteurs D2 exprimés dans les régions striatales (le striatum ayant un rôle dans la motricité) permet d'expliquer son autre indication dans le traitement de la maladie de Parkinson où il vise à diminuer les tremblements observés dans cette pathologie.

Au niveau central, le piribédil présente une action psychostimulante.

Les récepteurs D3 sont fortement exprimés dans une région cérébrale impliquée dans les processus limbiques comprenant le noyau accumbens, l'amygdale et l'hippocampe. Ces structures sont impliquées dans la mémorisation. Ainsi, la stimulation de cette voie dopaminergique cérébrale par le piribédil explique son implication dans la mémoire. Cependant, ces effets n'ont été mis en évidence que par des études de pharmacologie clinique grâce à l'utilisation d'échelles comportementales ou psychométriques [90].

#### **Autres indications :**

Le piribédil a également une indication dans :

- le traitement de la maladie de Parkinson soit en monothérapie soit en association avec la dopathérapie d'emblée ou secondairement,
- le traitement d'appoint de la claudication intermittente des AOMI chroniques
- et dans les manifestations ischémiques en ophtalmologie.

#### **Effets indésirables :**

Dans de très rares cas, une somnolence diurne excessive et des accès de sommeil d'apparition soudaine ont été rapportés.

Plus rarement, des troubles psychiques (confusion ou agitation) ont été notés.

De plus, des cas de jeu pathologique (compulsion au jeu), d'hypersexualité et d'augmentation de la libido ont été observés à posologies élevées [64].

#### **Précautions d'emploi :**

En raison du risque de somnolence, la prudence est de mise pour la conduite automobile et l'utilisation de machines.

Il conviendra de diminuer la posologie chez l'insuffisant rénal, l'élimination du piribédil étant principalement urinaire (68%).

#### **Interactions médicamenteuses :**

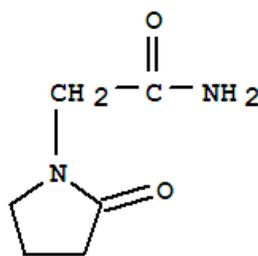
Le piribédil est contre-indiqué avec les neuroleptiques antipsychotiques (à l'exception de la clozapine) et antiémétiques par antagonisme réciproque de l'agoniste dopaminergique et des neuroleptiques.

### ***10) Le piracétam***

Le piracétam est une substance dite nootrope (du grec « *noos* » : esprit, raison et « *tropos* » : qui se rapporte à). Cette substance nootrope vise à faciliter l'efficacité des mécanismes fondamentaux de l'activité intégrative du cerveau (mémoire et apprentissage) [91].

#### **Origine et mécanisme d'action :**

Le piracétam est une molécule synthétique dérivée de la pyrrolidone [92].



*Figure 12 : Structure chimique du piracétam*

Son mécanisme d'action n'est pas connu. Chez l'animal, dans des conditions différentes de l'usage thérapeutique (notamment à des posologies souvent élevées), les effets pharmacologiques suivants ont été observés :

- facilitation de l'apprentissage et de la vitesse de traitement de l'information intra et interhémisphérique,
  - propriétés antihypoxiques sur la microvascularisation : chez des souris soumises à une hypoxie, le piracétam augmente faiblement le temps de survie cérébrale [92].
  - Il diminuerait l'adhésion et l'hyperagrégabilité des plaquettes ; et améliorerait la déformabilité des globules rouges [93].
- Mais ces mécanismes n'ont pas été démontrés chez l'homme.

**Contre-indication :**

Le piracétam est contre-indiqué en cas :

- d'hémorragie cérébrale et
- d'insuffisance rénale sévère. En effet, le piracétam dont l'élimination est essentiellement urinaire (95%), n'est plus correctement éliminé en cas d'insuffisance rénale et risque de s'accumuler dans le sang à l'origine d'un surdosage.

**Effets indésirables :**

Des effets indésirables psychiques peuvent être observés : nervosité, agitation, instabilité, troubles du sommeil.

**Précautions d'emploi :**

En raison du risque hémorragique (effet sur la microvascularisation), la prudence est recommandée chez les patients présentant des troubles de l'hémostase ou devant subir une intervention chirurgicale à risque hémorragique. La surveillance clinique doit être renforcée.

L'élimination du piracétam étant essentiellement urinaire, en cas d'insuffisance rénale légère à modérée, les doses seront diminuées (prise d'1/2 comprimé au lieu d'un comprimé par prise) et/ou espacées (2 prises quotidiennes au lieu de 3) sur avis médical.

**Interactions médicamenteuses :**

L'association du piracétam avec les anticoagulants oraux et les anti-agrégants plaquettaires font l'objet de précautions d'emploi en raison de l'augmentation du risque hémorragique. La surveillance clinique doit être renforcée ainsi que la surveillance biologique (taux de prothrombine et INR avec les anticoagulants oraux et le temps de saignement avec les anti-agrégants plaquettaires) [64].

## C. Statut législatif et administratif

Les spécialités à base d'extrait de *Ginkgo biloba* ainsi que le moxisylyte ne sont pas listées. Toutes les autres spécialités sont classées sur la liste II des substances vénéneuses.

Ces spécialités ne sont plus remboursées par la Sécurité Sociale depuis le 1<sup>er</sup> mars 2012 et depuis le 5 avril 2012 pour le naftidrofuryl.

Seul Trivastal®(Piribédil) reste pris en charge à hauteur de 65% par la Sécurité Sociale [64].

## III. Intérêt des vasodilatateurs dans la prise en charge du déficit cognitif chez le sujet âgé

### A. Analyse des études recensées

Nous avons pu recenser 8 études cliniques. Celles-ci sont relativement anciennes, datant de plus de 20 ans sauf une réalisée en l'an 2000. Elles concernent uniquement des patients présentant des troubles cognitifs. Les études ayant été effectuées sur des patients en bonne santé n'ont pas été analysées.

Ces essais cliniques auxquels nous nous sommes intéressés, concernent au total cinq médicaments. L'ensemble de ces médicaments couvrent pratiquement la globalité de la classification pharmacologique des médicaments vasodilatateurs. Nous avons pu recenser 2 études pour Vasobral®, 2 pour Iskédyl®, 2 pour les extraits EGb 761 de *Ginkgo biloba*, une pour le moxisylyte et une pour Trivastal®.

#### 1) Etude BABEAU (1986) sur Vasobral® [94]

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de Vasobral® dans les « troubles psycho-comportementaux de la sénescence ».

#### Description de l'étude :

L'étude a porté sur 324 patients non institutionnalisés âgés de 60 à 80 ans.

Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient présenter des symptômes discrets ou modérés d'insuffisance cérébrale chronique définis par l'Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie (EACG).

Ces patients devaient avoir un score sur l'EACG compris entre 3 et 5 pour au moins les 6 premiers items de cette échelle, et pour un total de 11 items sur 17.

N.B. : L'échelle EACG se compose de 17 items cotés en 7 points de gravité croissante de "normal" à très "pathologique" et permet une évaluation globale des troubles de la sénescence.

N° de l'item	Critère	N° de l'item	Critère
Item 1	Vivacité d'esprit	Item 10	Soins personnels
Item 2	Mémoire des évènements récents	Item 11	Locomotion
Item 3	Désorientation - confusion	Item 12	Appétit
Item 4	Anxiété	Item 13	Vertiges
Item 5	Eléments dépressifs	Item 14	Fatigue
Item 6	Stabilité émotionnelle	Item 15	Céphalées
Item 7	Motivation - initiative	Item 16	Sommeil
Item 8	Coopération	Item 17	Acouphènes
Item 9	Sociabilité		

*Tableau 4 : Les 17 critères de l'Echelle d'Appréciation Clinique en Gériatrie (EACG)*

Cette étude a duré 3 mois et la quantité de Vasobral® administrée était de 8mL en 2 prises par jour, soit la posologie recommandée dans le RCP.

Le critère principal d'efficacité a été l'évolution du score global de l'EACG et le critère secondaire a été le score obtenu pour chacun des 17 items de cette échelle.

La mesure du score EACG a été réalisée à J0 et à J90.

Résultats de l'évaluation : Après 3 mois de traitement, le score global des patients du groupe Vasobral® a diminué de 14,4 et celui du groupe placebo de 11,9 ; ce qui témoigne d'une amélioration globale sous Vasobral.

Parmi les critères secondaires, une diminution du score de l'EACG significative en faveur du groupe Vasobral® a été observée pour 4 items sur 17 : la vivacité d'esprit, la mémoire des évènements récents, les vertiges et les céphalées.

Aucune amélioration n'a été observée concernant les autres items. Les résultats pour chaque item sont présentés dans l'annexe 6.

Tolérance : Il n'existe pas de différence significative entre le nombre d'effets secondaires observés (gastralgies principalement) entre le groupe Vasobral® et le groupe placebo, ce qui rend impossible l'imputabilité de ces effets au Vasobral®.

### Discussion et critique :

La quantité d'effet observée reste faible et n'a pas été observée sur tous les critères testés.

#### **2) Etude Le PONCIN (1988) sur Vasobral® [78]**

Il s'agit d'une étude randomisée, réalisée en double aveugle *versus* placebo qui avait pour objectif de démontrer l'efficacité du Vasobral® chez des patients âgés présentant des altérations des fonctions cognitives.

**Description de l'étude :** L'étude s'est portée sur 50 sujets âgés de 50 à 90 ans non institutionnalisés présentant des symptômes d'insuffisance cérébrale chronique discrets ou modérés, sans atteinte organique visible au scanner.

Comme autre critère d'inclusion, ces sujets devaient avoir obtenu un résultat insuffisant à au moins deux de ces tests : questionnaire de Zung, échelle de Montgomery et Asberg et échelle EACG.

La durée de l'étude a été de 3 mois et la dose administrée de Vasobral® était de 8mL par jour réparti en deux prises, posologie qui correspond à la posologie usuelle figurant dans le RCP.

L'évaluation s'est déroulée selon deux critères :

- une évaluation psychoclinique par un médecin (5 tests) :

- ✓ questionnaire de Zung
- ✓ échelle EACG
- ✓ échelle de dépression
- ✓ échelle de Crocq
- ✓ échelle du bien-être/mal-être

- et une évaluation psychométrique par un psychologue (7 tests) :

- ✓ test de réaction complexe
- ✓ test du plan de Pacaud
- ✓ test de rétention visuelle de Benton
- ✓ test des chiffres de Wechsler
- ✓ Trail making test
- ✓ test des objets associés
- ✓ test d'appréciation de l'élan vital

De plus, une auto-évaluation par le patient lui-même a également été réalisée. Ces tests sont présentés dans l'annexe 7.

**Résultats de l'évaluation :** Les résultats de l'étude montrent une supériorité significative du Vasobral® par rapport au placebo en ce qui concerne les performances au test de Pacaud, au Trail making test et au test du temps de réaction complexe. Plus particulièrement, l'amélioration des

résultats obtenus par les sujets concerne les épreuves de mémoire topographique, d'attention et de concentration, de perception visuelle et auditive, de structuration visuelle et spatiale, d'évocation, de discrimination et de classification. Les performances sont significativement améliorées sur le nombre de réponses exactes et le délai de réponse.

Aucune différence significative entre le groupe Vasobral® et le groupe placebo n'a été montrée pour les autres tests. L'ensemble des résultats est présenté en annexe 8.

### **Discussion et critique :**

-Le nombre de participants à l'étude (50) est faible, ce qui ne permet pas d'extrapoler les résultats à grande échelle.

-L'évaluation de l'efficacité a été effectuée par une batterie de tests et aucun critère principal d'efficacité n'a été identifié.

-De plus, plusieurs tests étaient à l'appréciation du patient (évaluation de la dépression, de son bien-être), tests revêtant un caractère largement subjectif.

### ***3) Etude HUGONOT (1983-1984) sur Iskédyl® [95]***

C'est une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité d'Iskédyl® sur le comportement et les activités intellectuelles de patients âgés d'au moins 60 ans et consultant pour des manifestations liées à la sénescence (baisse des fonctions intellectuelles, troubles de la mémoire et de l'attention accompagnés de signes fonctionnels tels que des vertiges, des acouphènes,...).

**Description de l'étude :** L'étude s'est portée sur 98 patients vivant à domicile.

Les patients inclus dans l'étude devaient être âgés d'au moins 60 ans et présenter des signes de détérioration intellectuelle modérés (se traduisant par un score à l'échelle d'évaluation clinique du dynamisme intellectuel de L. Israël compris entre 12 et 30).

Cette étude a duré 60 jours et la posologie d'Iskédyl® était de 240 gouttes par jour réparties en 3 prises, ce qui correspond à la posologie usuelle figurant dans le RCP.

L'efficacité a été évaluée à J30 et J60 sur plusieurs critères de jugement :

- ✓ une série de signes fonctionnels, psychologiques (émotivité, anxiété, dépression,...) et somatiques (troubles visuels, acouphènes, céphalées,...),
- ✓ les activités intellectuelles appréciées par l'échelle de dynamisme intellectuel de L. Israël,
- ✓ l'attention et la vigilance,

- ✓ et la répercussion des effets du traitement sur la vie quotidienne.

Résultats de l'évaluation : Des résultats favorables du traitement par Iskédyl® ont été observés sur l'attention, le pouvoir d'évocation et la fluidité verbale. L'effet du traitement traduit aussi une amélioration de l'émotivité et de l'irritabilité et globalement du sentiment de mal-aise et de l'anxiété. Les résultats montrent également une amélioration dans les activités de la vie quotidienne. Tous ces résultats sont présentés en annexe 9.

Appréciation de la tolérance : Il a été noté des effets indésirables dans 9% des cas sous Iskédyl® (troubles gastro-intestinaux principalement).

#### **Discussion et critique** :

-La multiplicité des critères d'évaluation (plusieurs dizaines) ne permet pas de conclure à partir des résultats observés. Aucun critère principal de jugement n'a été identifié.  
-Une différence significative a été observée sur quelques critères d'évaluation. Cependant, les éléments améliorés ne sont pas vraiment pertinents (amélioration de l'émotivité, de l'anxiété, du mal-aise).

#### **4) Etude ALBAREDE (1985) sur Iskédyl® [96]**

Il s'agit d'une étude randomisée, réalisée en double aveugle *versus* placebo dont l'objectif était d'évaluer l'effet thérapeutique d'Iskédyl® chez des patients ambulatoires de plus de 60 ans.

**Description de l'étude** : L'étude s'est portée sur 89 patients de plus de 60 ans, vivant à domicile et présentant une diminution modérée des facultés intellectuelles et quelques troubles somatiques. L'étude a duré 4 mois et la posologie d'Iskédyl® était de 240 gouttes par jour, soit la posologie recommandée dans le RCP.

L'efficacité a été évaluée selon 4 critères :

- ✓ l'échelle clinique d'aptitudes intellectuelles de L. Israël,
- ✓ un questionnaire d'auto-évaluation permettant d'apprécier le vécu de la sénescence,
- ✓ un questionnaire sur les répercussions pratiques de la symptomatologie établie par le médecin à partir des dires de l'entourage
- ✓ et une échelle de classification pragmatique centrée sur les symptômes somatiques et psychologiques.

Résultats de l'étude : Il a été observé une évolution favorable du dynamisme général, de la mémoire et de l'attention ainsi qu'une amélioration du vécu quotidien de la sénescence et une diminution des répercussions pratiques des troubles. Les résultats sont présentés en annexe 10.

Appréciation de la tolérance : Les effets secondaires observés sous Iskédyl® sont bénins et sont comparables avec ceux observés sous placebo.

**Discussion et critique** :

-La multiplicité des critères d'évaluation (plusieurs dizaines) ne permet pas de conclure à partir des résultats observés et aucun critère principal de jugement n'a été identifié.

5) ***Etude RAI (1991) sur Tanakan®*** [97]

Il s'agit d'une étude réalisée en double aveugle *versus* placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de Tanakan® chez des patients présentant des signes modérés de déficit cognitif.

**Description de l'étude** : Cette étude s'est portée sur 27 patients de plus de 50 ans présentant des signes modérés de déficit cognitif.

L'étude a duré 6 mois et la posologie de Tanakan® administrée était de 120mg par jour répartis en 3 prises, soit la posologie recommandée dans le RCP.

Les critères d'évaluation de l'efficacité ont été des tests psychométriques (MMSE, tâche de classification et tâche de rappel de chiffres).

**Résultats** : Les résultats montrent une diminution significative du temps de réaction sur la tâche de classification sous Tanakan®. Les résultats concernant la tâche de rappel de chiffres sont contradictoires : ils montrent une diminution du nombre de réponses erronées par rapport au placebo mais le nombre de réponses correctes avant une réponse erronée est diminué.

Le score du MMSE à 4 mois est resté inchangé à celui du début.

**Discussion et critique** :

-Cette étude présente de nombreuses insuffisances méthodologiques : pas de critères d'inclusion précis, critères d'évaluation flous.

-Le nombre de patients inclus dans l'étude est très faible (27).

## **6) Etude DONGEN (2000) sur le *Ginkgo biloba* [98]**

Il s'agit d'une étude randomisée, en double aveugle *versus* placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité du *Ginkgo biloba* chez des patients âgés déments ou présentant un déficit cognitif.

**Description de l'étude :** L'étude s'est portée sur 214 patients (63 présentant une démence et 151 non déments avec un déclin cognitif) institutionnalisés de plus de 50 ans.

Les critères d'inclusion à l'étude pour les patients non déments présentant un déficit cognitif se sont basés sur le test SKT (*Syndrom Kurz Test*) qui est composé d'une batterie de tests psychométriques d'évaluation de la mémoire et de l'attention.

L'étude a duré 6 mois et la dose de *Ginkgo biloba* (extrait EGb 761) administrée était de 160mg ou de 240mg par jour (la dose usuelle recommandée dans le RCP étant de 120mg par jour).

L'évaluation a été réalisée à l'aide de tests neuropsychologiques (dont le Trail making test), l'échelle EACG, une échelle de dépression et un test sur le comportement dans les activités de la vie quotidienne.

**Résultats :** Après 6 mois de traitement, une différence significative en faveur du *Ginkgo biloba* a été montrée sur l'amélioration du comportement dans les activités quotidiennes (auto-évaluation par le patient). L'auto-évaluation de leur état de santé perçu s'est révélée à l'inverse plus médiocre qu'au début du traitement.

Il a été observé une différence significative entre le groupe *Ginkgo biloba* et le groupe placebo en faveur du groupe Ginkgo, au Trail making test (augmentation de la rapidité de la réalisation du test). L'analyse des résultats n'a pas montré d'effets du *Ginkgo biloba* sur chacun des autres tests d'évaluation.

Il n'y a pas de différence entre une posologie de *Ginkgo biloba* de 160mg par jour ou 240mg par jour.

### **Discussion et critique :**

-L'évaluation a été réalisée à l'aide d'une batterie de tests et aucun critère d'évaluation n'a été identifié.

-Cette étude a porté sur des patients institutionnalisés, les résultats ne sont donc probablement pas superposables à l'ensemble des patients rencontrés en médecine générale.

-L'étude a été réalisée en utilisant des posologies supérieures à la posologie recommandée dans le RCP.

## **7) Etude DUMOULIN (1992) sur le moxisylyte [99]**

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle *versus* placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du moxisylyte chez des sujets âgés.

**Description de l'étude :** L'étude s'est portée sur 184 sujets.

Les critères d'inclusion étaient les sujets âgés institutionnalisés de plus de 65 ans, ayant des troubles psycho-comportementaux caractérisés par un score global sur l'échelle EACG compris entre 29 et 107 (avec obligatoirement un score compris entre 3 et 5 pour 6 des 8 premiers items). L'âge moyen des sujets de l'étude a été de 79 ans (allant de 61 à 97 ans).

Cette étude a duré 4 mois et la posologie du moxisylyte a été de 6 comprimés à 30mg par jour répartis en 3 prises quotidiennes, soit 180mg de moxisylyte par jour.

Le critère principal d'évaluation a été l'évolution du score global de l'EACG et les critères secondaires étaient représentés par les 17 items composant cette échelle.

L'évaluation a eu lieu à J30, J60 et J120.

**Résultats de l'évaluation :** Les résultats sont présentés en annexe 11.

La diminution du score global de l'EACG a été statistiquement plus importante dans le groupe moxisylyte que dans le groupe placebo à J60 et J120.

Parmi les critères secondaires, une amélioration statistiquement plus importante dans le groupe moxisylyte a été observée pour 2 items : la stabilité émotionnelle et la sociabilité.

Des résultats en faveur du moxisylyte, à la limite de la significativité, ont été constatés au niveau de la mémoire des événements récents, de l'anxiété et de l'appétit.

Le moxisylyte a été très bien toléré, 4% se sont plaints d'effets indésirables (nausées et troubles orthostatiques) contre 9% dans le groupe placebo.

**Discussion et critique :**

-Cette étude a porté sur des patients institutionnalisés, les résultats ne sont donc probablement pas superposables à l'ensemble des patients rencontrés en médecine générale.

-La posologie préconisée dans le RCP est de un comprimé à 30mg matin, midi et soir, sans dépasser trois comprimés par jour. La posologie du moxisylyte utilisée dans cette étude était de 6 comprimés par jour, soit une posologie double de la posologie maximale recommandée.

-Les critères d'évaluation sont multiples.

-La diminution observée du score global de l'EACG plus importante dans le groupe moxisylyte que dans le groupe placebo est toutefois de faible amplitude.

-Une amélioration statistiquement significative en faveur du moxisylyte n'a été observée que sur 2 items sur 17. Il s'agit d'une amélioration de la stabilité émotionnelle et de la sociabilité, ces deux critères n'étant pas pertinents pour traduire et conclure à une amélioration des fonctions cognitives.

### **8) Etude BILLE (1986) sur Trivastal® [100]**

Il s'agit d'une étude multicentrique, ouverte dont l'objectif était d'étudier l'efficacité de Trivastal 50 Retard® sur les différentes expressions cliniques du déclin cérébral.

#### **Description de l'étude :**

Cette étude s'est portée sur 196 sujets hospitalisés dans des services de Neuro-Gériatrie. L'âge moyen des sujets était de 77 ans (allant de 41 à 95 ans).

Les critères d'inclusion des sujets dans l'étude étaient l'existence d'un ou plusieurs signes évocateurs d'un déclin cérébral (en particulier des troubles psycho-comportementaux, des troubles ORL ou ophtalmiques).

Cette étude a duré 4 mois et la posologie de Trivastal 50 Retard® était d'un comprimé à 50mg par jour, soit la posologie préconisée dans le RCP.

L'évaluation s'est déroulée selon deux critères : une évaluation globale selon l'avis de l'expérimentateur et une évaluation psycho-comportementale avec une échelle à 17 items.

Résultats : L'ensemble des résultats est présenté dans l'annexe 12.

Selon l'expérimentateur, près de 2 malades sur 3 sont améliorés sous Trivastal 50 Retard® après 2 et 4 mois de traitement.

Concernant l'échelle psycho-comportementale, le score global moyen est amélioré de 16% après un mois de traitement, de 29% après 2 mois et de 38% après 4 mois de traitement. L'amélioration concerne principalement les troubles de l'audition et de l'équilibration (acouphènes et vertiges), les troubles moteurs, les troubles du sommeil et de l'anxiété.

La tolérance de Trivastal 50 Retard® a été appréciée globalement et jugée très bonne ou bonne dans 88% des cas après un mois de traitement et dans 96% des cas après 4 mois de traitement. Dans les cas où la tolérance fut jugée discutable ou mauvaise, il s'agissait essentiellement de troubles digestifs (nausées, flatulences, vomissements).

### **Discussion et critique :**

- Cette étude a été réalisée en ouvert c'est-à-dire sans groupe de contrôle.
- De plus, elle a été réalisée chez des patients hospitalisés, les résultats ne sont donc probablement pas superposables à l'ensemble des patients rencontrés en médecine générale.
- Il n'y a pas de critères d'inclusion à l'étude précis et les critères évalués sont nombreux.

## **B. Discussion générale des études**

Ces essais cliniques effectués pour apprécier l'efficacité des vasodilatateurs dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif du sujet âgé sont peu concluants.

En effet, même si certains montrent une amélioration de ce déficit, elle n'est que modérée et à relativiser du fait des nombreuses insuffisances méthodologiques :

Les études sont menées sur de très petits échantillons (allant de 27 à 324 patients) ne permettant pas d'extrapoler les résultats à grande échelle. L'étude BABEAU réalisée en 1986 est la plus importante en termes de patients inclus. Elle a été réalisée sur 324 patients, ce qui reste toutefois faible.

Certaines études ont porté sur des patients institutionnalisés (études DONGEN, DUMOULIN et BILLE). On peut craindre que l'état de santé de ceux-ci soit plus dégradé en moyenne que celui des patients traités à leur domicile.

De plus, la population incluse dans la plupart des études est relativement jeune dans le cadre de ces affections, étant donné que dans certaines études les patients étaient inclus dès l'âge de 50 ans.

Les critères utilisés pour l'inclusion des patients à ces études ne sont pas précisément décrits ni validés. De plus, il existe actuellement des recommandations définissant des critères diagnostiques utiles pour identifier les patients déments [101]. Ces outils n'ont pas été utilisés dans ces études relativement anciennes, ces dernières ont donc pu inclure des sujets présentant une pathologie démentielle (hors indication).

Les études sont réalisées sur des durées de traitement courtes, en moyenne de 4 mois. On ignore actuellement si l'effet bénéfique, quand il est constaté, persiste ou s'estompe avec le temps. Ces traitements sont habituellement prescrits au long cours et une durée prolongée de ces études serait nécessaire pour permettre une bonne évaluation.

L'étude DUMOULIN de 1992 sur le moxisylyte ainsi que l'étude DONGEN de 2000 sur le *Ginkgo biloba* ont été réalisées en utilisant des posologies hors AMM (les posologies étant supérieures aux posologies maximales de l'AMM). Elles ne peuvent donc pas être recevables.

Les échelles cliniques d'évaluation apprécient des symptômes en termes de fréquence ou d'intensité. Elles sont de plusieurs types : autoévaluation, hétéroévaluation par le médecin et sont donc entachées d'une certaine subjectivité non négligeable.

Dans ces études, l'efficacité de la molécule a été évaluée à l'aide de toute une batterie de tests. De plus, à l'intérieur d'un même test, il existe un ensemble important de critères évalués. C'est le cas par exemple de l'échelle EACG constituée de 17 items évaluant un éventail de symptômes et de fonctions différentes. L'évaluation de l'efficacité avec des critères multiples augmente le risque de conclure à tort, c'est-à-dire augmente le risque d'observer à tort des résultats significatifs. A l'inverse, le sujet âgé est un sujet fatigable, le nombre important de tests utilisés peut donc augmenter le risque de ne pas observer de résultats significatifs. Ainsi, la multiplicité des tests d'évaluation et le nombre important de critères d'évaluation dans un même test ne permettent pas de quantifier précisément et de façon pertinente l'efficacité de la molécule dans cette indication et donc d'interpréter les résultats de façon fiable.

L'absence de mesure définie de l'amélioration chez les sujets est un problème supplémentaire. L'amélioration de quelques points de certains items sur une échelle de cotation telle que l'échelle EACG, même lorsqu'elle est "statistiquement significative", ne se traduit pas obligatoirement par un bénéfice appréciable pour le patient. En effet, si on reprend l'exemple des 17 items de l'échelle EACG, tous ne sont pas pertinents (comme la stabilité émotionnelle ou l'irritabilité) pour apprécier une éventuelle amélioration du déficit cognitif. De plus, il existe actuellement des outils validés pour évaluer les fonctions cognitives (MMSE) et le comportement du patient dans les activités de la vie quotidienne (IADL) [54]. Ces outils n'ont pas été utilisés dans ces études hormis le MMSE utilisé dans l'étude RAI.

### **C. Evaluation du rapport efficacité/effets indésirables (rapport bénéfice/risque)**

Comme nous venons de le voir, l'analyse de ces essais cliniques montre dans l'ensemble un effet favorable mais modéré des molécules étudiées sur les fonctions cognitives. Les nombreuses

insuffisances méthodologiques ne permettent pas de préciser de manière sûre une éventuelle quantité d'effet de ces vasodilatateurs dans cette indication.

De plus, le déficit pathologique cognitif du sujet âgé situé entre le vieillissement physiologique et une pathologie sous-jacente reste un concept flou. La physiopathologie des troubles cognitifs non démentiels est mal établie et de nombreuses causes peuvent être impliquées. Dans ce cadre, il paraît donc difficile de juger de l'efficacité d'une molécule sur un ensemble clinique dont la physiopathologie n'est pas entièrement définie.

Peu d'effets indésirables ont été observés dans ces études. Ceux rencontrés les plus fréquemment étaient des troubles digestifs bénins. La tolérance de ces médicaments a été bonne.

Il est important de souligner le fait que nous n'avons pas pu avoir accès à l'ensemble des études cliniques qui ont pu être effectuées. De plus, nous n'avons aucune donnée concernant cinq molécules : la pentoxifylline, le naftidrofuryl, la vincamine, la vinburnine et le piracétam. Bien qu'il s'agisse d'une même classe de médicaments, leur mode d'action est différent et nous ne pouvons pas extrapoler l'ensemble de ces analyses et conclusions faites à ces cinq molécules.

Toutefois, certains éléments sont applicables à l'ensemble de la classe :

Les médicaments vasodilatateurs présentent un risque d'hypotension et notamment d'hypotension orthostatique pouvant être à l'origine de chutes, qui ne sont pas sans conséquence chez les personnes âgées. En effet, en raison de la fragilité osseuse des sujets âgés, les chutes sont souvent responsables de fractures (notamment de fractures du col du fémur) et ont une incidence sur l'autonomie des sujets. Même en l'absence de fractures, les chutes peuvent être responsables d'une restriction d'activité et d'autonomie de part la peur de rechuter, c'est ce que l'on appelle le syndrome de l'après-chute [102].

Des effets indésirables plus graves ont été signalés mais restent rares et exceptionnels. Ces médicaments doivent faire l'objet d'une attention plus particulière chez certaines catégories de patients comme les patients sous traitement antihypertenseur, les patients présentant une insuffisance rénale ou encore ceux ayant des troubles de l'hémostase.

Si les effets indésirables rencontrés avec ce type de médicaments sont peu nombreux et peuvent être considérés comme mineurs en général, il faut toujours avoir à l'esprit, que chez le sujet âgé généralement polypathologique, le risque d'effets indésirables est plus important du fait du vieillissement des organes mais aussi des associations médicamenteuses au sein d'une stratégie thérapeutique.

Par conséquent, le rapport efficacité / effets indésirables de ces médicaments n'apparaît pas favorable.

#### **D. Discussion sur la place des vasodilatateurs dans la stratégie thérapeutique**

Actuellement, l'un des objectifs de santé publique chez les personnes âgées est de lutter contre les événements iatrogènes. L'Organisation Mondiale de la Santé définit les accidents iatrogènes médicamenteux comme étant « *tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament utilisé chez l'homme à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques* » [103].

Les modifications anatomophysiologiques qui surviennent avec l'âge (diminution du taux des protéines plasmatiques, réduction du métabolisme hépatique et de l'élimination rénale) sont à l'origine de changements pharmacocinétiques dont la plupart induisent une majoration de la toxicité médicamenteuse.

De plus, la polymédication est habituelle et souvent légitime chez la personne âgée polypathologique. En effet, les patients âgés souffrent souvent de plusieurs pathologies et nécessitent donc de nombreux traitements [104]. Or, cette polymédication a pour conséquence d'augmenter le risque iatrogénique, chaque médicament apportant ses risques propres et ceux d'interactions avec les autres molécules [105]. La iatrogénie médicamenteuse est souvent grave chez la personne âgée (pouvant aller jusqu'à son hospitalisation) mais elle peut être évitée. En effet, il est possible de la limiter, en particulier par la réduction des prescriptions inadaptées ou inappropriées [106].

Dans cette optique, une liste de médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées (annexe 13), et donc à éviter dans la mesure du possible, a été établie [107]. Cette liste qui s'appuie sur celle proposée par Beers aux Etats-Unis en 1991, a été réalisée en 2007 par un groupe d'experts et adaptée à la pratique médicale française [108]. Elle constitue un guide de prescription pour le médecin.

Cette liste concerne les médicaments dont le rapport bénéfice / risque est défavorable ou les médicaments présentant une efficacité douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres ; leur prescription entraînant un risque dépassant le bénéfice potentiel attendu.

Les vasodilatateurs sont retrouvés sur cette liste dans la rubrique « critère avec une efficacité discutable ». En effet, ces médicaments n'ont pas prouvé leur intérêt thérapeutique après plusieurs années d'utilisation mais participent aux risques iatrogéniques liés à la polymédication.

Par conséquent, la non-prescription des vasodilatateurs dans cette indication peut participer à la réduction de la iatrogénie médicamenteuse.

Selon la HAS, la prise en charge des patients présentant un déficit cognitif doit débiter par l'établissement d'un diagnostic précis des troubles cognitifs pour distinguer un déclin des fonctions cognitives lié à l'âge d'une pathologie démentielle ou d'un trouble isolé de la mémoire [109].

Les pathologies pouvant être à l'origine de ces troubles, par exemple une cause iatrogène ou un épisode dépressif doivent être repérées et, dans ces situations, un traitement étiologique est alors indiqué.

Une fois les autres étiologies non neurologiques écartées, devant un trouble cognitif non démentiel le premier objectif de la prise en charge est de retarder et de limiter la perte d'autonomie. Il est donc primordial de porter une attention particulière aux conditions de vie du sujet, dans le cadre d'une prise en charge sociale.

La rééducation cognitive incluant des exercices de stimulation de la mémoire peut être utile dans la prise en charge des troubles de la mémoire.

Ainsi, la prise en charge du déficit pathologique cognitif du sujet âgé est variable selon la cause.

Les vasodilatateurs n'ont pas établi leur capacité à améliorer l'autonomie des patients.

Par conséquent, ces derniers n'ont pas de place démontrée dans la stratégie thérapeutique de ces troubles.

## **E. Déremboursement de la classe**

### ***1) Contexte***

Entre 1999 et 2001, les vasodilatateurs ont fait l'objet d'une réévaluation à la demande des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale. Ainsi, la Commission de la Transparence de la HAS a évalué leur SMR [101].

Le SMR d'un médicament est évalué en prenant en compte plusieurs critères, notamment la gravité de la maladie pour laquelle il est indiqué et des données propres au médicament lui-même (efficacité et effets indésirables, place dans la stratégie thérapeutique et existence d'alternatives thérapeutiques, intérêt pour la santé publique) [110].

Cette instance, en se basant sur ces critères, a conclu que le SMR des vasodilatateurs indiqués dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif du sujet âgé était insuffisant pour justifier leur remboursement par la Sécurité sociale [101].

## **2) Définition du SMR [111]**

Il existe différents niveaux de SMR :

- un SMR majeur ou important,
- un SMR modéré ou faible (mais justifiant cependant le remboursement)
- ou un SMR insuffisant pour justifier une prise en charge par la collectivité. Cependant, il est important de préciser qu'un SMR insuffisant ne veut pas dire que le médicament est inefficace, mais il signifie que le niveau de performance de ce dernier, relatif au progrès médical ou à l'évolution des connaissances entre autre, est jugé trop faible pour justifier une prise en charge financière par la Sécurité sociale [112].

Un médicament peut avoir plusieurs indications. L'évaluation du SMR s'effectue indication par indication et un même médicament peut donc avoir un SMR suffisant dans une indication et insuffisant dans une autre. C'est le cas de Trivastal® (Piribédil) qui présente un SMR important dans le traitement de la maladie de Parkinson et un SMR insuffisant dans le traitement symptomatique du déficit pathologique cognitif du sujet âgé [65].

C'est le niveau de SMR qui détermine, pour une spécialité, son degré de prise en charge par l'Assurance maladie. Aux différents niveaux de SMR définis correspondent différents niveaux de prise en charge par les régimes de base : 100% pour les médicaments irremplaçables et coûteux, 65% pour les niveaux de SMR majeur ou important, 30% (qui remplace le taux de 35% depuis le 2 mai 2011) pour un niveau de SMR modéré et 15% pour les médicaments à SMR faible.

Enfin, les médicaments ayant un SMR insuffisant ne devraient pas être pris en charge par l'Assurance maladie [112].

Ceci est la définition théorique, l'équivalence stricte entre SMR et taux de remboursement n'est pas toujours respectée en pratique. Par exemple, concernant les vasodilatateurs, leur taux de prise en charge fixé à 15% entre 2010 et 2012 n'était pas en adéquation, le SMR de ces médicaments étant jugé insuffisant et non faible.

## **3) Phases du déremboursement [62], [101]**

Depuis 1999, l'ensemble des spécialités vasodilatatrices a été évalué à plusieurs reprises par la commission de la transparence. Toutes ces réévaluations ont abouti à la même conclusion, à savoir

un SMR jugé insuffisant, préconisant le déremboursement de ces spécialités, qui étaient pour la plupart remboursées au taux de 35% par l'Assurance maladie.

C'est le ministre de la Santé et des Solidarités qui, en tenant compte de l'avis formulé par la commission de la transparence de la HAS, prend la décision de dérembourser ou de maintenir le remboursement d'un médicament. Le déremboursement des vasodilatateurs préconisé par la HAS n'a pas été immédiat, il a été mis en œuvre de façon progressive. En effet, le ministre de la Santé et des Solidarités a d'abord pris la décision de diminuer le taux de prise en charge de ces spécialités par l'Assurance maladie à 15% en avril 2010 avant de les dérembourser entièrement en mars 2012. Seul Trivastal® reste pris en charge à 65% par l'assurance maladie. Cela peut s'expliquer par son SMR jugé important dans son indication pour le traitement de la maladie de Parkinson.

## **F. Conclusion**

L'efficacité de ces médicaments dans le traitement symptomatique du déficit cognitif du sujet âgé est mal établie. En effet, les études réalisées à ce sujet n'ont pas montré ou n'ont pas pu montrer (de part les nombreuses insuffisances méthodologiques qu'elles présentent) un effet de ces médicaments dans cette indication. De plus, le mécanisme d'action de quelques molécules reste encore à ce jour méconnu.

Ces médicaments, de part leur effet vasodilatateur, sont susceptibles de provoquer notamment une hypotension orthostatique et donc un plus grand risque de chutes ; chutes qui peuvent avoir de lourdes conséquences chez les personnes âgées.

Ainsi, le rapport efficacité / effets indésirables de ces médicaments n'est pas apprécié de façon favorable.

Un des enjeux importants en termes de santé publique est de lutter contre la iatrogénie médicamenteuse. La polymédication participe à l'augmentation du risque iatrogénique. Beaucoup d'effets indésirables médicamenteux peuvent être évités en améliorant la prescription chez les sujets âgés et notamment en réduisant la prescription des médicaments n'ayant pas prouvé leur efficacité. Les vasodilatateurs n'ayant pas fait preuve de leur efficacité, leur prescription augmente le risque de survenue d'effets indésirables médicamenteux. Par conséquent, dans l'intérêt de santé publique, leur non prescription est de mise.

Ces médicaments qui n'ont pas prouvé, après des décennies d'utilisation, leur intérêt thérapeutique mais qui participent aux risques liés à la polymédication, n'ont donc pas leur place dans la stratégie thérapeutique de ces troubles ; ce qui a d'ailleurs justifié leur déremboursement du fait de leur SMR jugé insuffisant.

La prise en charge non médicamenteuse de ces troubles apparaît intéressante. Elle passe d'une part par une prise en charge sociale des sujets présentant des troubles cognitifs visant à maintenir leur autonomie et d'autre part, par une rééducation cognitive à l'aide notamment d'exercices de stimulation de la mémoire. Cette prise en charge non médicamenteuse fait l'objet de la troisième partie.

## **PARTIE 3 : PRISE EN CHARGE NON MEDICAMENTEUSE**

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le déficit cognitif non démentiel du sujet âgé n'entraîne pas de perte d'autonomie (contrairement aux pathologies démentielles dont le déclin cognitif est associé à une perte d'autonomie). Ici, le sujet âgé est autonome dans les activités de base de la vie quotidienne (se laver, s'habiller, s'alimenter, assurer ses transferts ou contrôler sa continence). Les activités instrumentales de la vie quotidienne (utilisation du téléphone, des transports, gestion des médicaments et des finances, faire les courses, entretenir son domicile) sont également intactes ou très légèrement altérées.

Ainsi, dans ce cadre, la prise en charge non médicamenteuse vise à prévenir et retarder au maximum la perte d'autonomie du sujet et à améliorer la capacité des fonctions cognitives défaillantes. Il est important de souligner le fait que ces deux notions sont liées, l'amélioration des capacités cognitives ayant un impact sur la préservation de l'autonomie du sujet.

Dans cette optique, nous verrons que la stimulation cognitive peut être une alternative de choix. Dans une seconde partie, nous aborderons les aspects de la prise en charge sociale.

### **I. Rééducation cognitive**

#### **A. Stimulation cognitive en groupe**

##### ***1) Bases théoriques et objectifs de la stimulation cognitive***

La stimulation cognitive est une intervention thérapeutique non médicamenteuse définissant un ensemble de méthodes psychopédagogiques sous forme d'applications pratiques. Elle a été initiée en France au cours des années 1980. Avec la loi « Hôpital, patients, santé et territoire » (HPST) de juillet 2009, les grandes missions du service public se sont renforcées. Parmi ces missions figurent l'aide et l'accompagnement des personnes en difficultés et le développement d'actions de préservation de l'autonomie des personnes âgées. Les Ateliers mémoire s'inscrivent dans ces missions [113].

La stimulation cognitive est fondée sur trois notions : la réserve cérébrale, la réserve cognitive et la plasticité cérébrale [114].

La notion de réserve cérébrale fait référence à la quantité de neurones et de connexions neuronales disponibles. Elle implique le nombre initial de neurones dans la jeunesse de l'individu lorsque le cerveau est totalement développé et la quantité de tissu cérébral fonctionnel restant à n'importe quel âge.

La réserve cognitive désigne un processus dynamique visant à mobiliser ses capacités cognitives pour optimiser ses performances.

La plasticité cérébrale, quant à elle, permet d'augmenter la résistance aux altérations en compensant l'activité des systèmes défaillants par celles ayant été épargnées.

L'objectif de la stimulation cognitive est triple : cognitif, fonctionnel et psychosocial [6].

En effet, en exploitant les capacités préservées, elle permet l'optimisation du fonctionnement cognitif (mémoire, langage, attention,...).

Elle permet de maintenir une autonomie optimale en transférant des performances dans les activités de la vie quotidienne.

Sur le plan social, le caractère collectif des séances favorise la rencontre entre patients ayant les mêmes déficits, offre un espace de communication et réduit le sentiment d'isolement. Ces séances permettent également à la personne de se divertir et de maintenir sa curiosité.

Il existe différents types de programmes de stimulation cognitive appelés « programmes d'activités cognitives » (PAC). Chaque programme vise une population spécifique et propose des exercices adaptés aux difficultés particulières des participants [114].

- Un PAC peut s'adresser aux sujets ayant une plainte mnésique mais dont les performances, objectivées par des tests neuropsychologiques, restent tout à fait dans la norme. Dans ce cas, la stimulation cognitive propose un programme visant la dédramatisation des troubles mnésiques et une reprise de confiance par l'acquisition et le réapprentissage des stratégies de mémorisation.

-Le PAC destiné aux personnes souffrant d'un MCI a pour objectif de réduire les troubles cognitifs ou de ralentir leur aggravation mais aussi de suivre l'évolution cognitive de ces patients à risque ou non de conversion vers une démence.

-Enfin, le PAC destiné aux personnes atteintes d'une pathologie démentielle de type Alzheimer vise l'optimisation des ressources résiduelles et la réduction de la pente du déclin.

## **2) Déroulement d'une séance**

Les séances de stimulation cognitive se déroulent en petits groupes homogènes de 6 à 10 personnes ayant bénéficié d'un bilan neuropsychologique au préalable.

Le programme est organisé en séances hebdomadaires (à raison d'une séance par semaine) de 1H30 environ et dure au minimum trois mois.

Les séances sont animées par un professionnel formé, un neuropsychologue la plupart du temps, et sont composées d'exercices visant à solliciter, d'une part, les capacités cognitives des participants et d'autre part, les capacités de communication [114].

Une séance débute toujours par un rappel des noms des participants, de la date du jour et des évènements s'y rapportant ainsi que par un rappel concernant la séance précédente.

Puis, un ensemble d'exercices cognitifs différents les uns des autres est mis en place avec application d'une stratégie cognitive.

Certains exercices proposés sont dits écologiques, c'est-à-dire en rapport avec les activités de la vie quotidienne. En effet, ils sont conçus à partir des besoins de la vie quotidienne et leur but est d'optimiser le fonctionnement cognitif, psychologique et social dans les situations de la vie quotidienne [115]. Par exemple, un exercice peut consister à aider la personne à trouver des stratégies pour se rappeler le numéro de téléphone d'un proche.

Ces exercices ludiques et simples, peuvent porter sur la mémoire sensorielle en utilisant des supports concrets. Par exemple :

- ✓ la mémoire visuelle peut être travaillée en utilisant le jeu du « Memory »,
- ✓ la mémoire auditive par des exercices de reconnaissance d'instruments de musique,
- ✓ la mémoire olfactive par la discrimination d'odeurs sous forme de loto avec des supports visuels à associer,
- ✓ la mémoire gustative avec des exercices visant à distinguer le salé, le sucré, l'acide et l'amer [116].

D'autres exercices permettent de travailler l'orientation dans l'espace par l'élaboration d'un trajet sur un plan par exemple [117].

Pour résumer, ces exercices font appel à diverses stratégies cognitives (association mentale, imagerie mentale, catégorisation et classification, planification des tâches) et permettent ainsi de stimuler

l'ensemble des capacités cognitives (mémoire, attention, concentration, langage, orientation dans le temps et dans l'espace, organisation, jugement,...).

Deux exemples de déroulement d'une séance sont donnés dans les annexes 14 et 15. L'annexe 16 comporte les réponses aux exercices de ces deux exemples.

### ***3) Où se déroulent ces séances ?***

Ces programmes sont réalisés aussi bien en EHPAD (Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes), en hôpital de jour qu'en ambulatoire par un neuropsychologue par exemple [118].

Dans le cadre de la prise en charge du déficit cognitif étudié, les patients sont orientés vers ces programmes par le biais du médecin ou à l'issue d'une consultation mémoire.

Les caisses de retraite proposent également des Ateliers mémoire. C'est le cas par exemple de la Mutualité sociale agricole (MSA) qui, dans le cadre de ses ateliers « Bien vieillir », propose un programme de prévention des troubles de la mémoire. Ce programme appelé « Pac Eurêka » a été conçu avec la Fédération Nationale de gérontologie et est destiné aux personnes souffrant de troubles légers de la mémoire [119].

La stimulation cognitive peut également avoir lieu en individuel et/ou au domicile des personnes. Cela concerne les patients ayant des troubles plus importants au niveau du langage et des fonctions exécutives ou pour les stades démentiels avancés non compatibles avec l'intégration dans un groupe [116].

## **B. Stimulation cognitive informatisée**

### ***1) Définition***

La mise à disposition des nouvelles technologies de l'information et de la communication (NTIC) a permis le développement de programmes de stimulation cognitive informatisés. Ces derniers peuvent être pratiqués soit à la suite d'un programme de stimulation cognitive traditionnelle dans le but d'en prolonger les effets, soit d'emblée sans avoir bénéficié de séances classiques préalables [115].

Ce programme informatisé se présente sous forme de séances de 30 à 40 minutes à réaliser une à deux fois par semaine. Il s'agit de logiciels ou CD-roms contenant divers exercices classés en cinq catégories : mémoire, attention, langage, fonctions exécutives et domaine visuo-spatial [120].

## **2) Avantages**

La stimulation cognitive informatisée est facile à mettre en œuvre au domicile car elle peut être faite au moment souhaité par la personne sans avoir à se déplacer.

Elle représente également un avantage pour les personnes refusant les programmes de stimulation cognitive collectifs (par crainte du regard des autres devant leurs déficits par exemple) [115].

## **3) Limites**

Ce concept nécessite évidemment que le patient puisse avoir accès à un ordinateur et éventuellement à Internet, ce qui n'est pas si simple chez les personnes âgées. De plus, il nécessite certaines compétences en informatique et donc un apprentissage de la part de l'utilisateur.

Contrairement à la stimulation cognitive animée en groupe (apportant un soutien à la personne), la stimulation cognitive est individuelle et les personnes peuvent se démotiver plus facilement et les conduire à l'abandon du programme [115].

## **C. Conclusion**

Ainsi, le déficit intellectuel peut être ralenti par un entraînement cognitif régulier : le bénéfice de la stimulation cognitive a été montré chez des personnes en bonne santé et des patients souffrant de troubles cognitifs légers [121]. La stimulation cognitive semble donc avoir toute sa place dans la prise en charge non médicamenteuse des sujets âgés présentant un déficit cognitif. De plus, cette méthode est relativement peu coûteuse et ne présente aucun « effet secondaire » si on la compare au traitement médicamenteux. Cette approche mérite donc d'être plus développée dans les années à venir.

Cependant, la prise en charge du sujet âgé présentant des troubles cognitifs non démentiels ne s'arrête pas là. Rappelons que selon la HAS, le premier objectif de la prise en charge est de limiter et de retarder la perte d'autonomie dans le cadre d'une prise en charge sociale. Il conviendra donc dans cette dernière partie de dresser un état des lieux de l'ensemble des dispositifs intervenant dans la

prise en charge sociale et globale du sujet âgé ainsi que de définir la place du pharmacien d'officine dans cette prise en charge.

## II. Aspect social et maintien à domicile

### A. Les réseaux de santé

Devant un trouble cognitif non démentiel, la HAS préconise un suivi et une évaluation cognitive comparative tous les 6 à 12 mois par le médecin traitant [54]. En plus d'une évaluation médicale, le médecin doit s'intéresser plus particulièrement à l'environnement et aux conditions de vie de la personne âgée. Il convient aussi de mesurer son degré d'isolement.

Le médecin traitant peut faire appel et/ou orienter son patient vers des structures de prise en charge psychogériatriques, notamment **les Centres Locaux d'Information et de Coordination gérontologique (CLIC)**.

Ces CLIC sont des guichets d'accueil de proximité (il en existe dix dans le Maine et Loire), d'information, de conseil et d'orientation destinés aux personnes âgées et à leur entourage ainsi qu'aux professionnels de santé. Ils rassemblent toutes les informations nécessaires pour aider les personnes âgées dans leur vie quotidienne. Ils sont composés de professionnels sociaux, médico-sociaux ou de santé et ont pour rôle :

- d'évaluer les besoins de la personne en tenant compte de ses désirs, de ses préférences, de son environnement (ce qui justifie la visite d'évaluation à son domicile) ;
- de l'informer sur l'ensemble des aides et prestations disponibles (aides financières, aide-ménagère, portage de repas à domicile, adaptation du logement, choix de l'hébergement,...) ;
- de l'orienter dans un dispositif d'offres de prestations et de proposer les dossiers de demande nécessaires à leur obtention ;
- d'élaborer avec elle un plan d'aide individualisé ;
- et de s'assurer de la mise en œuvre de ce plan d'aide par une mise en réseau des différents acteurs concernés [122], [123].

La mairie, et plus précisément **les Centres Communaux d'Action Sociale (CCAS)** peuvent également apporter des informations importantes concernant les aides financières auxquelles la personne âgée peut prétendre. Il existe un centre dans chaque commune ou chaque groupement de communes. Ces centres ont une action générale de prévention et de développement social (par l'analyse des besoins

sociaux). Ils ont aussi pour rôle d'instruire les dossiers de demande d'aide sociale, ils établissent le dossier et le transmettent à l'autorité compétente (caisses de retraite, conseil général ou préfecture) [124].

## **B. Rôle du pharmacien d'officine dans la prise en charge sociale**

Le pharmacien d'officine tient un rôle important dans l'accompagnement social du patient. Il est un acteur de santé publique avant tout de part sa proximité des patients. En effet, l'officine est un lieu ouvert à tout public dans lequel on se rend sans rendez-vous et où l'on entre avec facilité pour demander conseil.

Au même titre que le médecin, le pharmacien connaît en général bien ses patients et se trouve en première ligne pour percevoir un éventuel déclin chez ces derniers.

Dans le cadre de la "prise en charge" sociale des patients, sa mission est double. En effet, il a un rôle primordial, de part le matériel de maintien à domicile dont il dispose, de conseiller les patients sur les diverses aides existantes dans le but de préserver leur autonomie. Il a également une place importante en termes d'orientation des patients vers tel service ou structure dans un souci de prise en charge globale du patient [125].

### ***1) Les aides techniques***

Le rôle du pharmacien est de conseiller dans l'acquisition d'un matériel adapté en prenant en compte la cause et l'importance de la déficience du patient ainsi que son environnement. Le pharmacien apporte donc une aide personnalisée au patient en vue de préserver son autonomie, qui s'inscrit dans une vision de prise en charge globale du patient.

Il existe de nombreuses aides techniques pouvant faciliter ou améliorer la vie quotidienne, le confort et la sécurité de la personne âgée.

Le terme d'aide technique recouvre l'ensemble du matériel permettant à la personne de conserver son autonomie en apportant une aide dans la réalisation de certains actes de la vie quotidienne. La définition de l'aide technique la plus communément admise est celle de la norme internationale ISO (*International Organization for Standardization*) 9999 : «*tout produit, instrument, équipement ou système technique utilisé par une personne handicapée, fabriquée spécialement ou existant sur le*

*marché, destiné à prévenir, compenser, soulager ou neutraliser la déficience, l'incapacité ou le handicap » [126].*

Ces aides techniques ne sont, en général, pas remboursées par la sécurité sociale.

Ces matériels sont nombreux et variés. En voici quelques exemples [127], [128] :

**-Aides à la communication :**

- téléphones à grosses touches,
- amplificateurs d'écoute téléphonique (se branche sur le téléphone et permet d'amplifier d'environ cinq fois le volume normal de la parole),
- boîtier mémoire de numérotation ou Memory box (boîtier relié au téléphone comportant des touches personnalisables par des photos des proches qui permet d'appeler les personnes en appuyant sur sa photo),
- loupes de lecture,
- montre parlante,...



*Figure 13 : Memory box [129]*

**-Aides aux tâches domestiques :**

- chausse pied,
- enfile bas,
- enfile bouton,
- couteau-fourchette,
- pince de préhension (permet de ramasser des objets sans se baisser),...



Figure 14 : Pince de préhension [129]



Figure 15 : Enfile bouton [130]

-Aides à la prise des médicaments : piluliers journaliers ou hebdomadaires



Figure 16 : Pilulier classique [131]



Figure 17 : Pilulier électronique [130]

Le déficit cognitif peut altérer les capacités de gestion autonome des traitements (oublis de prise ou à l'inverse prises multiples de médicaments). Les piluliers constituent une aide appréciable pour faciliter la prise des médicaments.

Il existe aujourd'hui des systèmes électroniques munis d'un système d'alarme programmable pour signaler les heures de prise. Ces derniers sont également dotés d'un dispositif de protection qui empêche de prendre le mauvais médicament à la mauvaise heure. Ces piluliers adaptés aux personnes vivant seules et présentant un déficit cognitif, favorisent l'observance du patient.

La réalisation du pilulier peut être effectuée par le patient lui-même, les aidants, l'entourage ou éventuellement le pharmacien (article R4235-48 du Code de la Santé Publique) [132]. Cependant, il n'existe à ce jour aucune réglementation encadrant cette pratique (pour répondre notamment aux questions de responsabilités, de bonne pratique ou de traçabilité).

-Dispositifs antidérapants pour les tapis, ...

Ici, les aides techniques visent un confort et peuvent être qualifiées de « produits pour mieux vivre ».

Les pharmaciens ont plus ou moins développé cette activité mais tous peuvent répondre aux demandes grâce aux structures qui les soutiennent. Ces structures, qui sont principalement des sociétés liées à des grossistes répartiteurs en médicaments (par exemple Oxypharm pour la Cerp Rouen ou Locapharm pour Alliance Santé), peuvent le ravitailler ou intervenir à domicile pour son compte.

Plusieurs groupements de pharmaciens ont également développé des structures de maintien à domicile tels que le groupement Giphar (structure Gipharmad) ou le groupement Giropharm (Giropharmad) [133].

Afin d'apporter un conseil de qualité au patient, le pharmacien se doit d'être compétent et être formé à cette activité.

Les enseignements dispensés au cours des études pharmaceutiques permettent une initiation aux activités liées au maintien à domicile. Ils permettent d'acquérir les connaissances de base pour pouvoir faire face aux situations classiques dès la sortie de l'université.

Pour accroître leurs connaissances, les pharmaciens peuvent suivre un enseignement reconnu par un diplôme d'université. Ce diplôme universitaire de Maintien et soins à domicile a pour principal objectif d'apporter des connaissances sur les matériels courants (mode d'utilisation, tarification, remboursement,...) ainsi que sur les pathologies traitées à domicile [128].

## ***2) Aspect social***

Il existe de nombreux services d'aide et/ou structures auprès desquels la personne âgée peut trouver satisfaction (ateliers mémoire, structures d'hébergement, aides ménagères,...). Cependant, de part leur multitude et la méconnaissance de ces services, la personne âgée et sa famille se retrouvent souvent perdues face à ce vaste domaine.

Dans cette optique, le pharmacien d'officine qui est avant tout un acteur de santé proche de la population, a toute sa place pour informer son patient et l'orienter vers des structures adaptées lorsque la demande sort de son champ de compétence.

Nous avons ainsi réalisé une brochure à destination des pharmacies d'officine de la région d'Angers. Celle-ci vise à informer les personnes âgées sur l'existence d'Ateliers mémoire et contient les adresses utiles (CLIC, CCAS) que le patient pourra utiliser au moment où il en aura besoin. Cette

brochure serait mise à disposition dans les officines, ceci créant un support pour pouvoir aborder l'aspect social dans une vision de prise en charge globale du patient :

## Adresses utiles

Pour des conseils sur :

- ◆ Les aides ménagères,
- ◆ Les services de portage de repas à domicile,
- ◆ La téléassistance,
- ◆ Les aides financières,
- ◆ Les travaux d'amélioration de l'habitat,
- ◆ ...

### Le CLIC

#### Centre Local d'Information et de Coordination

16 bis avenue Jean XXIII - 49000 ANGERS

Tel : 0.800.250.800

*Ouvert du lundi au vendredi de 9h à 12h et de 13h30 à 17h*

Site internet : [www.angers.fr/clic](http://www.angers.fr/clic)

vous **informe**, vous **oriente** et vous **accompagne**  
dans vos démarches.

### Le CCAS

#### Centre Communal d'Action Sociale

Bd Résistance Déportation - 49100 ANGERS

Tel : 02 41 05 49 49

vous guide dans vos démarches **d'aides financières**.

Pour toutes questions, n'hésitez pas  
à demander conseil à votre pharmacien :

Pharmacie XXX

Tel :

Horaires d'ouvertures :

# Guide au service de la personne âgée



Page 1

Page 4

## J'ai la mémoire qui flanche

Oublis de plus en plus fréquents :

*Je ne retrouve plus les noms des personnes que je rencontre dans la rue*

*J'arrive dans une pièce en ayant oublié ce que je suis venu y faire*

*J'oublie mes rendez-vous....*



Parlez-en à votre médecin traitant qui établira un bilan avec vous.



« La mémoire ne s'use que si l'on ne s'en sert pas. »

- ◆ La lecture,           ◆ Les jeux de cartes
- ◆ Les mots croisés   ◆ Le Scrabble,
- ◆ Les grilles de Sudoku   ◆ ...

sont autant d'exemples qui vous aideront à maintenir vos facultés mentales.

## Entraînez-vous !!

Avez-vous pensé aux **Ateliers mémoire** ?!

La rééducation cognitive permet d' :

- ◆ Optimiser le fonctionnement cognitif
- ◆ Maintenir une autonomie optimale en transférant des performances dans les activités de la vie quotidienne
- ◆ Rompre avec la solitude

avec des exercices ludiques et pratiques dans une ambiance chaleureuse et conviviale.

Les séances se déroulent en groupes de 10 personnes environ. Elles ont lieu une fois par semaine et durent environ 1H30.

### Où s'adresser ?

- Certaines Caisses de retraite proposent cette activité. Renseignez-vous auprès de la votre
- Les Associations de quartier
- Le CLIC

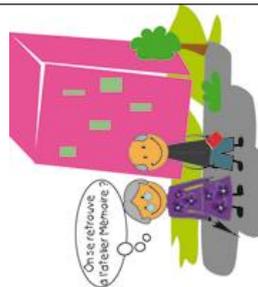


Figure 18 : Fiche conseil pharmacien

Le pharmacien dont la “prise en charge” sociale du patient n’est pas son rôle premier, doit cependant pouvoir orienter son patient face à une demande vers la structure adéquate. Il peut être intéressant qu’il ait des notions sur l’activité de ces services. Nous avons donc jugé nécessaire de développer succinctement ces services.

## **C. Les services d’aides**

Comme principe essentiel, ces services sont centrés sur la personne âgée : ils doivent répondre aux besoins spécifiques de chaque cas et permettre au sujet âgé de faire son choix et de trouver la solution qui lui est la mieux adaptée.

### **1) Les services prestataires [6], [56], [127]**

Rappelons que, selon la HAS, le premier objectif de la prise en charge des patients présentant des troubles cognitifs non démentiels est de limiter et/ou de retarder la perte d’autonomie. Différents services existent pour permettre au patient de rester autonome le plus longtemps possible.

#### **➤ Service d’aide à domicile (anciennement aide ménagère)**

Ce service apporte au domicile du sujet âgé une aide dans les actes ménagers de la vie courante comme l’entretien du logement, les courses et la préparation des repas, l’entretien du linge, les démarches administratives simples, l’accompagnement dans les sorties. Ce service présente également un aspect psychologique puisque l’aidant, bien qu’intervenant que quelques heures par semaine, apporte une présence à la personne âgée et permet de rompre son isolement.

#### **➤ Service de téléassistance**

Ce service a pour but de permettre à une personne isolée d’appeler de l’aide en cas d’impossibilité de se déplacer jusqu’à son téléphone (lors d’une chute, d’un malaise,...). Au-delà de l’utilité directe en cas de besoin d’aide, la téléassistance permet de rassurer la personne mais aussi de tranquilliser son entourage.

Ces systèmes permettent à la personne d'entrer en contact avec un correspondant quelle que soit sa situation dans le logement 24h sur 24 grâce à un émetteur porté en permanence sous forme d'un pendentif ou d'un bracelet.

Lorsque la personne a besoin d'être secourue, elle appuie sur le bouton de l'émetteur (sans décrocher le téléphone ni composer de numéro) qui permet d'entrer en contact avec le correspondant qui, en fonction de la situation, prend les mesures qui s'imposent (appel d'un proche, du médecin traitant ou du SAMU).

#### ➤ **Service de portage de repas à domicile**

Ce service est avant tout destiné aux personnes âgées qui ne peuvent plus préparer leur repas et se déplacer facilement pour faire leurs courses.

Les repas sont confectionnés à l'avance par un établissement (maisons de retraite, centres hospitaliers ou établissements scolaires) ou une entreprise privée et sont livrés chauds ou froids au domicile du patient.

Certaines maisons de retraite et foyers-logements offrent également la possibilité aux personnes âgées du voisinage de venir prendre leur repas dans leur restaurant.

L'annexe 17 présente un exemple de fiche remise par le CLIC pour orienter la personne vers les services proposés dans la ville d'Angers.

#### ➤ **Service d'aménagement de l'habitat**

L'aménagement de l'habitat découle de l'évaluation des conditions de logement. Il contribue à améliorer l'autonomie de la personne âgée en réalisant des travaux d'aménagement pour rendre le logement plus accessible et plus adapté pour la personne âgée tels que la pose d'une rampe d'accès, le remplacement de la baignoire par une douche, la mise en conformité EDF, l'amélioration de l'éclairage,...

Il détecte également les éventuels risques de l'environnement et propose des solutions pour y remédier. En pratique, cela se traduit par exemple à repérer la présence d'une cuisinière à gaz sans système de sécurité dont l'utilisation peut s'avérer très dangereuse chez une personne présentant des troubles cognitifs et à proposer un système plus adapté ; à sécuriser des espaces en cas de troubles de l'équilibre [134].

## **2) Aides financières**

Nombre de personnes âgées perçoivent des pensions de retraite insuffisantes pour leur permettre d'avoir accès à ces services, pourtant indispensables pour les aider au quotidien. Des allocations, attribuées en fonction de leur revenu, permettent de pallier à cette difficulté [134].

### ➤ **L'allocation personnalisée d'autonomie (APA)**

Cette allocation a pour but de renforcer la prise en charge des personnes âgées en perte d'autonomie demeurant à domicile ou résidant en institution en leur permettant de financer les services d'aides (aide-ménagère, portage des repas, aides techniques, adaptation du logement,...) qui ne sont pas pris en charge par l'Assurance maladie.

Trois conditions sont requises pour bénéficier de l'APA : la personne doit résider en France, elle doit être âgée d'au moins 60 ans et doit présenter un certain degré de dépendance.

Le degré de dépendance est évalué à l'aide d'une grille nationale dite AGGIR (Autonomie Gérontologie Groupes Iso-Ressources) (Annexe 18). A partir de cette grille, les personnes âgées sont classées dans l'un des six groupes iso-ressources en fonction de leur niveau de dépendance. Ces groupes sont cotés du plus dépendant (GIR 1) au plus autonome (GIR 6) (Annexe 19) [135].

Seuls les GIR 1 à 4 ouvrent droit à l'APA. Il s'agit des personnes se trouvant dans l'incapacité d'assumer les conséquences du manque ou de la perte d'autonomie liées à leur état physique ou mental. Cette prestation est donc destinée aux personnes ayant besoin d'une aide pour l'accomplissement des actes essentiels de la vie ou dont l'état nécessite une surveillance régulière.

Les personnes appartenant aux groupes 5 et 6 ne peuvent en bénéficier. Elles peuvent toutefois bénéficier d'une prestation d'aide ménagère versée par leur caisse de retraite ou par le conseil général (aide sociale départementale) en fonction de leurs revenus.

### ➤ **L'aide ménagère versée au titre de l'aide sociale départementale**

Cette aide est ouverte aux personnes d'au moins 65 ans privées de ressources suffisantes.

➤ **Les aides des organismes de sécurité sociale**

-la Caisse nationale d'assurance vieillesse (CNAV)

Cette caisse, en plus de la gestion de l'assurance vieillesse des travailleurs salariés, est chargée d'une action sanitaire et sociale. Elle gère un fonds national d'action sanitaire et sociale et par le biais de ce fond, accorde plusieurs aides ou services tels que l'aide ménagère à domicile, les services de téléassistance, les services de prévention (ateliers mémoire),...

Ces aides sont accordées aux personnes âgées qui ne peuvent bénéficier ni de l'APA parce que leur degré de perte d'autonomie est insuffisant, ni de l'aide sociale départementale en raison de la condition de ressources exigée.

Autrement dit, les aides au maintien à domicile accordées par la CNAV s'adressent, en principe, aux personnes âgées les moins dépendantes (GIR 5 et 6) et dont les revenus ne sont pas trop modestes.

S'agissant d'une action facultative, c'est la caisse elle-même qui détermine les modalités d'octroi de cette aide.

Pour pouvoir en bénéficier, la personne doit être âgée d'au moins 55 ans et appartenir à titre principal au régime général de retraite.

-les caisses de retraite complémentaire

Les régimes de retraite complémentaire comme l'AGIRC (Association générale des institutions de retraite des cadres) et l'ARRCO (Association pour le régime de retraite complémentaire des salariés) peuvent également participer aux financements des heures d'aide ménagère ou des travaux d'amélioration de l'habitat.

➤ **Les aides à l'amélioration de l'habitat**

Ces aides qui ont pour but une amélioration de l'habitat en matière d'accessibilité et d'adaptation aux personnes âgées en permettant la réalisation de travaux d'aménagement du logement, peuvent être délivrées par l'Agence nationale pour l'amélioration de l'habitat (ANAH) mais aussi par la CNAV.

## **D. Conclusion**

Ainsi, la prise en charge sociale du sujet âgé présentant des troubles cognitifs non démentiels s'avère être primordiale pour une appréhension de ses besoins dans leur globalité.

Comme nous venons de le voir, il existe de nombreuses aides auxquelles le sujet peut prétendre pour améliorer ses conditions de vie et préserver son autonomie. Le tout est de les connaître et de savoir les utiliser quand le besoin se fait sentir.

La personne doit pouvoir être conseillée et guidée au mieux et ceci passe par une bonne coordination de l'ensemble des réseaux de santé plaçant le patient au cœur de ce système. La création de réseaux entre professionnels variés répond au besoin de promouvoir une certaine forme de médecine sociale au profit de patients dont la prise en charge implique d'associer une démarche sanitaire et sociale [136].

## CONCLUSION

Les médicaments vasodilatateurs largement prescrits en France ont tous été déremboursés en avril 2012 suite à leur évaluation par la HAS qui a jugé insuffisant leur SMR dans le traitement symptomatique du déficit cognitif non démentiel chez le sujet âgé. La question principale à laquelle nous avons tenté d'apporter une réponse au cours de ce mémoire était de savoir quelle place avaient réellement ces médicaments dans la prise en charge du déficit cognitif chez le sujet âgé.

Les études cliniques réalisées sur ces médicaments n'ont montré qu'une faible amélioration des symptômes cliniques. Ces études sont relativement anciennes, datant pour la plupart de plus de vingt ans, et présentent de nombreuses insuffisances méthodologiques ne permettant pas de conclure à une réelle quantité d'effet de ces médicaments. De plus, pour certaines molécules, leur mécanisme d'action reste encore à ce jour mal connu ou non démontré chez l'Homme.

Le déficit cognitif chez le sujet âgé regroupe des situations cliniques très hétérogènes. Le concept de DIPSa qui est très peu décrit dans la littérature se définit par un trouble cognitif (en particulier un trouble de mémoire) non démentiel sans retentissement dans les activités quotidiennes. Le diagnostic n'est pas toujours facile à poser, la distinction entre la clinique des troubles cognitifs liée au vieillissement physiologique et celle correspondant aux prémices d'une pathologie dégénérative n'étant pas toujours évidente malgré des outils de dépistage pertinents. Dans ce cadre, il paraît donc difficile de juger de l'efficacité d'une molécule sur un ensemble clinique dont la physiopathologie n'est pas entièrement définie.

Les étiologies du déficit cognitif sont nombreuses : conséquences du vieillissement physiologique, iatrogènes, métaboliques (carences en vitamines), neurodégénératives, vasculaires, dépression,...

Il est important de pouvoir poser un diagnostic précis quant à la cause de ce déficit. En effet, certaines étiologies du DIPSa (iatrogène, carence en vitamines,...) nécessite un traitement spécifique adapté comme l'éviction du médicament à l'origine des troubles cognitifs lorsque ces derniers sont d'origine iatrogène ou encore un traitement vitaminique adapté lorsque le déficit cognitif est d'ordre métabolique causé par une carence en vitamines.

Si les effets indésirables rencontrés avec ce type de médicaments sont peu nombreux et peuvent être considérés comme mineurs en général, il faut toujours avoir à l'esprit, que chez le sujet âgé

généralement polypathologique, le risque d'effets indésirables est plus important du fait du vieillissement des organes mais aussi des associations médicamenteuses au sein d'une stratégie thérapeutique.

La fréquence élevée des effets iatrogènes chez les sujets âgés s'explique à la fois par l'importance de leur consommation médicale et aussi par un certain nombre de facteurs propres au terrain notamment des modifications anatomophysiologiques susceptibles de provoquer des changements pharmacocinétiques dont la plupart induisent une majoration de la toxicité médicamenteuse. Dans cette optique, les recommandations actuelles estiment que beaucoup d'effets indésirables médicamenteux peuvent être évités en améliorant la prescription chez les sujets âgés et notamment en réduisant la prescription des médicaments n'ayant pas prouvé leur efficacité.

Ainsi, les médicaments vasodilatateurs qui n'ont pas fait preuve de leur efficacité mais qui participent aux risques liés à la polymédication, n'ont donc pas leur place dans la stratégie thérapeutique de ces troubles.

La prise en charge non médicamenteuse de ces troubles, notamment une rééducation cognitive à l'aide d'exercices de stimulation de la mémoire apparaît comme une alternative judicieuse. Le bénéfice de la stimulation cognitive est triple : elle permet l'amélioration du fonctionnement cognitif, le maintien d'une autonomie optimale en transférant des performances dans les activités de la vie quotidienne et enfin elle permet la sollicitation des capacités de communication et de rompre avec la solitude du fait du caractère collectif des séances. La stimulation cognitive semble donc avoir toute sa place dans la prise en charge non médicamenteuse des sujets âgés présentant un déficit cognitif. Elle mérite donc d'être plus développée dans les années à venir. Une prise en charge par l'Assurance maladie pourrait être un moyen d'ouvrir cette alternative à toute la population.

La prise en charge des troubles cognitifs non démentiels vise à retarder et limiter la perte d'autonomie chez les patients. Dans ce cadre, le pharmacien d'officine tient un rôle important. De part le matériel de maintien à domicile dont il dispose, il a un rôle de conseils sur les diverses aides techniques existantes permettant au patient d'acquérir un matériel adapté en vue de préserver son autonomie. Il a également une place primordiale dans l'information et l'orientation des patients vers des structures spécifiques de prise en charge sociale. Il permet ainsi de créer un lien entre les différents réseaux de santé.

## BIBLIOGRAPHIE

- [1] Prescription et consommation de médicaments à Service Médical rendu Insuffisant (SMRI) : une comparaison internationale. Synthèse de l'étude, Mars 2005, Mutualité Française.
- [2] HAS Haute Autorité de Santé. Accompagnement des mesures de déremboursement de médicaments [en ligne]. Disponible sur <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/accompagnement\\_des\\_mesures\\_de\\_deremboursement\\_de\\_medicaments\\_fevrier\\_2011.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/accompagnement_des_mesures_de_deremboursement_de_medicaments_fevrier_2011.pdf)> (consulté le 19-03-2013).
- [3] HAS Haute Autorité de Santé. Commission de la transparence : avis 31 mai 2006 [en ligne]. Disponible sur <<http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032761.pdf>> (consulté le 19-03-2013).
- [4] AGENCE NATIONALE DE SECURITE DU MEDICAMENT ET DES PRODUITS DE SANTE. Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments : Etude de la prescription et de la consommation des vasodilatateurs en ambulatoire [en ligne]. Disponible sur <[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/5f7c8b4942b1fc927ad7d2b11f13ddf7.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/5f7c8b4942b1fc927ad7d2b11f13ddf7.pdf)> (consulté le 05-03-2013).
- [5] BENOIS M.-F. *Alzheimer et autres démences : comportements et pathologies*. Revigny-sur-Ornain : Doc Editions, 2008, 207p. Collection DOC Gériatrie.
- [6] CLEMENT J.-P. *Psychiatrie de la personne âgée*. Paris : Lavoisier, 2010, 649p.
- [7] CROISILE B. Comment examiner la mémoire en pratique médicale courante ? Pratique Neurologique [en ligne]. 2012, vol 3, n°1. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1878776211001312>> (consulté le 11-03-2013).
- [8] ASSEMAT A. *La mémoire en activité(s)*. Rueil-Malmaison : Lamarre, 2008, 135p.
- [9] DE RECONDO J. *Sémiologie du système nerveux, du symptôme au diagnostic*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2004, 606p.
- [10] PURVES D., AUGUSTINE G.-J., FITZPATRICK D., et al. *Neurosciences*. 4<sup>ème</sup> édition. Bruxelles : Groupe De Boeck, 2011, 917p.
- [11] DESCHAMPS R., MOULIGNIER A. La mémoire et ses troubles. EMC-Neurologie [en ligne]. 2005, vol 2, n°4. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1762423105000431#>> (consulté le 12-03-2013).
- [12] VIBERT J.-F., SEBILLE A., LAVALLARD-ROUSSEAU M.-C., et al. *Neurophysiologie, de la physiologie à l'exploration fonctionnelle*. 2<sup>ème</sup> édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011, 256p.
- [13] BEAR M., CONNORS B., PARADISO M., et al. *Neurosciences, à la découverte du cerveau*. 3<sup>ème</sup> édition. Rueil-Malmaison : Pradel, 2007, 881p.
- [14] LESCA Laboratoire d'Etude de la Santé Cognitive des Aînés. Comment fonctionne la mémoire et quelles régions du cerveau jouent un rôle clé pour la mémoire ? [en ligne]. Disponible sur <<http://www.lesca.ca/fr/stimulation.php?id=7>> (consulté le 19-03-2013).
- [15] MEUNIER J.-M., SHVALOFF A. *Neurotransmetteurs, bases neurobiologiques et pharmacologiques*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 1995, 260p.
- [16] HAS Haute Autorité de Santé. Confusion aiguë chez la personne âgée : prise en charge initiale de l'agitation [en ligne]. Disponible sur <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/confusion\\_aigue\\_chez\\_la\\_personne\\_agee.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-02/confusion_aigue_chez_la_personne_agee.pdf)> (consulté le 19-03-2013).

- sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-07/confusion\_aigue\_chez\_la\_personne\_agee\_-\_recommandations\_2009-07-08\_16-58-24\_661.pdf> (consulté le 22-03-2013).
- [17] SCHENK F., LEUBA G., BÜLA C. *Du vieillissement cérébral à la maladie d'Alzheimer*. 1<sup>ère</sup> édition. Bruxelles : De Boeck, 2004, 338p.
- [18] MICHEL B.-F., VERDIER J.-M. *Neurodégénérescence et vieillissement cérébral*. Marseille : Solal, 2004, 303p.
- [19] THOMASSON N. *Le vieillissement cérébral*. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Presses universitaires de France, 2000, 127p.
- [20] DUJARDIN K., LEMAIRE P. *Neuropsychologie du vieillissement normal et pathologique*. Issy-les-Moulineaux : Masson, 2008, 240p.
- [21] BRETTEVILLE A. Modélisation et étude des mécanismes moléculaires de la dégénérescence neurofibrillaire : vers la compréhension d'une mort neuronale liée à la dysfonction des protéines *Tau* [en ligne]. Thèse d'exercice : Ecole doctorale biologie-santé de Lille, 2007, 135p. Disponible sur <<http://www.hal.inserm.fr/tel-00702281/>> (consultée le 30-01-2013).
- [22] GUILLOZET A.-L., WEINTRAUB S., MASH D.-C., et al. Neurofibrillary tangles, amyloid, and memory in aging and mild cognitive impairment. *Archives of Neurology* [en ligne]. 2003, vol 60, n°5. Disponible sur <<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=784153>> (consulté le 30-01-2013).
- [23] DELACOURTE A., CAMPION D., DAVOUS P. La maladie d'Alzheimer [en ligne]. Disponible sur <[http://www.alzheimer-adna.com/pdf/2006/EMC\\_Alz\\_2006.pdf](http://www.alzheimer-adna.com/pdf/2006/EMC_Alz_2006.pdf)> (consulté le 06-05-2013).
- [24] BRAILLON G. *Le système nerveux central*. Reuil-Malmaison : Editions Pradel, 2002, 123p.
- [25] FITZGERALD M.J.T., FOLAN-CURRAN J. *Neuro-anatomie clinique et neurosciences connexes*. Paris : Maloine, 2003, 323p.
- [26] HANS P., DAMAS F. Evaluation du métabolisme cérébral. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* [en ligne]. 1999, vol 18, n°5. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0750765899801397>> (consulté le 22-03-2013).
- [27] PINARD E., ENGRAND N. Physiopathologie de l'ischémie cérébrale. *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* [en ligne]. 1999, vol 18, n°5. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S075076589980135X>> (consulté le 15-03-2013).
- [28] RANCUREL G. Les accidents ischémiques transitoires du sujet âgé : nouvelle définition et difficultés du diagnostic. *Psychologie et NeuroPsychiatrie du vieillissement* [en ligne]. 2005, vol 3, n°1. Disponible sur <[http://www.jle.com/e-docs/00/04/0B/AB/vers\\_alt/VersionPDF.pdf](http://www.jle.com/e-docs/00/04/0B/AB/vers_alt/VersionPDF.pdf)> (consulté le 07-05-2013).
- [29] CAER-FROUARD M., WEILL-ENGERER S., PIETTE F. Médicaments et mémoire : des interactions à connaître chez le sujet âgé. *La Presse Médicale*, 2006, vol 35, n°1. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0755498206745298#>> (consulté le 12-03-2013).
- [30] VOGEL T., KALTENBACH G., GENY B., et al. Vitamine B9, vitamine B12, homocystéine, et fonctions cognitives. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie*. 2013. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1627483013000330#>> (consulté le 12-03-2013).
- [31] REVUE MEDICALE SUISSE. *Neurologie* [en ligne]. Disponible sur <<http://rms.medhyg.ch/>> (consulté le 09-05-2013).

- [32]** GUILLAUME C., GUILLERY-GIRARD B., EUSTACHE F., et al. Mémoire et vieillissement normal : données comportementales et électrophysiologiques. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie [en ligne]. 2009, vol 9, n°49. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1627483008000949#>> (consulté le 11-03-2013).
- [33]** LUO L., CRAIK FI. Aging and memory : a cognitive approach. Canadian Journal of Psychiatry [en ligne]. 2008, vol 53. Disponible sur <<http://web.ebscohost.com.buadistant.univ-angers.fr/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=08765956-863d-4f07-ba3c-bfd97e1bf2ec%40sessionmgr4&vid=2&hid=8>> (consulté le 10-01-2013).
- [34]** GAZZALEY A., SHERIDAN M.-A., COONEY J.-W., et al. Age-related deficits in component processes of working memory. Neuropsychology [en ligne]. 2007, vol 21, n°5. Disponible sur <<http://web.ebscohost.com.buadistant.univ-angers.fr/ehost/detail?sid=0ccaac92-579f-44f9-aacd-f08f038e6492%40sessionmgr10&vid=5&hid=8&bdata=JmxhbmC9Znlmc2l0ZT1laG9zdC1saXZl#db=pdh&AN=2007-12685-002>> (consulté le 10-01-2013).
- [35]** SIEROFF E., PIQUARD A. Attention et vieillissement. Psychologie et Neuropsychiatrie du Vieillessement [en ligne]. 2004, vol 2, n°4. Disponible sur <<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/pnv/e-docs/00/04/0E/30/article.phtml>> (consulté le 09-01-2013).
- [36]** VERHAEGHEN P., CERELLA J. Aging, executive control, and attention : a review of meta-analyses. Neuroscience & Biobehavioral Reviews [en ligne]. 2002, vol 26, n°7. Disponible sur <http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0149763402000714> (consulté le 09-01-2013).
- [37]** DUBOIS B., AGID Y. Plainte mnésique, trouble cognitif léger et maladie d'Alzheimer au stade pré-démontiel. Vulnérabilité et vieillissement : comment les prévenir, les retarder ou les maîtriser ? [en ligne]. 2002. Disponible sur <<http://www.institut-servier.com/download/vv/11.pdf>> (consulté le 20-03-2013).
- [38]** AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. DSM-IV-TR *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Masson, 2003, 1120p.
- [39]** CHERTKOW H. Le trouble cognitif léger. La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer [en ligne]. 2002. Disponible sur <[http://www.stacommunications.com/customcomm/Back-issue\\_pages/AD\\_Review/adPDFs/june2002f/15.pdf](http://www.stacommunications.com/customcomm/Back-issue_pages/AD_Review/adPDFs/june2002f/15.pdf)> (consulté le 20-03-2013).
- [40]** ALPEROVITCH A., AMOUYEL P., DARTIGUES J.-F., et al. Les études épidémiologiques sur le vieillissement en France : de l'étude Paquid à l'étude des trois cités. Comptes Rendus Biologie [en ligne]. 2002, vol 325, n°6. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1631069102014762>> (consulté le 27-01-2013).
- [41]** ROCKWOOD K., GAUTHIER S., CONN D., et al. Début de la maladie d'Alzheimer. La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer [en ligne]. 2007, vol 9, n°1. Disponible sur <[http://www.stacommunications.com/customcomm/Back-issue\\_pages/AD\\_Review/adPDFs/2007/Janvier2007/ADReview\\_Jan07\\_Fr.pdf](http://www.stacommunications.com/customcomm/Back-issue_pages/AD_Review/adPDFs/2007/Janvier2007/ADReview_Jan07_Fr.pdf)> (consulté le 20-03-2013).
- [42]** GAUTHIER S. Dépistage de la démence : comment et pourquoi ? La Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer [en ligne]. 2002. Disponible sur <[http://www.stacommunications.com/customcomm/Back-issue\\_pages/AD\\_Review/adPDFs/october2002f/18.pdf](http://www.stacommunications.com/customcomm/Back-issue_pages/AD_Review/adPDFs/october2002f/18.pdf)> (consulté le 20-03-2013).

- [43] DUBOIS B., ALBERT M. Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology* [en ligne]. 2004, vol 3, n°4. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1474442204007100>> (consulté le 20-03-2013).
- [44] PERES K., HELMER C., AMIEVA H., et al. Natural history of decline in instrumental activities of daily living performance over the 10 years preceding the clinical diagnosis of dementia : a prospective population-based study. *Journal of the American Geriatrics Society* [en ligne]. 2008, vol 56, n°1. Disponible sur <<http://onlinelibrary.wiley.com.buadistant.univ-angers.fr/doi/10.1111/j.1532-5415.2007.01499.x/pdf>> (consulté le 09-05-2013).
- [45] PETERSEN R.-C., SMITH G.-E., WARING S.-C., et al. Mild cognitive impairment : clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology* [en ligne]. 1999, vol 56, n°3. Disponible sur <<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=774828>> (consulté le 09-05-2013).
- [46] ALZHEIMER'S ASSOCIATION [en ligne]. Disponible sur <<http://www.alz.org/>> (consulté le 27-01-2013).
- [47] LESCA Laboratoire d'Etude de la Santé Cognitive des Aînés. Comment distinguer le vieillissement "normal", le trouble cognitif léger et la maladie d'Alzheimer ? [en ligne]. Disponible sur <<http://www.lesca.ca/fr/stimulation.php?id=8>> (consulté le 27-01-2013).
- [48] FONDATION POUR LA RECHERCHE SUR ALZHEIMER. Disponible sur <<http://fondation-recherche-alzheimer.com/>> (consulté le 27-01-2013).
- [49] PLUCHON C., FOURNIER S., ORNON C. La mémoire - Rééducation orthophonique [en ligne]. 2000, n°201. Disponible sur <[http://www.orthoedition.com/medias/fichiers/2011-01-10-11-26-35\\_7461883.pdf#page=7](http://www.orthoedition.com/medias/fichiers/2011-01-10-11-26-35_7461883.pdf#page=7)> (consulté le 19-03-2013).
- [50] HAHN-BARMA V., GUICHART-GOMEZ E. *Manuel de neuropsychologie clinique des démences – Troubles mnésiques inauguraux*. Paris : Editions médicales, 2007, 111p.
- [51] BRAGDON A., GAMOND. *Du sport pour la mémoire*. Paris : Dunod, 2006, 179p.
- [52] STAHL S.-M. *Psychopharmacologie essentielle : le guide du prescripteur*. Paris : Flammarion médecine-sciences, 2007, 501p.
- [53] DFM Dictionnaire Français du Médicament. J'ai la mémoire qui flanche... [en ligne]. Disponible sur <<http://www.esculape.com/geriatrie/memoire.html>> (consulté le 19-03-2013).
- [54] HAS Haute Autorité de Santé. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge [en ligne]. Disponible sur <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2 clics\\_maladie\\_d\\_alzheimer\\_et\\_maladies\\_apparentees\\_diagnostic\\_et\\_prise\\_en\\_charge\\_2012-01-16\\_14-17-37\\_906.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/reco2 clics_maladie_d_alzheimer_et_maladies_apparentees_diagnostic_et_prise_en_charge_2012-01-16_14-17-37_906.pdf)> (consulté le 03-02-2013).
- [55] DEROUESNE C., POITRENAUD J., HUGONOT L., et al. Le Mini-Mental State Examination (MMSE) : un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. *La Presse Médicale* [en ligne]. 1999, vol 28, n°21. Disponible sur <<http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docpremannee/0308AaMMSEgreco PM.pdf>> (consulté le 27-02-2013).
- [56] BELMIN J., CHASSAGNE P., FRIOCOURT P., et al. *Gériatrie*. 2<sup>ème</sup> édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2009, 835p. Collection Pour le praticien.
- [57] BASTIANETTO S. Le test de l'horloge [en ligne]. Disponible sur <<http://www.neuromedia.ca/fr/sante/tests8.asp>> (consulté le 27-02-2013).
- [58] GRECO Groupe de Réflexion sur les Evaluations Cognitives. Disponible sur <[http://site-greco.net/index.php?pageID=sommaire\\_accueil](http://site-greco.net/index.php?pageID=sommaire_accueil)> (consulté le 27-02-2013).

- [59]** DUBOIS B., TOUCHON J., PORTET. F., et al. « Les 5 mots », épreuve simple et sensible pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer. La Presse Médicale [en ligne]. 2002. vol 31, n°36. Disponible sur <<http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docpremannee/0308Abtestdes5motsPM.pdf>> (consulté le 26-01-2013).
- [60]** GAXATTE C., DAROUX M., BLOCH J., et al. Troubles cognitifs et insuffisance rénale : quels liens ? Néphrologie & thérapeutique [en ligne]. 2011, vol 7, n°1. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S176972551000180X>> (consulté le 22-01-2013).
- [61]** GIL R. *Neuropsychologie*. 5<sup>ème</sup> édition. Issy- les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2010, 496p.
- [62]** MUTUALITE FRANCAISE [en ligne]. Disponible sur <<http://www.mutualite.fr/>> (consulté le 13-02-2013).
- [63]** CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT. Thériaque [en ligne]. Disponible sur <<http://www.theriaque.org>> (consulté le 08-02-2013).
- [64]** VIDAL. eVIDAL [en ligne]. Disponible sur <<http://www.evidal.fr.buadistant.univ-angers.fr/home.html>> (consulté le 08-02-2013).
- [65]** THESORIMED [en ligne]. Disponible sur <<http://www.thesorimed.org/>> (consulté le 13-02-2013).
- [66]** BELMIN J., CHASSAGNE PH., GONTHIER R. *Gérontologie, pour le praticien*. Paris : Masson, 2003, 857p.
- [67]** LAFUENTE C., BAUDRY E., PAILLAUD E., et al. Pharmacologie clinique et vieillissement. La Presse Médicale [en ligne]. 2013, Vol 42, n°2. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0755498212006227#>> (consulté le 19-02-2013).
- [68]** BRUCKER M.-E., KRUMMEL T., BAZIN D., et al. Diagnostic précoce de l'insuffisance rénale. Néphrologie et Thérapeutique [en ligne]. 2007, vol 3, supplément 4. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1769725507787461#>> (consulté le 19-02-2013).
- [69]** DUBERTRET L. Thérapeutique dermatologique[en ligne]. Disponible sur <<http://www.therapeutique-dermatologique.org/>> (consulté le 13-02-2013).
- [70]** KOENIG M., CATHEBRAS P., GUY C., et al. Pentoxifylline, l'anti-TNF du pauvre? La Revue de Médecine Interne [en ligne]. 2006, vol 27, n°5. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0248866305004261>> (consulté le 14-02-2013).
- [71]** LEGUILLETTE R. Les effets de la pentoxifylline sur la fonction respiratoire et les lavages bronchoalvéolaires de chevaux atteints du souffle [en ligne]. Thèse d'exercice. Créteil : Faculté de médecine, 2002, 74p. Disponible sur <<http://theses.vet-alfort.fr/telecharger.php?id=465>> (consultée le 17-02-2013).
- [72]** DANGOUMAU J., MOORE N., MOLIMARD M., et al. Pharmacologie générale [en ligne]. 6<sup>ème</sup> édition. Bordeaux : Université Victor Segalen Bordeaux 2, 2006. Disponible sur <[http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/enseignements/poly\\_pharmacologie\\_generale.pdf](http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/documents/enseignements/poly_pharmacologie_generale.pdf)> (consulté le 06-05-2013).
- [73]** LANDRY Y., GIES J.-P. *Pharmacologie : des cibles vers l'indication thérapeutique*. Paris : Dunod, 2003, 596p.

- [74] PIQUET P. Artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs. Anévrismes [en ligne]. Disponible sur <<http://medidacte.timone.univ-mrs.fr/webcours/Comite-etudes/ItemsENC/sitelocal/disciplines/niveaudiscipline/niveaumodule/Item131/leconimprim.pdf>> (consulté le 27-03-2013).
- [75] CENTRE NATIONAL HOSPITALIER D'INFORMATION SUR LE MEDICAMENT. Pentoflux LP 400MG CPR Gé, Avis de la commission de la transparence de la HAS 31/05/2006 [en ligne]. Disponible sur <[http://www.theriaque.org/apps/monographie/view/fiche\\_choix.php?type=SP&id=9017&fiche=3892&date=31/05/2006&titre=1](http://www.theriaque.org/apps/monographie/view/fiche_choix.php?type=SP&id=9017&fiche=3892&date=31/05/2006&titre=1)> (consulté le 27-03-2013).
- [76] BERNADES-GENISSON V., BERNADOU J., BERQUE-BESTEL I., et al. *Médicaments actifs sur le système nerveux central*. Paris : Lavoisier, 2011, 903p.
- [77] WINBLAD B., FIORAVANTI M., DOLEZAL T. *Therapeutic Use of Nicergoline*. Clin Drug Invest, 2008, vol 28, n°9, 533-552. (Document fourni par le laboratoire Sanofi-Aventis).
- [78] LE PONCIN M., MIGEON P., JAMOT J.-C., et al. *Evaluation clinique et psychométrique de l'activité du Vasobral dans les troubles cognitifs du vieillissement*. La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1988, vol 64, n°27, 1839-1847.
- [79] QACIF A., ZIANI M., PHONG TIEV K., et al. Syndrome de Raynaud. Médecine thérapeutique [en ligne]. 2004, vol 10, n°5. Disponible sur <<http://www.jle.com/fr/revues/medecine/met/e-docs/00/04/0A/5D/article.phtml>> (consulté le 27-03-2013).
- [80] MILLOT M. Le ginkgo. Actualités pharmaceutiques [en ligne]. 2010, n°492. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0515370010705966#>> (consulté le 18-02-2013).
- [81] WICHTL M., ROBERT A. *Plantes thérapeutiques, Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique*. 2<sup>ème</sup> édition. Paris : Lavoisier, 2003, 692p.
- [82] ALLAIN P. Pharmacorama, connaissance des médicaments [en ligne]. Disponible sur <<http://www.pharmacorama.com/index.php>> (consulté le 18-02-2013).
- [83] GHEDIRA K. Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. Phytothérapie [en ligne]. 2005, n°4. Disponible sur <[http://download.springer.com.buadistant.univ-angers.fr/static/pdf/472/art%253A10.1007%252Fs10298-005-0096-8.pdf?auth66=1362481575\\_f1dd5658b6ee11fb5336cbe6c967ab2e&ext=.pdf](http://download.springer.com.buadistant.univ-angers.fr/static/pdf/472/art%253A10.1007%252Fs10298-005-0096-8.pdf?auth66=1362481575_f1dd5658b6ee11fb5336cbe6c967ab2e&ext=.pdf)> (consulté le 18-02-2013).
- [84] STOCLET J.-C., SCHINI-KERTH V. Flavonoïdes alimentaires et santé humaine. Annales Pharmaceutiques Françaises [en ligne]. 2011, vol 69, n°2. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0003450910001677>> (consulté le 28-03-2013).
- [85] SECHER M., GILLETTE-GUYONNET S., VELLAS B. Nutrition et prévention du déclin cognitif et démence. Cahiers de Nutrition et Diététique [en ligne]. 2008, vol 43, n°2. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0007996008714263>> (consulté le 28-03-2013).
- [86] LAMALLE J.-F. *Le point sur deux médicaments dits « des troubles psycho-comportementaux de la sénescence » : extrait de Ginkgo biloba, naftidrofuryl*. Thèse d'exercice de pharmacie. Dijon : faculté de pharmacie, 1988, 122p.
- [87] BRUNETON J. *Pharmacognosie, Phytochimie Plantes médicinales*. 4<sup>ème</sup> édition. Paris : Lavoisier, 2009, 1269p.

- [88] MALEK A. *Etude de l'activité du moxisylyte et de ses métabolites au niveau des récepteurs alpha-adrénergiques*. Thèse de pharmacie : Bordeaux : université de Bordeaux, 1982, 144p.
- [89] ALLAIN H. *Propriétés pharmacologiques et pharmacocinétiques du piribédil*. Dis Manage Health Outcomes, 2001, vol 9, n°1, 41-48.
- [90] VOLUER B. *Intérêt du piribédil, agoniste dopaminergique, dans le traitement des déficits cognitifs*. Thèse d'exercice. Reims : unité de formation et de recherche de pharmacie, 2002, 123p.
- [91] NEMATOLLAH J. *Quelle prise en charge médicamenteuse des vertiges*. Actualités pharmaceutiques [en ligne]. 2009, vol 48, n°485. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0515370009704379>> (consulté le 12-03-2013).
- [92] REGNIER G., DHAINAUT A., LEPAGNOL J. *Nouveaux dérivés de la pyrrolidone, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant*. Fascicule de brevet européen [en ligne].1993. Disponible sur <<http://www.freepatentsonline.com/EP0401093.pdf>> (consulté le 28-03-2013).
- [93] PREVOST D. *Le piracétam, chef de file des nootropes*. Thèse d'exercice de pharmacie. Bordeaux : université de Bordeaux, 1991, 121p.
- [94] BABEAU P, SERIZET A. *Essai thérapeutique randomisé en double insu d'une association de mésylate de dihydroergokryptine et de caféine (Vasobral) en médecine ambulatoire dans les troubles psycho-comportementaux de la sénescence*. La Semaine des Hôpitaux de Paris, 1986, vol 62, n°16, 1137-1142.
- [95] HUGONOT R., ISRAËL L., HUGONOT L., et al. *Essai Clinique contrôlé d'une association raubasine-dihydroergocristine dans les manifestations psycho-comportementales du sujet âgé : méthodologie et résultats*. La Revue de Gériatrie, 1984, vol 9, n°7, 383-388.
- [96] ALBAREDE J.-L. *Mise en évidence de l'efficacité d'Iskédyl dans le traitement des troubles psychocomportementaux des personnes âgées*. Comptes Rendus de Thérapeutique, 1987, n°58, 9-15.
- [97] RAI G.-S., SHOVLIN C., WESNES K.-A. *A double-blind, placebo controlled study of Ginkgo biloba extract (Tanakan) in elderly outpatients with mild to moderate memory impairment*. Current Medical Research and Opinion, 1991, vol 12, n°6, 350-354.
- [98] VAN DONGEN M., VAN ROSSUM E., KESSELS A., et al. *The efficacy of Ginkgo for elderly people with dementia and age-associated memory impairment : new results of a randomized clinical trial*. JAGS, 2000, vol 48, n°10, 1183-1194.
- [99] SARRAZIN B., SAUDUBRAY F., DUMOULIN P. *The effect of moxisylyte in age-related mental and behavioural disorders : a double-blind trial versus placebo*. Acta Therapeutica, 1992, vol 18, 263-275.
- [100] BILLE J., BUKOWSKI J.-V., DE FERRON C., et al. *Déclin cérébral et thérapeutique : une étude clinique multicentrique du Trivastal 50 Retard® en Neuro-Gériatrie*. Psychologie Médicale, 1986, vol 18, n°4, 609-626.
- [101] HAS HAUTE AUTORITE DE SANTE. Ensemble, améliorons la qualité en santé [en ligne]. Disponible sur <[http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j\\_5/accueil](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil)> (consulté le 12-02-2013).
- [102] TRIVALLEC C. *Gérontologie préventive*. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2006, 563p.
- [103] CECILE M., SEUX V., PAULY VV., et al. *Accidents iatrogènes médicamenteux chez le sujet âgé hospitalisé en court séjour gériatrique : étude de prévalence et des facteurs de risques*. La Revue de médecine interne [en ligne]. 2009, vol 30, n°5. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0248866309000599#>> (consulté le 04-04-2013).
- [104] TOURNIER N., LEGRAND T., RICHARD D. *Médicaments en gériatrie*. Paris : Lamarre, 2006, 121p.

- [105]** FERCHICHI S., ANTOINE V. Le bon usage des médicaments chez la personne âgée. La Revue de médecine interne [en ligne]. 2004, vol 25, n°8. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0248866304000864#>> (consulté le 04-04-2013).
- [106]** LAROCHE M.-L., BOUTHIER F., MERLE L., et al. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. La Revue de médecine interne [en ligne]. 2009, vol 30. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0248866308007947#>> (consulté le 13-02-2013).
- [107]** ALLOUETTEAU S., LAROCHE M.-L., MERLE L., et al. Les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie. Actualités pharmaceutiques [en ligne]. 2011, vol 50, n°511. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0515370011710990#>> (consulté le 20-02-2013).
- [108]** LAROCHE M.-L., CHARMES J.-P., MERLE L. Potentially inappropriate medications in the elderly : a French consensus panel list. European Journal of Clinical Pharmacology [en ligne]. 2007, vol 63, n°8. Disponible sur <<http://link.springer.com.buadistant.univ-angers.fr/content/pdf/10.1007%2Fs00228-007-0324-2>> (consulté le 04-04-2013).
- [109]** HAS Haute Autorité de Santé. Les troubles cognitifs du sujet âgé (en dehors des démences) [en ligne]. Disponible sur <[http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/les\\_troubles\\_cognitifs\\_du\\_sujet\\_age\\_en\\_dehors\\_des\\_demences.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/les_troubles_cognitifs_du_sujet_age_en_dehors_des_demences.pdf)> (consulté le 12-02-2013).
- [110]** ANSM Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [en ligne]. Disponible sur <<http://ansm.sante.fr/>> (consulté le 12-02-2013).
- [111]** ASSURANCE MALADIE. L'assurance maladie en ligne [en ligne]. Disponible sur <<http://www.ameli.fr/>> (consulté le 13-02-2013).
- [112]** IRDES Institut de Recherche et Documentation en Economie de la Santé [en ligne]. Disponible sur <<http://www.irdes.fr/>> (consulté le 13-02-2013).
- [113]** MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES ET DE LA SANTE. Le site santé du Ministère des affaires sociales et de la santé [en ligne]. Disponible sur <<http://www.sante.gouv.fr/>> (consulté le 21-02-2013).
- [114]** WENISCH E., CANTEGREIL-KALLEN I., MOULIN F., et al. Intérêt d'un programme de stimulation cognitive pour des sujets âgés présentant un « mild cognitive impairment ». NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie [en ligne]. 2006. Vol 6, n°32. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1627483006752333>> (consulté le 21-02-2013).
- [115]** DE SANT'ANNA M., DE ROTROU J., WU Y.-H., et al. L'informatisation : une nouvelle perspective de développement pour la stimulation cognitive ou l'entraînement cognitif. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie [en ligne]. 2010, vol 10, n°56. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1627483009001871>> (consulté le 21-02-2013).
- [116]** LEFEBVRE DES NOUETTES V. Atelier mémoire et stimulation cognitive du sujet âgé dément. NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie [en ligne]. 2004, vol 4. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com.buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1627483004979883>> (consulté le 21-02-2013).

- [117] CODES Comité départemental d'éducation pour la santé. *La mémoire en éveil, jeux de stimulation des mémoires*. 1<sup>ère</sup> édition. Lons-le-Saunier : société Mourier, 2006, 62p + 195 fiches techniques.
- [118] LE FIGARO. LE FIGARO.fr santé [en ligne]. Disponible sur <<http://sante.lefigaro.fr/social/personnes-agees/ateliers-memoire/>> (consulté le 07-03-2013).
- [119] MSA MUTUALITE SOCIALE AGRICOLE. Santé famille retraite services [en ligne]. Disponible sur <<http://www.msa.fr/lfr/pac-eureka>> (consulté le 07-03-2013).
- [120] CROISILE B. la stimulation de mémoire : Quel rationnel ? Quels exercices ? La Revue de Gériatrie [en ligne]. 2006, vol 31, n°9. Disponible sur <[http://www.happyneuron.fr/rsc/hn/docs/BCroisile\\_Geriatric.pdf](http://www.happyneuron.fr/rsc/hn/docs/BCroisile_Geriatric.pdf)> (consulté le 21-02-2013).
- [121] WENISCH E., CANTEGREIL-KALLEN I., DE ROTROU J., et al. Cognitive stimulation intervention for elders with mild cognitive impairment compared with normal aged subjects : preliminary results. *Aging clinical and experimental research* [en ligne]. 2007, vol 19, n°4. Disponible sur <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17726363>> (consulté le 29-03-2013).
- [122] MINISTERE DE LA SANTE ET DES SOLIDARITES. CLIC Centre Local d'Information et de Coordination [en ligne]. Disponible sur <<http://clic-info.personnes-agees.gouv.fr/clic/construirePageLogin.do>> (consulté le 24-02-2013).
- [123] DIRECTION GENERALE DE L'URBANISME DE L'HABITAT ET DE LA CONSTRUCTION. Les logements-foyers pour les personnes âgées [en ligne]. Disponible sur <[http://www2.logement.gouv.fr/publi/droitlgt/doc\\_pdf/logts\\_foyers\\_pa.pdf](http://www2.logement.gouv.fr/publi/droitlgt/doc_pdf/logts_foyers_pa.pdf)> (consulté le 24-02-2013).
- [124] ANGERS LOIRE VALLEY. Angers [en ligne]. Disponible sur <<http://www.angers.fr/vie-pratique/social-sante/conseil-personnes-agees-clic/index.html>> (consulté le 24-02-2013).
- [125] BENOIT E., SAUCE A. Loi HPST et pharmacien d'officine, des prérequis nécessaires. *Actualités pharmaceutiques* [en ligne]. 2012, vol 51, n°519. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0515370012711874>> (consulté le 07-05-2013).
- [126] MCFEE S. Choisir une aide technique [en ligne]. Disponible sur <[http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/choisir\\_une\\_aide\\_technique,\\_p.\\_400-410.html](http://www.med.univ-rennes1.fr/sisrai/art/choisir_une_aide_technique,_p._400-410.html)> (consulté le 29-03-2013).
- [127] ANDRE S. *Le maintien à domicile des personnes âgées ou handicapées*. *Actualités Sociales Hebdomadaires*, 2008, supplément au n°2550, 109p.
- [128] CALLANQUIN J., CAMUZEUX C., LABRUDE P. *Le matériel de maintien à domicile avec cas pratiques et exercices*. 4<sup>ème</sup> édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2008, 330p.
- [129] LOCAPHARM. La santé avec nous, c'est chez vous [en ligne]. Disponible sur <<http://www.locapharm.fr/>> (consulté le 07-05-2013).
- [130] IDENTITES [en ligne]. Disponible sur <<http://www.identites-vpc.com/>> (consulté le 07-05-2013).
- [131] PILBOX. Pilbox®-shop pour bien suivre mon traitement ! [en ligne] Disponible sur <<http://www.pilbox-shop.fr/pilulier-pilbox-fabricant-de-piluliers,fr,3,1.cfm>> (consulté le 07-05-2013).
- [132] REPUBLIQUE FRANCAISE. Legifrance, le service public de la diffusion du droit [en ligne]. Disponible sur <<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006913703&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20081224>> (consulté le 07-05-2013).

- [133]** LE PHARMACIEN DE FRANCE [en ligne]. Disponible sur <<http://www.lepharmacien.fr/>> (consulté le 24-02-2013).
- [134]** KAGAN Y. Perte d'autonomie : bilan, prise en charge. EMC-Médecine [en ligne]. 2005, vol 2, n°5. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S1762419305000214>> (consulté le 24-02-2013).
- [135]** REPUBLIQUE FRANCAISE. Service-Public.fr : le site officiel de l'administration française [en ligne]. Disponible sur <<http://www.service-public.fr/>> (consulté le 23-02-2013).
- [136]** RIGAUD A.-S. Améliorer la qualité du vieillissement. L'Encéphale [en ligne]. 2008, vol 34, n°3, supplément 1. Disponible sur <<http://www.sciencedirect.com/buadistant.univ-angers.fr/science/article/pii/S0013700608736182>> (consulté le 07-05-2013).
- [137]** URSSAF. Disponible sur <[http://www.urssaf.fr/images/ref\\_form\\_particulier\\_11510-01.pdf](http://www.urssaf.fr/images/ref_form_particulier_11510-01.pdf)> (consulté le 29-03-2013).

## ANNEXES

### *Annexe 1 : Mini Mental Status Examination (MMSE) [56]*

<p><b>A. Orientation</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. En quelle année sommes-nous ?</li> <li>2. En quelle saison ?</li> <li>3. En quel mois ?</li> <li>4. Quelle est la date d'aujourd'hui ?</li> <li>5. Quel jour de la semaine sommes-nous ?</li> <li>6. Dans quelle ville nous trouvons-nous ?</li> <li>7. Dans quel département ?</li> <li>8. Dans quelle région sommes-nous ?</li> <li>9. Quel est le nom de l'hôpital ou du lieu où nous nous trouvons ?</li> <li>10. A quel étage sommes-nous ?</li> </ol> <p><b>Score A :</b></p>	<p>1 1 1 1 1 1 1 1 1 1</p> <p><b>/10</b></p>
<p><b>B. Apprentissage</b></p> <p>« Je vais vous dire 3 noms d'objets qu'il faudra répéter et retenir car je vous demanderai de les redire un peu plus tard : cigare – fleur – porte. »</p> <p>Répéter jusqu'à ce que les 3 mots soient appris (s'arrêter à 5 essais).</p> <p>Attribuer un point par mot répété</p> <p><b>Score B :</b></p>	<p><b>/3</b></p>
<p><b>C. Attention et calcul</b></p> <p>Demander de compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois. Arrêter après 5 soustractions. Noter le nombre de réponses correctes : 93-86-79-72-65. En cas d'erreur, demander : « êtes-vous sûr ? » Si le patient corrige, compter le point.</p> <p><b>Score C :</b></p>	<p><b>/5</b></p>
<p><b>D. Rappel des 3 mots appris</b></p> <p>« Quels sont les 3 mots que je vous ai demandés de retenir ? » (1 point/mot rappelé)</p> <p><b>Score D :</b></p>	<p><b>/3</b></p>
<p><b>E. Langage, commande triple et copie</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. « Comment se nomment ces objets ? » (montrer un stylo, attendre la réponse puis montrer une montre)</li> <li>2. « Répéter : il n'y a pas de mais, de si, ni de et »</li> <li>3. Faire exécuter un ordre triple : « Prenez ce papier dans la main droite, puis pliez-le en 2, puis jetez le par terre »</li> <li>4. « Lisez et faites ce qui est marqué. » (présenter une feuille avec la consigne écrite : « Fermez les yeux. »)</li> <li>5. Copie de dessin : présenter une feuille avec le dessin de deux pentagones imbriqués</li> <li>6. « Ecrivez sur cette feuille une phrase de votre choix. » (compter 1 point si elle comporte un sujet et un verbe, et si elle a un sens).</li> </ol> <p><b>Score E :</b></p>	<p>2 1 3 1 1 1</p> <p><b>/9</b></p>
<p><b>Score MMSE total : A+B+C+D+E = ___ /30</b></p>	

## ***Annexe 2 : Test de l'horloge [58]***

### **Consignes de passation**

« Vous allez dessiner un cadran d'horloge dans lequel vous allez écrire tous les chiffres indiquant les heures. Faites la bien large. Avez-vous compris ? »

Après l'inscription des heures, dire :

« Maintenant, dessinez les aiguilles de façon à indiquer 4 heures moins 20. »

Si le patient ne comprend pas les consignes, elles peuvent être répétées ou reformulées, mais aucune autre aide ne doit être apportée.

Il n'y a pas de limite de temps.

Au cours de l'épreuve, le patient ne doit pas regarder sa montre, ni celle de l'examineur.

### **Éléments pour interpréter les résultats**

Doivent être considérés comme pathologique et évocateur de démence :

- Une erreur dans la répartition des chiffres des heures (oubli de chiffres, placement anormal,...)
- Une erreur dans la disposition des aiguilles (mauvaise heure marquée, absence de différenciation petite/grande aiguille,...)
- Dessin global inexact ou impossible

### ***Annexe 3 : Le test des cinq mots [59]***

#### **CONSIGNES :**

##### **1. Montrer la liste**

Faire lire la liste au patient : « Lisez cette liste de mots à voix haute et essayez de la retenir, je vous la redemanderai tout à l'heure. »

Musée – limonade – sauterelle – passoire – camion

##### **2. Interroger le patient**

« Pouvez-vous me dire, en regardant la liste, quel est le nom de la boisson, de l'ustensile de cuisine, le véhicule, le bâtiment, l'insecte ? »

Retourner la liste

##### **3. Interroger à nouveau le patient**

« Pouvez-vous me redonner les mots que vous venez de lire ? » (rappel libre immédiat)

##### **4. Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci, demander :**

« Quel était le nom de... ? », en fournissant l'indice correspondant (rappel indicé immédiat)

##### **5. Compter le nombre de bonnes réponses = score d'apprentissage (score maximal = 5)**

Si score = 5, l'enregistrement a été effectif, passer à l'étape 6

Si score < 5, remonter la liste et indiquer du doigt les mots non rappelés, puis retourner la liste et demander au patient les mots non rappelés en réponse à leurs indices. Le but est de s'assurer que le patient a bien enregistré tous les mots.

##### **6. Poursuivre la consultation médicale et faire d'autres tests**

Le but est de détourner l'attention du patient pendant 3 à 5 minutes ; par exemple, en explorant ses capacités visuo-constructives ou son orientation temporo-spatiale.

##### **7. Interroger à nouveau le patient**

« Pouvez-vous me donner les 5 mots ? » (rappel libre différé)

Pour les mots non rappelés et seulement ceux-ci, demander : « Quel était le nom de... ? », en fournissant l'indice correspondant (rappel indicé différé)

##### **8. Compter le nombre de bonnes réponses = score de mémoire (score maximal = 5)**

##### **9. Score total = score d'apprentissage + score de mémoire (score maximal = 10)**

**Annexe 4 : Les 6 items des activités de la vie quotidienne (ADL) [56]**

<b>1. Hygiène corporelle</b>	
Indépendance	1
Aide partielle	0.5
Dépendance	0
<b>2. Habillage</b>	
Indépendance pour le choix des vêtements et l'habillage	1
Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, mais a besoin d'aide pour se chausser	0.5
Dépendant	0
<b>3. Aller aux toilettes</b>	
Indépendance pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1
Besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller aux toilettes	0.5
Ne peut aller aux toilettes seul	0
<b>4. Transfert</b>	
Indépendance	1
A besoin d'aide	0.5
Grabataire	0
<b>5. Continence</b>	
Continent	1
Incontinence urinaire ou fécale occasionnelle	0.5
Incontinence urinaire ou fécale	0
<b>6. Repas</b>	
Mange seul	1
Aide pour couper la viande ou peler les fruits	0.5
Dépendant	0
<b>Total des points</b>	
Meilleur score = 6	
Score < 3 = dépendance majeure	
Score = 0 : dépendance totale pour toutes ces activités	

## ***Annexe 5 : Echelle (simplifiée) d'activités instrumentales de la vie courante (IADL) [58]***

**Entourer la réponse qui correspond le mieux aux capacités du sujet (une seule réponse par item).**

### **1 - Capacité à utiliser le téléphone**

0 : Je me sers du téléphone de ma propre initiative, cherche et compose les numéros,...

1 : Je compose un petit nombre de numéros bien connus

1 : Je réponds au téléphone, mais n'appelle pas

1 : Je suis incapable d'utiliser le téléphone

### **2 - Capacité à utiliser les moyens de transport**

0 : Je peux voyager seul(e) et de façon indépendante (par les transports en commun, ou avec ma propre voiture)

1 : Je peux me déplacer seul(e) en taxi, pas en autobus

1 : Je peux prendre les transports en commun si je suis accompagné(e)

1 : transport limité au taxi ou à la voiture, en étant accompagné(e)

1 : Je ne me déplace pas du tout

### **3 - Responsabilité pour la prise des médicaments**

0 : Je m'occupe moi-même de la prise: dosage et horaire

1 : Je peux les prendre de moi-même, s'ils sont préparés et dosés à l'avance

1 : Je suis incapable de les prendre de moi-même

### **4 - Capacité à gérer son budget**

0 : Je suis totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures)

1 : Je me débrouille pour les dépenses au jour le jour, mais j'ai besoin d'aide pour gérer mon budget à long terme (planifier les grosses dépenses)

1 : Je suis incapable de gérer l'argent nécessaire à payer mes dépenses au jour le jour

Score aux 4 IADL = somme item téléphone+transport+médicaments+budget

SCORE TOTAL (0 à 4)

Plus le score est élevé, plus le test est perturbé.

**Annexe 6 : Résultats de l'étude BABEAU (1986) sur Vasobral®**

Différences observées entre le groupe Vasobral® et le groupe placebo sur les items de l'EACG entre le 1<sup>er</sup> et le 90<sup>ème</sup> jour de traitement :

Items	Groupe Vasobral®	Groupe Placebo
<b>Vivacité d'esprit</b>	<b>-1.2</b>	-0.9
<b>Mémoire des événements récents</b>	<b>-1.2</b>	-0.8
<b>Orientation – confusion</b>	-1.1	-0.9
<b>Anxiété</b>	-1.1	-1.1
<b>Dépression</b>	-1.2	-1.0
<b>Stabilité émotionnelle</b>	-1.0	-0.9
<b>Motivation – initiative</b>	-0.7	-0.6
<b>Coopération</b>	-0.7	-0.6
<b>Sociabilité</b>	-0.7	-0.7
<b>Soins personnels</b>	-0.3	-0.5
<b>Locomotion</b>	-0.6	-0.6
<b>Appétit</b>	-0.6	-0.6
<b>Vertiges</b>	<b>-1.0</b>	-0.6
<b>Fatigue</b>	-0.9	-0.8
<b>Céphalées</b>	<b>-0.7</b>	-0.3
<b>Sommeil</b>	-0.7	-0.6
<b>Acouphènes</b>	-0.7	-0.6
<b>Somme des 17 items</b>	<b>-14.4</b>	<b>-11.9</b>

## **Annexe 7 : Tests d'évaluation utilisés dans l'étude LE PONCIN (1988) sur Vasobral®**

### ▪ **Evaluation psychoclinique par le médecin :**

-**Questionnaire de Zung** : Il s'agit d'un questionnaire d'auto-évaluation par le patient permettant une définition des composantes dépressive et anxieuse du sujet.

-**Echelle EACG ou échelle d'appréciation clinique en gériatrie** : Elle se compose de 17 items cotés en 7 points de gravité croissante de "normal" à très "pathologique" et permet une évaluation globale des troubles de la sénescence.

N° de l'item	Critère	N° de l'item	Critère
Item 1	Vivacité d'esprit	Item 10	Soins personnels
Item 2	Mémoire des événements récents	Item 11	Locomotion
Item 3	Désorientation - confusion	Item 12	Appétit
Item 4	Anxiété	Item 13	Vertiges
Item 5	Éléments dépressifs	Item 14	Fatigue
Item 6	Stabilité émotionnelle	Item 15	Céphalées
Item 7	Motivation - initiative	Item 16	Sommeil
Item 8	Coopération	Item 17	Acouphènes
Item 9	Sociabilité		

*Tableau : Les 17 critères de l'échelle d'appréciation clinique en gériatrie*

-**Echelle de dépression de Montgomery et Asberg** : Elle se compose de 10 items et permet une évaluation de la composante dépressive du sujet.

-**Echelle de Crocq** : Elle se compose de 11 items et permet au sujet de se positionner selon l'intensité du bien-être ressenti.

-**Echelle du bien-être/mal-être** établie par le patient et le médecin : L'appréciation du sentiment de mieux-être se fait par le déplacement d'une croix vers la droite.

### ▪ **Evaluation psychométrique par le psychologue :**

-**Test du temps de réaction complexe (vidéo-réaction)** : Il mesure les capacités de réponses psychomotrices adaptées du sujet face à des stimuli visuels et auditifs variant au hasard. Sur l'écran d'ordinateur apparaissent des flashes lumineux de différentes couleurs, couleurs se retrouvant

également sur le clavier de l'ordinateur. Simultanément à l'apparition des flashes, l'ordinateur émet des sons graves ou aigus. La tâche consiste à appuyer le plus rapidement sur les touches de l'ordinateur dont la couleur correspond à celle du flash affiché sur l'écran : les touches de droite correspondent aux sons aigus et les touches de gauche aux sons graves.

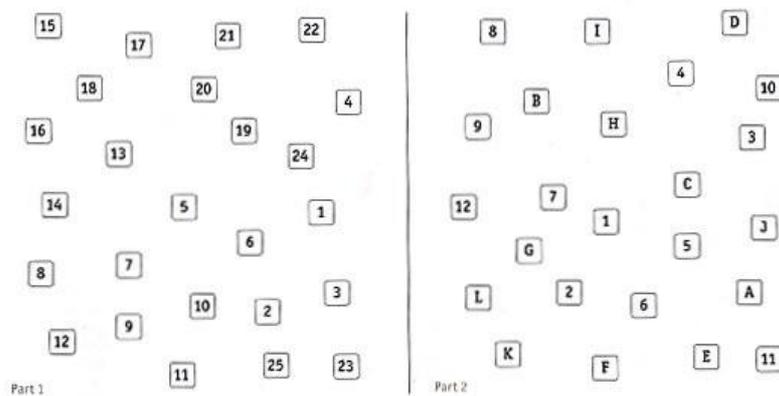
Ce test mesure donc la vigilance au cours d'un type de coordination visuelle, auditive et motrice, de même qu'un temps de réaction.

**-Test du plan de Pacaud** : Il mesure les performances relatives à la structuration visuelle et spatiale suite à la représentation d'un plan de ville : le patient doit lire un plan pendant 1mn 30 puis dans un second temps, doit évoquer pendant 1 mn 30 les éléments du plan qui lui reviennent immédiatement à l'esprit.

**-Test de rétention visuelle de Benton** : Il consiste à examiner des figures géométriques et à les reproduire de mémoire. Il mesure ainsi la mémoire immédiate, associée à la perception et à la structuration spatiale.

**-Test des chiffres de Wechsler** : Il consiste à énoncer des séries de chiffres de plus en plus longues et à les faire répéter en ordre direct puis à rebours. Il évalue donc la mémoire immédiate.

**-Trail making test** : Il mesure les capacités à discriminer et à classer le plus rapidement possible une planche de chiffres proposés dans le désordre et une planche de chiffres et de lettres dans le désordre. Dans le premier cas, le sujet relie les cercles de 1 à 25 en suivant l'ordre numérique et en allant le plus vite possible. Dans le deuxième cas, alors que la planche propose 12 cercles de 1 à 12 et 12 cercles de A à L, le sujet relie les cercles le plus rapidement possible en alternant un chiffre et une lettre en suivant l'ordre numérique et alphabétique. Ce test met donc en jeu les capacités de vitesse et d'organisation perceptive, les facultés d'attention et de concentration ainsi que la flexibilité mentale en raison du passage de la série numérique à celle alphabétique.



**-Test des objets associés (vidéo-objet)** : 8 couples d'objets familiers sont présentés au patient (pendant 10 secondes chacun) puis un objet est à nouveau présenté, le sujet doit retrouver l'élément associé. Ce test permet de mesurer les capacités de mémoire associative.

**-Appréciation de l'élan vital** : Considéré comme aptitude à investir son avenir, l'élan vital est mesuré par le sujet qui doit se positionner sur une échelle de bien-être allant de 0 à 10 correspondant à son état psychologique actuel.

**Annexe 8 : Etude LE PONCIN : tableau des résultats aux tests d'évaluation**

Critères d'évaluation	Résultats à J90
<p><b>Evaluation psychoclinique par le médecin :</b></p> <p>1/Questionnaire de Zung 2/Echelle EACG</p> <p>3/Echelle de dépression de Montgomery et Asberg 4/Echelle de Crocq</p> <p>5/Echelle du bien-être/mal-être établie par le patient et le médecin</p> <p><b>Evaluation psychométrique par le psychologue :</b></p> <p>6/Test du temps de réaction complexe</p> <p>7/test du plan de Pacaud</p> <p>8/Test de rétention visuelle de Benton 9/Test des chiffres de Wechsler 10/Trail making test</p> <p>11/Test des objets associés</p> <p>12/appréciation de l'élan vital</p>	<p>1/pas de différence significative entre les 2 groupes</p> <p>2/amélioration dans les 2 groupes sans différence significative entre les 2 groupes</p> <p>3/amélioration significative de la composante dépressive dans les 2 groupes sans différence significative entre les 2 groupes</p> <p>4/amélioration significative du bien-être dans les 2 groupes sans différence significative entre les 2 groupes</p> <p>5/pas de variation significative dans l'échelle établie par le médecin Cotation établie par le patient montre que celui-ci se sent mieux après traitement : amélioration plus rapide et plus importante dans le groupe Vasobral®</p> <p>6/ sur les stimuli visuels : augmentation significative du nombre de bonnes réponses sous Vasobral® / Le placebo se montre inactif sur stimuli visuels. Sur les stimuli auditifs : augmentation significative du nombre de bonnes réponses sous Vasobral® / réduction significative du nombre de bonnes réponses sous placebo et la différence entre les 2 groupes est significative en faveur du Vasobral® délai moyen d'obtention des réponses correctes diminué significativement avec Vasobral® mais pas de différence significative entre les 2 groupes</p> <p>7/ amélioration significative des performances sous Vasobral® se traduisant par une diminution du temps de réalisation de l'épreuve, du nombre d'erreurs et une meilleure évocation. Amélioration significative sous placebo uniquement pour l'évocation mais différence significative entre les 2 groupes en faveur du Vasobral®</p> <p>8/ pas de différence significative entre J0 et J90 et ce dans les 2 groupes</p> <p>9/ aucun résultat significatif</p> <p>10/ amélioration significative entre les 2 groupes se traduisant par une diminution des temps de parcours mais pas de différence significative entre les 2 groupes pour la 1<sup>re</sup> passation ; pour la 2<sup>ème</sup> passation différence significative entre les 2 groupes en faveur du Vasobral®</p> <p>11/ augmentation du nombre de bonnes réponses aux 2 essais dans les 2 groupes sans différence significative entre les 2 à l'évocation différée : amélioration significative du délai de réponses</p> <p>12/ amélioration significative du groupe Vasobral® mais la différence entre les 2 groupes n'atteint pas le seuil de signification</p>

**Annexe 9 : Résultats de l'étude HUGONOT (1983-1984) sur Iskédyl®**

Critères d'évaluation	Résultats obtenus à J30 et J60
<p><b>Série de troubles fonctionnels</b> (soumis à une cotation à 3 niveaux de gravité croissante) sur une liste de 9 <b>symptômes somatiques</b> :</p> <p>Troubles visuels – Acroparesthésies - Malaises ou chutes - Hypotension orthostatique – Etourdissements – Acouphènes – Céphalées – Crampes – Tremblements</p> <p>et de 9 <b>symptômes psychologiques</b> :</p> <p>Emotivité – Inhibition – Anxiété – Dépression – Tension – Irritabilité – Crises de nerfs ou pleurs – Troubles de l'humeur – Mal-aise</p>	<p>Pour tous les <b>symptômes somatiques</b> évalués : amélioration obtenue plus importante sous Iskédyl® que sous placebo mais la différence atteint une signification statistique seulement pour les acouphènes.</p> <p><b>Symptômes psychologiques</b> :</p> <p><b>J30</b> : différence Iskédyl®-placebo significative en faveur d'Iskédyl® sur l'irritabilité, le mal-aise et l'anxiété</p> <p><b>J60</b> : amélioration de tous ces symptômes confirmée et apparition de différences significatives supplémentaires pour l'émotivité et la tension. Amélioration mais non significative pour la dépression, les troubles de l'humeur et les crises de nerfs.</p>
<p><b>Activités intellectuelles</b> mesurées à l'aide de l'échelle de dynamisme intellectuel de L. Israël</p> <p>9 items (avec cotation en 5 niveaux de gravité décroissante) :</p> <p>Vigilance – Attention – Dynamisme général – Fluidité verbale – Pouvoir d'expression – Fatigabilité – Orientation spatiale – Mémoire générale – Pouvoir d'évocation</p>	<p><b>J30</b> : amélioration obtenue plus importante sous Iskédyl® que sous placebo pour tous les items</p> <p>Différence significative en faveur d'Iskédyl® pour le pouvoir d'évocation, l'attention et la mémoire générale</p> <p><b>J60</b> : amélioration confirmée pour ces 3 items sauf pour la mémoire générale (non significatif à J60). Apparition de différences significatives pour le dynamisme général, la fluidité verbale, l'attention, la vigilance et le pouvoir d'expression</p>
<p><b>Attention et vigilance</b> étudiés par des épreuves de barrage analysant 3 facteurs : la rapidité de passation, le nombre d'erreurs et le nombre d'omissions.</p> <p>Le patient doit barrer parmi une série de 230 signes composés de 4 symboles différents, le maximum de signes identiques à celui présenté comme modèle.</p>	<p>Seule la rapidité de passation est augmentée significativement sous Iskédyl® à J30 et J60.</p>
<p><b>Effet du traitement sur la vie quotidienne</b> appréciée à l'aide d'un questionnaire explorant :</p> <p><u>Activités</u> : sait mieux organiser son temps, augmentation du temps consacré aux activités, plus grande diversité, maintien des activités antérieures</p> <p><u>Initiative</u> : participe plus aux conversations, prend des initiatives, forge de nouveaux projets</p> <p><u>Affectivité</u> : extériorise plus ses sentiments, est plus disponible, est plus coopérant dans un groupe</p> <p><u>Asthénie</u> : est moins abattu, manifeste plus d'entrain, est mieux dans sa peau</p> <p><u>Hypochondrie</u> : formule moins de plaintes, est moins centré sur ses troubles</p>	<p>Différence significative en faveur d'Iskédyl® obtenue pour tous les paramètres étudiés sauf le « maintien des activités antérieures »</p> <p>Et +++ pour : plus grande diversité d'activités et augmentation du temps consacré aux activités, manifeste plus d'entrain et est plus coopérant</p>

**Annexe 10 : Résultats de l'étude ALBAREDE (1985) sur Iskédyl®**

Critères d'évaluation	Résultats
<p><b>Echelle d'aptitudes intellectuelles de L. Israël</b> à 9 items :</p> <p>Vigilance – Attention – Dynamisme général – Fluidité verbale – Pouvoir d'expression – Fatigabilité – Orientation spatiale – Mémoire générale – Pouvoir d'évocation</p>	<p>Les 9 items sont tous améliorés par Iskédyl®.</p> <p>Le score total des 9 items est amélioré par Iskédyl® à J90 de manière significative avec en particulier une amélioration de la mémoire (+41%), de l'attention (+31%) et du dynamisme général (+29%).</p>
<p><b>Questionnaire d'auto-évaluation</b> mesurant le vécu de la symptomatologie par le patient</p>	<p>13 des 15 items ont été significativement améliorés de façon plus importante par Iskédyl® que par le placebo.</p> <p>Ces items correspondent à des symptômes de dépression, d'émotivité, d'anxiété, d'irritabilité et de gêne.</p>
<p><b>Répercussions pratiques de la symptomatologie</b> (Questions portant sur la présentation générale ; le comportement ; les intérêts, initiatives et projets et les activités)</p>	<p>14 items de ce questionnaire ont été significativement améliorés par Iskédyl® par rapport au placebo.</p>
<p><b>Symptômes somatiques :</b> Troubles visuels – Acroparesthésies - Malaises ou chutes - Hypotension orthostatique – Etourdissements – Acouphènes – Céphalées – Crampes – Tremblements</p> <p><b>et psychologiques :</b> Emotivité – Inhibition – Anxiété – Dépression – Tension – Irritabilité – Crises de nerfs ou pleurs – Troubles de l'humeur – Mal-aise</p>	<p>Les signes fonctionnels ont toujours été améliorés de façon plus importante par Iskédyl®.</p> <p>La différence a été significative dès J30 pour les céphalées, les acouphènes, les malaises ou chutes, l'inhibition, la dépression, le mal aise et l'irritabilité.</p>

**Annexe 11 : Résultats de l'étude DUMOULIN (1992) sur le moxisylyte**

- Evolution du score global de l'EACG :

	Groupe Moxisylyte	Groupe placebo
Score de l'EACG à J0	49,9	48,7
Evolution du score J0 à J30	-6,6%	-5,4%
Evolution du score J0 à J60	-8,7%	-5,2%
Evolution du score J0 à J120	-11,7%	-7,8%

- Evolution en pourcentage du score de l'EACG pour chaque item :

Items	Groupe Moxisylyte			Groupe Placebo		
	A 1 mois	A 2 mois	A 4 mois	A 1 mois	A 2 mois	A 4 mois
Vivacité d'esprit	-9.8	-13.0	-16.5	-12.7	-13.6	-13.5
Mémoire des évènements récents	-4.4	-3.6	-8.0	+0.3	+1.5	-0.9
Désorientation – confusion	-1.8	-1.8	-6.4	-2.2	+0.6	-2.9
Anxiété	-7.9	-12.3	-16.1	-8.0	-8.2	-7.1
Eléments dépressifs	-7.6	-14.0	-16.4	-9.6	-10.2	-16.7
Stabilité émotionnelle	-9.4	-10.2	-15.8	-2.2	-7.5	-13.1
Motivation – initiative	-3.8	-9.1	-8.9	-4.0	-7.9	-11.3
Coopération	-15.5	-17.5	-16.4	-12.1	-11.6	-14.9
Insociabilité	-12.5	-16.5	-22.5	-3.0	-2.3	-7.8
Soins personnels	-6.8	-6.9	-1.4	-6.1	-2.7	+1.3
Troubles moteurs	-2.8	+0.7	-3.5	+7.1	-4.2	-9.6
Appétit	-1.9	-3.9	-5.5	-2.8	-2.8	+6.3
Vertiges	-1.4	-5.8	-9.8	-4.2	-2.9	-2.9
Fatigue	-8.0	-8.9	-15.6	-5.1	-7.6	-15.1
Céphalées	-6.5	-8.2	-13.4	+0.7	+2.9	-2.2
Troubles du sommeil	+1.8	-1.8	-5.1	-5.7	-0.5	-4.8
Acouphènes	-4.9	-10.4	-10.0	-1.6	-2.5	-4.9

**Annexe 12 : Résultats de l'étude BILLE (1986) sur Trivastal®**

- Résultats de l'évaluation globale selon l'avis de l'expérimentateur :

<b>Efficacité jugée :</b>	<b>A 1 mois</b>	<b>A 2 mois</b>	<b>A 4 mois</b>
<b>Très bonne / bonne</b>	37%	59%	62%
<b>Discutable</b>	39%	27%	22%
<b>Médiocre</b>	25%	14%	17%

- Résultats de l'échelle psycho-comportementale en pourcentage d'amélioration :

<b>Items</b>	<b>1 mois</b>	<b>2 mois</b>	<b>4 mois</b>	<b>items</b>	<b>1 mois</b>	<b>2 mois</b>	<b>4 mois</b>
Vivacité d'esprit	11	21	29	Orientation – confusion	12	17	34
Mémoire des événements récents	9	19	25	Coopération	16	24	42
Motivation-initiative	13	26	37	Vertiges	22	42	60
Eléments dépressifs	19	33	39	Acouphènes	27	40	56
Anxiété	22	35	43	Hypoacousie	17	26	32
Stabilité émotionnelle	16	29	38	Baisse d'acuité visuelle	14	32	36
sociabilité	15	26	35	Mouches volantes	24	33	48
Troubles moteurs	9	22	42	Phosphènes	29	34	50
sommeil	22	32	44	<b>Total des 17 items</b>	<b>16</b>	<b>29</b>	<b>38</b>

**Annexe 13 : Liste française des médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes de 75 ans et plus. [108]**

Critères		Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1	Indométacine par voie générale	Chrono-Indocid <sup>®</sup> , Indocid <sup>®</sup> , Dolcidium <sup>®</sup> Gé	Effets indésirables neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées ; prescription de 2 <sup>e</sup> intention	Autres AINS sauf phénylbutazone
2	Phénylbutazone	Butazolidine <sup>®</sup>	Effets indésirables hématologiques sévères, à éviter	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3	Association d'au moins deux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)		Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'effet indésirable	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4	Antidépresseurs imipraminiques : clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Anafranil <sup>®</sup> , Défanyl <sup>®</sup> , Laroxyl <sup>®</sup> , Elavil <sup>®</sup> , Ludiomil <sup>®</sup> , Prothiaden <sup>®</sup> , Quitaxon <sup>®</sup> , Surmontil <sup>®</sup> , Tofranil <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2 <sup>e</sup> intention	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS), inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN)
5	Neuroleptiques phénothiazines : chlorpromazine, fluphénazine, propériciazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Largactil <sup>®</sup> , Moditen <sup>®</sup> , Modécate <sup>®</sup> , Neuleptil <sup>®</sup> , Nozinan <sup>®</sup> , Piportil <sup>®</sup> , Tercian <sup>®</sup> , Trilifan Retard <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques. Prescription de 2 <sup>e</sup> intention	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre (clozapine, rispéridone, olanzapine, amisulpride, quétiapine), méprobamate
6	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques : doxylamine, acéprométazine en association, alimémazine	Donormyl <sup>®</sup> , Noctran <sup>®</sup> , Mépronizine <sup>®</sup> , Théralène <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7	Antihistaminiques H1 : prométhazine, méquitazine, alimémazine, carbinoxamine,	Phénergan <sup>®</sup> , Primalan <sup>®</sup> , Quitadrill <sup>®</sup> , Théralène <sup>®</sup> , Sirop Teyssèdre <sup>®</sup> , Allergefon <sup>®</sup> , Atarax <sup>®</sup> ,	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine, desloratadine, loratadine

Critères		Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
	hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine, dexchlorphéniramine-bétaméthasone, cyproheptadine, buclizine	Dimégan <sup>®</sup> , Polaramine <sup>®</sup> , Célestamine <sup>®</sup> , Périactine <sup>®</sup> , Aphilan <sup>®</sup>		
8	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques : oxybutinine, toltérodine, solifénacine	Ditropan <sup>®</sup> , Driptane <sup>®</sup> , Détrusitol <sup>®</sup> , Vésicare <sup>®</sup>	Effets anticholinergiques, à éviter dans la mesure du possible	Trospium ou autres médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques		Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, hypnotiques</i>				
10	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie ( $\geq 20$ heures) : bromazépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, clorazépate, clorazépate-acépromazine, aceprométazine, estazolam	Lexomil <sup>®</sup> , Valium <sup>®</sup> , Novazam <sup>®</sup> Gé, Librax <sup>®</sup> , Lysanxia <sup>®</sup> , Urbanyl <sup>®</sup> , Nordaz <sup>®</sup> , Victan <sup>®</sup> , Mogadon <sup>®</sup> , Rohypnol <sup>®</sup> , Tranxene <sup>®</sup> , Noctran <sup>®</sup> , Nuctalon <sup>®</sup>	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Antihypertenseurs</i>				
11	Antihypertenseurs à action centrale : méthildopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine	Aldomet <sup>®</sup> , Catapressan <sup>®</sup> , Physiotens <sup>®</sup> , Hyperium <sup>®</sup> , Estulic <sup>®</sup>	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
12	Inhibiteurs calciques à libération immédiate : nifédipine, nicardipine	Adalate <sup>®</sup> , Loxen <sup>®</sup> 20 mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres antihypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	Tensionorme <sup>®</sup>	Sommolence, syndrome dépressif, trouble digestif	Tous autres anti-hypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et antihypertenseurs à action centrale
<i>Antiarythmiques</i>				
14	Digoxine > 0,125 mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique > 1,2 ng/ml		Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique supérieure à 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la	Digoxine $\leq$ 0,125 mg/j ou digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml

Critères		Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
			dose moyenne de 0,125 mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'effet indésirable	
15	Disopyramide	Isorythm®, Rythmodan®	Insuffisance cardiaque et effet anticholinergique	Amiodarone, autres anti-arythmiques
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
16	Ticlopidine	Ticlid®	Effets indésirables hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel, aspirine
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
17	Cimétidine	Tagamet®, Stomédine®	Confusion, plus d'interactions médicamenteuses qu'avec les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons, éventuellement autres anti-H2 (ranitidine, famotidine, nizatidine) ayant moins d'interactions médicamenteuses.
18	Laxatifs stimulants : bisacodyl, docusate, huile de ricin, picosulfate, laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, bourdaine, séné, aloès du Cap...	Contalax®, Dulcolax®, Prépacol®, Jamlène®, Fructines®	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques
<i>Hypoglycémiantes</i>				
19	Sulfamides hypoglycémiantes à longue durée d'action : carbutamide, glipizide	Glucidoral®, Ozidia LP®	Hypoglycémies prolongées	Sulfamides hypoglycémiantes à durée d'action courte ou intermédiaire, metformine, inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i>				
20	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique : méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Lumirelax®, Baclofène®, Lioréal®, Myolastan®, Panos®, Mégavix®	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside, méphénésine
<i>En fonction de la situation clinique</i>				
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4-9, 15, 29, 30, 34)		Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des		Augmentation du risque de glaucome aigu	

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
	propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34)			
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil, prazosine	Eupressyl®, Médiatensyl®, Minipress®, Alpress®	Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihexyphénidyle, tropatépine, bipéridène), neuroleptiques sauf olanzapine et risperidone, benzodiazépines et apparentés		Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4–9, 15, 29, 30, 34), antihypertenseurs centraux (critère 11)		Risque d'occlusion intestinale, d'hypotension orthostatique, avec certains d'entre eux	

#### Critère avec une efficacité discutable

26	<b>Vasodilatateurs cérébraux :</b> dihydroergotoxine, dihydroergocryptine, dihydroergocristine, ginkgo biloba, nicergoline, naftidrofuryl, pentoxifylline, piribedil, moxisylyte, vinburnine, raubasine–dihydroergocristine, troxerutine–vincamine, vincamine–rutoside, vincamine, piracétam	Hydergine®, Capergyl®, Vasobral®, Iskédyl®, Ginkogink®, Tanakan®, Tramisal®, Sermion®, Praxilène®, Naftilux®, Gévatran®, Diactane®, Torental®, Hatial®, Pentoflux® Ge, Trivastal®, Carlytène®, Cervoxan®, Iskédyl®, Rhéobral®, Rutovincine®, Vincarutine®, Vinca®Axonyl®, Gabacet®, Nootropyl®	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart, risque d'hypotension orthostatique et de chute chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse
----	---	--	---	---------------------------

#### Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable

##### Anxiolytiques, hypnotiques

27	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune : lorazépam > 3 mg/j, oxazépam > 60 mg/j, alprazolam > 2 mg/j, triazolam > 0,25 mg/j, témazépam > 15 mg/j, clotiazépam > 5 mg/j, loprazolam > 0,5 mg/j, lormétazepam > 0,5 mg/j, zolpidem > 5 mg/j,	Témesta® > 3 mg/j, Equitam® > 3 mg/j, Séresta® > 60 mg/j, Xanax® > 2 mg/j, Halcion® > 0,25 mg/j, Normison® > 15 mg/j, Vératran® > 5 mg/j, Havlane® > 0,5 mg/j, Noctamide® > 0,5 mg/j, Stilnox® > 5 mg/j, Ivadal® > 5 mg/j, Imovane® > 3,75 mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
----	---	---	--	--

Critères		Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
zopiclone > 3,75 mg/j				
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>				
28	Méprobamate	Kaologeais®	Somnolence, confusion	
29	Antispasmodiques gastro-intestinaux aux propriétés anticholinergiques : tiémonium, scopolamine, clidinium bromure–chlordiazépoxyde, dihexyvérine, belladone en association, diphénoxylate–atropine	Viscéralgine®, Scopoderm®, Scoburen®, Librax®, Spasmodex®, Gélumaline®, Suppomaline®, Diarsed®	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol, mébévérine
<i>Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques</i>				
30	Antinauséux, antirhinite, antitussif, antivertigineux ayant des propriétés anticholinergiques : buclizine, diméthylhydrate, diphénhydramine, métopimazine, alizapride, méclozine, piméthixène, prométhazine, oxométhane, phéniramine, diphénhydramine en association, triprolidine en association, chlorphénamine...	Aphilan®, Dramamine®, Mercalm®, Nausicalm®, Nautamine®, Vogalène®, Vogalib®, Plitican®, Agyrax®, Calmixene®, Rhinathiol®, Prométhazine®, Fluisédal®, Transmer®, Tussisédal®, Toplexil®, Fervex®, Actifed® jour et nuit, Actifed® rhume, Humex® rhume, Rhinofébral®...	Pas d'efficacité clairement démontrée, syndromes anticholinergiques, confusions et sédation	Pour les rhinites : abstention, sérum physiologique, Pour les nausées : dompéridone, Pour les vertiges : bétahistine, acétyl-leucine, Pour les toux : antitussifs non opiacés, non antihistaminiques (clobutinol, oléxadine)
<i>Antiagrégant plaquettaire</i>				
31	Dipyridamole	Asasantine®, Cléridium®, Persantine®, Coronarine®, Protangix®	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine
<i>Antimicrobien</i>				
32	Nitrofurantoïne	Furadantine®, Furadoïne®, Microdoïne®	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée ; peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathie, de neuropathie périphérique, de réaction allergique. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme
<i>Associations médicamenteuses</i>				
33	Association de deux ou plus de deux psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : 2 ou plus de 2 benzodiazépines ou apparentés ; 2 ou plus de 2 neuroleptiques ; 2 ou plus de deux antidépresseurs		Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association

	Critères	Principales spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques		Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

## ***Annexe 14 : Exemple 1 de déroulement d'une séance de stimulation cognitive***

*Cette séance permet de stimuler à la fois la mémoire sémantique par l'exercice de mise en jambe, la mémoire épisodique et la fluidité verbale par le jeu du tour d'alphabet et l'exercice de la vie quotidienne et de solliciter le sens du toucher par l'exercice des sens en éveil.*

### **a) Mise en jambe**

**Objectif** : Faire travailler la mémoire sémantique et acquérir des capacités pour la restitution de l'information.

**Consigne** : « Essayez de nommer les six départements d'Outre Mer et les trois territoires d'Outre Mer. »

-Départements d'Outre Mer (DOM)

- |         |         |
|---------|---------|
| 1-..... | 4-..... |
| 2-..... | 5-..... |
| 3-..... | 6-..... |

-Territoires d'Outre Mer (TOM)

- |         |
|---------|
| 1-..... |
| 2-..... |
| 3-..... |

NB : les réponses à cet exercice figurent dans l'annexe 16.

### **b) Un tour d'alphabet**

**Objectif** : Cet exercice fait appel à la mémoire épisodique et permet au participant de développer sa fluidité verbale et son attention.

**Consigne** : Le groupe se positionne en cercle.

L'animateur ou l'un des participants lance un thème au choix (prénoms, animaux, métiers,...).

Un premier participant donne un mot de ce thème commençant par la lettre A.

Dans le sens des aiguilles d'une montre, le second participant poursuit la suite du thème en donnant un mot commençant par la lettre B et ainsi de suite en respectant l'ordre alphabétique.

L'idée est de ne pas laisser de silence s'installer, les mots doivent s'enchaîner le plus rapidement possible.

Exemple sur le thème animal : 1<sup>er</sup> joueur : Araignée → 2<sup>ème</sup> joueur : Buffle → 3<sup>ème</sup> joueur : Cheval...

**c) Les sens en éveil : le toucher**

**Objectif** : Solliciter un des cinq sens et réveiller sa mémoire épisodique.

**Consigne** : « Dans chacune des boîtes se trouvent une texture, une matière particulière, liées à un objet ou non. Vous devez tenter d'identifier ce qui se cache dans ces boîtes uniquement à l'aide de la main. Vous noterez ce à quoi le contenu de ces boîtes vous fait penser. Vous pouvez y aller sans crainte, il n'y a pas de bête féroce !! »

Ce jeu montre que les cinq sens se combinent dans notre perception de ce qui nous entoure et qu'il est plus difficile de reconnaître un objet avec un seul sens (sans la vision ni le goût,...).

Exemples d'objets à placer dans les boîtes : coquillettes, grains de café, pelote de laine,...

**d) La vie quotidienne**

**Objectif** : Apprendre à restituer les faits et gestes de la vie de tous les jours, travailler les capacités attentionnelles et émotionnelles.

**Consigne** : Se remémorer le repas de la veille et le noter.

Cet exercice est un excellent entraînement pour favoriser la restitution de l'information.

## ***Annexe 15 : Exemple 2 de déroulement d'une séance de stimulation cognitive***

*Cette séance permet de solliciter à la fois la mémoire épisodique avec l'exercice des anagrammes, la mémoire sémantique avec l'exercice des proverbes, la mémoire de travail par le jeu du hasard et calcul mental et la mémoire visuo-spatiale par le jeu des figures doubles.*

### **a) Anagrammes**

**Objectif** : Faire travailler la mémoire épisodique.

**Consigne** : L'animateur explique d'abord le principe des anagrammes : il s'agit de déplacer les lettres d'un mot pour en former un nouveau. Toutes les lettres doivent être utilisées et aucune ne doit être rajoutée (exemple : IMAGE est l'anagramme du mot MAGIE).

« Trouvez la réponse à l'énigme qui vous est posée. Cette réponse est incluse dans la question sous forme d'une anagramme. Il vous faudra donc rechercher les anagrammes possibles pour chaque mot, indépendamment des autres. » (exemple : Etirez-vous ! Mais combien de fois ? → Le résultat sera l'anagramme de ETIREZ puisqu'il donne TREIZE).

#### **Exercice :**

-Quel arbre trouve-t-on à Rome ?

-Elle permet de suivre le trajet mieux qu'à la trace.

-Qui le tzigane aime-t-il ?

-Elle est vermeille.

-C'est une entrave à la sobriété.

-Il est on ne peut plus proche de l'entrée.

-C'est une langue d'eau intérieure.

-Elle s'étiole au fil des millénaires galactiques.

-Quelle est la sœur jumelle d'Hérodote ?

NB : Les réponses à cet exercice figurent dans l'annexe 16.

**b) Les proverbes**

**Objectif** : Faire travailler la mémoire sémantique. Cet exercice fait aussi appel à la mémoire d'association.

**Consigne** : « Essayez de retrouver la fin des proverbes. » :

-Rien ne sert de courir, .....

-Chat échaudé.....

-Bien faire.....

-A quelque chose.....

-Il faut tourner.....

-Dans le doute,.....

-Toute vérité.....

-Pierre qui roule.....

-Faites de grives,.....

NB : Les réponses à cet exercice figurent dans l'annexe 16.

**c) Hasard et calcul mental**

**Objectif** : Faire travailler la mémoire de travail.

**Support** : jeu de trente-trois cartes numérotées de 2 à 12 (trois de chaque) et une paire de dés.

**Consigne** : Quatre ou cinq cartes sont distribuées aux participants. Le but du jeu est de se débarrasser de toutes ses cartes en lançant les dés. Pour cela, il faut que :

- la somme des deux dés soit égale au chiffre inscrit sur la carte à jouer
- ou que le nombre inscrit sur le dé soit le même que sur la carte à jouer.

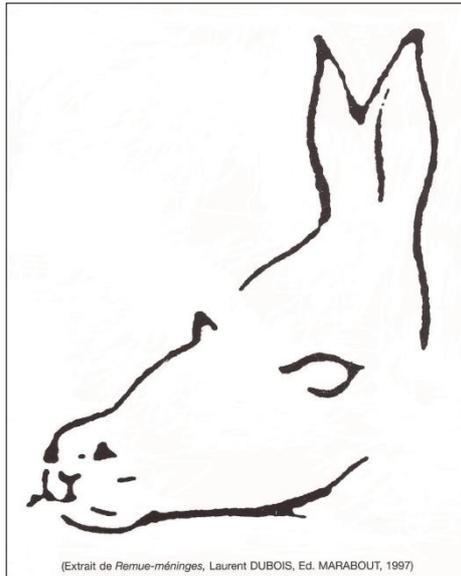
**Exemple** : Voici mes quatre cartes : **11 6 3 5**

- si je tire avec mes deux dés un 5 et un 3 : je peux retirer mes deux cartes 5 et 3
- si je tire un 6 et un 5 : je peux retirer mon 11 ( $6+5=11$ )
- si je tire deux 2 : je passe mon tour....

**d) Les figures doubles**

**Objectif** : Développer l'effort de concentration et d'acuité visuelle, faire travailler la mémoire visuo-spatiale.

**Consigne** : « quelles sont les deux figures qu'il est possible de voir dans cette image ? » :



NB : Les réponses à cet exercice figurent dans l'annexe 16.

*Ces exemples donnent un aperçu de la nature des différents exercices proposés lors des séances de stimulation cognitive. Il en existe bien évidemment beaucoup d'autres.*

## **Annexe 16 : Réponses aux exercices de stimulation de la mémoire**

### **Réponses à l'exercice de mise en jambe :**

-Départements d'Outre Mer (DOM) : Guadeloupe, Martinique, Guyane, Réunion, Saint Pierre et Miquelon, Mayotte.

-Territoires d'Outre Mer (TOM) : Nouvelle Calédonie, Polynésie Française, Wallis et Futuna.

### **Réponses à l'exercice des anagrammes :**

-Quel arbre trouve-t-on à <b>Rome</b> ?	<b>ORME</b>
-Elle permet de suivre le trajet mieux qu'à la <b>trace</b> .	<b>CARTE</b>
-Qui le <b>tsigane</b> aime-t-il ?	<b>GITANES</b>
-Elle est <b>vermeille</b> .	<b>MERVEILLE</b>
-C'est une <b>entrave</b> à la sobriété.	<b>TAVERNE</b>
-Il est on ne peut plus <b>proche</b> de l'entrée.	<b>PORCHE</b>
-C'est une <b>lagune</b> d'eau intérieure.	<b>LAGUNE</b>
-Elle s' <b>étiole</b> au fil des millénaires galactiques.	<b>ETOILE</b>
-Quelle est la sœur jumelle d' <b>Hérodote</b> ?	<b>DOROTHEE</b>

### **Réponses à l'exercice des proverbes :**

-Rien ne sert de courir, **il faut partir à point**.

-Chat échaudé **crain**t l'eau froide. (On redoute même l'apparence de ce qui nous a déjà nuit.)

-Bien faire **et laisser dire**. (Il faut faire son devoir sans se préoccuper des critiques.)

-A quelque chose **malheur est bon**. (Les événements pénibles peuvent avoir un aspect positif, notamment en donnant de l'expérience).

-Il faut tourner **sept fois la langue dans sa bouche avant de parler**.

-Dans le doute, **abstiens-toi**.

-Toute vérité **n'est pas bonne à dire**.

-Pierre qui roule **n'amasse pas mousse**.

-Fautes de grives, **on mange des merles**. (A défaut de mieux, il faut se contenter de ce que l'on a.)

### **Réponses à l'exercice des figures doubles :**

Les deux figures qu'il est possible de voir dans cette image sont une **otarie** et une **tête d'âne**.

### Portage de repas à domicile

NOM	ADRESSE	TELEPHONE
LES MENUS SERVICES	161 boulevard de Strasbourg 49000 Angers	02 41 54 15 58 06 81 69 08 27
C.C.A.S. PORTAGE DE REPAS	25 Boulevard Beaussier 49000 Angers	02 41 44 37 87
PREST'ALLIANCE	3 rue de la Barre - 49000 Angers	02 41 48 98 11 06 70 67 0 7 71

### Restauration dans les EHPAA\*1 et les EHPAD \*2

Liste non exhaustive

NOM	ADRESSE	TELEPHONE	QUARTIER
Espace du Bien Vieillir Robert-ROBIN *1	16 bis avenue Jean XXIII	02 41 68 55 77	Roseraie
Résidence BELLE BEILLE *1	53 rue Henri Hamelin	02 41 48 33 61	Belle Beille
Résidence BELLEFONTAINE *1	2 rue de la Rame	02 41 87 55 11	Centre ville
Résidence Gaston BIRGE *2	66 Bd Gaston Birgé	02 41 21 13 00	Deux Croix/ Banchais
Résidence Grégoire BORDILLON *1	45 place Grégoire Bordillon	02 41 86 00 70	Centre ville
Résidence César GEOFFRAY *2	15 rue César Geoffray	02 41 24 15 30	La Fayette/Eblé
Résidence JEANSON *2	4 rue Biardeau	02 41 66 93 66	Madeleine/ Saint Léonard
Résidence LES JUSTICES *1	4 rue Manet	02 41 44 00 40	Justices
Résidence MONPLAISIR *1	14 Bd Robert Schumann	02 41 43 63 43	Monplaisir
Résidence SAINT MICHEL *1	87 rue Lardin de Musset	02 41 43 33 33	Ney/Chalouère

\*1 EHPAA : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Autonomes (Foyers logements)

\*2 EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes

**Annexe 18 : Grille nationale AGGIR [137]**

**GRILLE NATIONALE AGGIR**



**IDENTIFICATION DE LA PERSONNE EXAMINÉE**

Nom : \_\_\_\_\_ Prénom : \_\_\_\_\_

Numéro d'immatriculation :

Adresse : \_\_\_\_\_

Code Postal :      Commune : \_\_\_\_\_

**SITUATION AU REGARD DES ACTES ESSENTIELS ET ORDINAIRES DE LA VIE**

<b>VARIABLES DISCRIMINANTES - AUTONOMIE PHYSIQUE ET PSYCHIQUE</b>		
COHÉRENCE : converser et / ou se comporter de façon sensée		
ORIENTATION : se repérer dans le temps, les moments de la journée et dans les lieux		
TOILETTE : concerne l'hygiène corporelle	Haut	
	Bas	
HABILLEMENT : s'habiller, se déshabiller, se présenter	Haut	
	Moyen	
	Bas	
ALIMENTATION : manger les aliments préparés	Se servir	
	Manger	
ÉLIMINATION : assumer l'hygiène de l'élimination urinaire et fécale	Urinaire	
	Fécale	
TRANSFERT : se lever, se coucher, s'asseoir		
DÉPLACEMENT À L'INTÉRIEUR : avec ou sans canne, déambulateur, fauteuil roulant...		
DÉPLACEMENT À L'EXTÉRIEUR : à partir de la porte d'entrée sans moyen de transport		
COMMUNICATION À DISTANCE : utiliser les moyens de communication, téléphone, sonnette, alarme ...		
<b>VARIABLES ILLUSTRATIVES - AUTONOMIE DOMESTIQUE ET SOCIALE</b>		
GESTION : gérer ses propres affaires, son budget, ses biens		
CUISINE : préparer ses repas et les conditionner pour être servis		
MÉNAGE : effectuer l'ensemble des travaux ménagers		
TRANSPORT : prendre et / ou commander un moyen de transport		
ACHATS : acquisition directe ou par correspondance		
SUIVI DU TRAITEMENT : se conformer à l'ordonnance du médecin		
ACTIVITÉS DE TEMPS LIBRE : activités sportives, culturelles, sociales, de loisirs ou de passe-temps		

- A : fait seul, totalement, habituellement, correctement
- B : fait partiellement, non habituellement, non correctement
- C : ne fait pas.

A ....., le .....

Signature et cachet du praticien

**ATTENTION**

**Ce document doit être joint, sous pli confidentiel à l'attention du médecin conseil de la caisse primaire d'assurance maladie, à l'attestation d'incapacité à accomplir les actes ordinaires de la vie**

**Annexe 19 : Les niveaux de dépendance de la grille AGGIR [135]**

<b>Groupes iso-ressources (Gir)</b>	<b>Degrés de dépendance</b>
Gir 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions mentales sont gravement altérées et qui nécessite une présence indispensable et continue d'intervenants</li> <li>• ou personne en fin de vie</li> </ul>
Gir 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• personne confinée au lit ou au fauteuil, dont les fonctions intellectuelles ne sont pas totalement altérées et dont l'état exige une prise en charge pour la plupart des activités de la vie courante</li> <li>• ou personne âgée dont les fonctions mentales sont altérées, mais qui est capable de se déplacer</li> </ul>
Gir 3	personne ayant conservé son autonomie mentale, partiellement son autonomie locomotrice, mais qui a besoin quotidiennement et plusieurs fois par jour d'une aide pour les soins corporels
Gir 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• personne n'assumant pas seules ses transferts mais qui, une fois levée, peut se déplacer à l'intérieur de son logement. Elle doit aussi parfois être aidée pour la toilette et l'habillement</li> <li>• ou personne n'ayant pas de problèmes locomoteurs mais qui doit être aidée pour les soins corporels et les repas</li> </ul>
Gir 5	personne ayant seulement besoin d'une aide ponctuelle pour la toilette, la préparation des repas et le ménage
Gir 6	personne encore autonome pour les actes essentiels de la vie courante