

UNIVERSITE PAUL SABATIER - TOULOUSE III

DOCTORAT DE BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

Présenté et soutenu publiquement

par **Fatemeh NOURHASHEMI**

le 26 septembre 2002



LA MALADIE D'ALZHEIMER ET SES COMPLICATIONS

Etude de l'histoire naturelle de la maladie et

proposition d'un plan de soin et d'aide



Jury

Professeur Bruno Vellas	Président du jury
Professeur Jacques Beylot	Rapporteur
Professeur Jacques Touchon	Rapporteur
Professeur Jacques Treton	Rapporteur
Docteur Hélène Grandjean	Directrice de recherche
Professeur Jean-Louis Albarède	Membre du jury
Professeur Françoise Forette	Membre du jury

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE : HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE D'ALZHEIMER	3
I- Rappel théorique	4
I. 1 - Historique	4
I. 2 - Aspects épidémiologiques et facteurs de risque	5
I. 3 - Présentation clinique	6
I. 3. 1 - La maladie d'Alzheimer	6
I. 3. 1 - Le stade pré-clinique de la démence	13
I. 4- Evolution de la maladie d'Alzheimer	17
I. 4. 1 - Les troubles cognitifs	17
I. 4. 2 - Les troubles non-cognitifs	19
I. 4. 2. 1- Les symptômes psycho-comportementaux	19
I. 4. 2. 1. 1 - L'apathie	20
I. 4. 2. 1. 2 - Les symptômes dépressifs	21
I. 4. 2. 1. 3 - L'anxiété	22
I. 4. 2. 1. 4 - Les symptômes psychotiques	23
I. 4. 2. 1. 5 - L'agressivité	26
I. 4. 2. 1. 6- Les troubles du sommeil	27
I. 4. 2. 1. 7- Les comportements moteurs aberrants	27
I. 4. 2. 2 - Les troubles de l'équilibre et de la marche	28
I. 4. 2. 3 - La perte de poids	29
I. 4. 2. 4 - Autres complications	31
I. 5- Conclusions	32
II- Travaux personnels	34
II. 1 - Objectifs du travail	34
II. 2 – Signes associés à l'altération mnésique sans démence	35
II. 2. 1 - Altération mnésique sans démence et dépendance [étude 1]	35
II. 2. 1. 1- La cohorte EPIDOS	36
II. 2. 1. 1. 1- Recrutement	36
II. 2. 1. 1. 2- Recueil des données	36
II. 2. 1. 2- Résultats	37
II. 2. 2 - Altération mnésique sans démence et composition corporelle [étude 2]	45
II. 2. 2. 1- Résultats	46
II. 2. 3- Index de masse corporelle et incidence de la démence [étude 3]	65
II. 2. 3. 1- La cohorte PAQUID	65

II. 2. 3. 1. 1- Recrutement	65
II. 2. 3. 1. 2- Recueil des données	66
II. 2. 3. 2- Résultats	68
II. 3- Evolution de la maladie d'Alzheimer	88
II. 3. 1 - Description de l'évolution de la MA sur un suivi longitudinal de 2 ans [étude 4]	88
II. 3. 1. 1- La cohorte ELSA	88
II. 3. 1. 1. 1- Recrutement	88
II. 3. 1. 1. 2- Recueil des données	89
II. 3. 1. 1. 3- Analyse statistique	90
II. 3. 1. 2- Résultats	90
II. 3. 1. 3- Discussion	92
II. 3. 2 - Etude des motifs d'hospitalisation aux « urgences » des patients atteints de MA [étude 5]	95
II. 3. 3- Impact du statut nutritionnel sur le devenir des patients atteints de MA en terme d'institutionnalisation [étude 6]	102
III- Discussion	108
DEUXIEME PARTIE : PLAN DE SOIN ET DE SUIVI DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER	113
I- Rappel de la littérature	114
I. 1- Traitements susceptibles de ralentir l'évolution de la maladie	115
I. 1. 1- Les inhibiteurs de l'Acetyl Cholinesterase	115
I. 1. 2- Les autres stratégies pharmacologiques	117
I. 1. 3- Prise en charge non-pharmacologique	118
I. 2- Traitements des « troubles psycho-comportementaux »	120
I. 2. 1- Les manifestations psychotiques	124
I. 2. 2- La dépression	125
I. 2. 3- L'anxiété	127
I. 2. 4- Les troubles du sommeil	127
I. 2. 5- L'apathie	128
I. 3- Modalités de suivi	128
II- Travail personnel	130
II. 1- Objectif	130
II. 2- Contexte	130
II. 3- Méthodologie	131
II. 3. 1- Constitution du groupe de travail	131
II. 3. 2- Contenu du « plan de soin et d'aide »	131
II. 3. 2. 1- Bases de conception	131
II. 3. 2. 2- Thèmes abordés	132

II. 3. 3- Calendrier	133
II. 4- Description du contenu du « plan de soin et d'aide »	134
1- Annonce du diagnostic et modalités de l'annonce	134
2- Informer, former et soutenir l'aidant	135
3- Evaluation de l'aidant	135
4- Aides théoriquement mobilisables et acteurs relais	136
5- Modalités de suivi du patient atteint de MA	136
6- Mise en place et suivi d'un traitement par inhibiteur de l'Acétyl Cholinesterase	137
7- Surveillance, prévention et prise en charge de la perte de poids	137
8- Exercice physique et prévention de la perte de la mobilité	138
9- Comprendre les troubles comportementaux et les traiter	139
10- Conduite à tenir devant une baisse du MMS chez le sujet atteint de MA	140
11- Aggravation de la dépendance	141
12-Evaluation des risques ; mesures de protections juridiques	142
13- Appréciation de l'adéquation du patient à son milieu ; entrée en institution	142
14- Juste soin et aide en phase avancée de la maladie ; grille de questionnement éthique	143
15- Communication et liaison avec le médecin généraliste	143
III- Discussion et perspectives	144
CONCLUSIONS	146
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	147
ANNEXE 1	
ANNEXE 2	
ANNEXE 3	

CONCLUSION

Nos travaux ont porté à la fois sur les stades pré-clinique et clinique de la MA.

Concernant l'altération mnésique isolée, nous avons montré qu'elle était associée à :

- des troubles des fonctions instrumentales de la vie quotidienne et cela indépendamment des autres situations comorbides associées. L'échelle IADL pourrait donc être proposée comme un outils simple et rapide de dépistage de ces sujets.
- une plus faible masse musculaire. La relation entre ces 2 entités reste à déterminer. Un index de masse corporelle basse ne semble cependant pas un facteur de risque de démence et serait plutôt un signe précoce présent dès le stade pré-clinique de la pathologie.

L'ensemble de ces données souligne l'importance des stratégies de dépistage des facteurs qui peuvent faire l'objet de stratégies interventionnelles efficaces.

Concernant le stade clinique de la MA :

- nous avons montré que l'altération du statut nutritionnel était un facteur de risque indépendant d'institutionnalisation.
- nous avons démontré la faisabilité d'un suivi régulier standardisé semestriel des patients.
- nos résultats apportent des informations quant à l'évolution des paramètres cognitifs et non cognitifs de la pathologie sur une durée de 2 ans, en dehors de toute protocole thérapeutique.
- enfin, nous avons relevé certains des dysfonctionnements dans la prise en charge de ces sujets.

L'ensemble de ces données nous a permis de contribuer à l'élaborer un plan de soin et d'aide spécifique à la MA, dont l'exposé constitue la deuxième partie de la thèse.

Nous envisageons de poursuivre nos recherches selon les axes suivants :

- Etudier l'impact sur le plan nutritionnel des inhibiteurs de l'AchE, dans le cadre du Programme Hospitalier de recherche Clinique : « *Etude multicentrique et en réseau de l'impact réel des inhibiteurs de l'AchE utilisés dans la MA* » qui a débuté cette année, et dont le centre de Toulouse assure la coordination.
- Etudier la faisabilité du plan de soin et d'aide spécifique à la MA à l'échelon national dans le cadre d'un Programme Hospitalier de recherche Clinique et d'évaluer son efficacité sur la vitesse d'évolution de la maladie.