



HAL
open science

**Recherche de facteurs prédictifs du déclin cognitif rapide
dans la maladie d'Alzheimer à partir de 126 patients
suivis au Centre Mémoire de Ressources et de
Recherche de Lorraine, et étude des raisons d'arrêt du
traitement anticholinestérasique**

Nicolas Lustig

► **To cite this version:**

Nicolas Lustig. Recherche de facteurs prédictifs du déclin cognitif rapide dans la maladie d'Alzheimer à partir de 126 patients suivis au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lorraine, et étude des raisons d'arrêt du traitement anticholinestérasique. Sciences du Vivant [q-bio]. 2009. hal-01733552

HAL Id: hal-01733552

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733552v1>

Submitted on 14 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Nicolas LUSTIG

Le 01/12/2009

**Recherche de facteurs prédictifs du déclin cognitif rapide dans la maladie
d'Alzheimer à partir de 126 patients suivis au Centre Mémoire de
Ressources et de Recherche de Lorraine, et étude des raisons d'arrêt du
traitement anticholinestérasique.**

Membres du jury :

Monsieur Athanase BENETOS	Professeur	Président
Monsieur Jean-Dominique DE KORWIN	Professeur	Juge
Monsieur Gérard BARROCHE	Professeur	Juge
Madame Bernadette HANESSE	Docteur en médecine	Directrice de Thèse

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

par

Nicolas LUSTIG

Le 01/12/2009

**Recherche de facteurs prédictifs du déclin cognitif rapide dans la maladie
d'Alzheimer à partir de 126 patients suivis au Centre Mémoire de
Ressources et de Recherche de Lorraine, et étude des raisons d'arrêt du
traitement anticholinestérasique.**

Membres du jury :

Monsieur Athanase BENETOS	Professeur	Président
Monsieur Jean-Dominique DE KORWIN	Professeur	Juge
Monsieur Gérard BARROCHE	Professeur	Juge
Madame Bernadette HANESSE	Docteur en médecine	Directrice de Thèse

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen *Recherche* : Professeur Jean-Louis GUEANT

Vice Doyen *Pédagogie* : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen *Campus* : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Asseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. Christophe NEMOS

M. le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE – Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY
Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT
Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS
Michel DUC - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE
Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU
Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOI
Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU – Jacques POUREL - Jean PREVOT
Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL - Daniel SCHMITT
Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ
Gérard VAILLANT – Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER

2^{ème} sous-section : (Médecine et santé au travail)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (Médecine légale et droit de la santé)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétiq ue)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD – Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP et RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénérologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER
Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE
3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)*)

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA – Monsieur Pierre TANKOSIC

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Docteur Francis RAPHAEL

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean FLOQUET - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ
Professeur Simone GILGENKRANTZ – Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – - Professeur Guy PETIET
Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL
Professeur Jacques ROLAND - - Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT
Professeur Paul VERT - Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A notre président de jury,

Monsieur le Professeur Athanase BENETOS

Professeur de Médecine Interne, Gériatrie et Biologie du Vieillissement

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de présider notre jury.

Soyez assuré de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance.

A notre membre du jury,

Monsieur le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

Professeur de Médecine Interne

C'est avec honneur que nous vous comptons parmi les membres de notre jury.

Vous trouverez ici l'expression de nos sincères remerciements et de notre profond respect.

A notre membre du jury,

Monsieur le Professeur Gérard BARROCHE

Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de lire et de juger notre travail.

Vous trouverez ici l'expression de notre reconnaissance et de notre profond respect.

A notre directrice de thèse et membre du jury,

Madame le Docteur Bernadette HANESSE

Docteur en Gériatrie

Vous nous avez fait l'honneur de nous confier ce travail et de ne jamais nous retirer votre confiance. Votre disponibilité, votre écoute et vos conseils nous ont été d'un grand soutien tout au long de cette thèse.

Soyez assurée de notre gratitude, de notre reconnaissance et de notre respect les plus sincères.

A Adeline, pour sa présence à mes côtés, pour sa capacité à me faire relativiser - parfois bien malgré elle - mes soucis, pour l'amusement et la joie qu'elle apporte dans ma vie, pour sa témérité à descendre des pistes noires, pour son soutien inconditionnel contre le Grand Ancien.

A mes parents, pour avoir toujours cru en moi, pour m'avoir appris que plaisir et travail n'étaient pas forcément distincts, et pour leur soutien de tous les jours.

A mon frère, pour m'avoir montré la voie, pour son soutien permanent durant ma P1.

A ma famille, pour tous les trop rares moments passés ensemble.

A ma « belle »- famille, pour m'avoir si chaleureusement accueilli, pour leur soutien.

A Chmuch, immuable ami, indispensable partenaire de couinch et PES, et parce que je n'ai pas souvenir de ne pas le connaître.

A Jean-Do, éternel binôme, seul royaliste que je connaisse, et auteur du futur best-seller « Le dictateur Gonzo ».

A Jean-Seb, pour les heures de jeux passées ensemble, pour toutes nos pizzas ratées mais quand même entièrement mangées, pour les vacances passées ensemble.

A Mathilde, des bras en mousse et des épaules escamotables mais toujours partante pour donner un coup de main, pour les inoubliables vacances à Miscon.

A Jean-Chri, toujours dernier, pour les soirées popop, pour son thé au miel, pour sa propension à toujours vouloir mettre Conceição et Vagner Love sur le terrain, pour m'avoir fait découvrir Auron.

A Gilles, pour les soirées popop, pour son goût pour la « poire », pour « Batoustita ».

A Anne-Laure, skieuse émérite, pour ses nombreux allers-retours Paris –Nancy, pour les parties de bowling acharnées.

A Pierre-Jean, Nicolas, Paul, Clémence, Karine, Marylène, Pierre-Yves, Samuel, Cindy, et à tous ceux que j'oublie...

Aaahh, je savais bien que ça serait bon.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

Tables des matières

<u>INTRODUCTION</u>	17
I. Introduction	17
II. Les mesures politiques	17
III. Les Consultations mémoire et les Centres Mémoires de Recherche et de Ressources	19
<u>NEUROPATHOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE</u>	21
I. Neuropathologie	21
A. La plaque sénile	21
B. La dégénérescence neurofibrillaire	21
II. Hypothèse physiopathologiques	22
<u>ASPECTS CLINIQUES ET DIAGNOSTIQUES</u>	24
I. Aspects cliniques de la maladie d'Alzheimer	24
A. La phase de début	24
1. Les troubles cognitifs	25
a. Les troubles de la mémoire	25
b. Les troubles du langage	25
2. Les troubles non cognitifs	26
B. La phase d'état	26
1. Les troubles cognitifs	27
a. Les troubles de la mémoire	27
b. Les troubles du langage	27
c. Les troubles praxiques	27
d. Les troubles gnosiques	28
2. Les troubles non cognitifs	28
a. Les signes et symptômes comportementaux et psychologiques de la démence	28
b. Les symptômes neurologiques	30
C. La phase terminale	30
II. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer	31
A. L'entretien	31
1. L'interrogatoire	31
2. L'étude des fonctions cognitives	31

3. L'examen somatique	32
B. Les examens complémentaires	33
1. La biologie	33
2. L'imagerie morphologique	33
3. L'imagerie fonctionnelle	33
C. Les critères diagnostiques	34
1. Le DSM-IV	34
2. Le NINCDS-ADRDA	34
D. Le déclin cognitif rapide	35

TRAITEMENTS **37**

I. Les traitements médicamenteux	37
A. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase	37
1. La tacrine	38
2. Le donépézil	39
3. La rivastigmine	39
4. La galantamine	40
B. La mémantine	41
C. Autres traitements	42
1. Les neuroleptiques	42
2. Les antidépresseurs	42
3. Les hypnotiques	42
III. Les traitements non médicamenteux	43
A. Prise en charge du patient	43
1. Stimulation cognitive globale	43
2. Stimulation motrice	44
3. Traitements psychothérapeutiques	44
4. Prise en charge orthophonique	45
B. Prise en charge de l'entourage familial et maintien à domicile	45
C. Autres mesures	46
1. Mesures de protection des biens	46
2. Institutionnalisation	47

OBJECTIFS ET METHODE	49
I. Objectifs	49
A. Objectif principal	49
B. Objectif secondaire	49
II. Méthode	49
RESULTATS	53
I. Description de l'échantillon	53
A. Données invariables	53
1. Données qualitatives	53
a. Sexe, niveau d'études et latéralité	53
b. Comorbidités et antécédent familiale de maladie d'Alzheimer	53
c. Statut marital	55
2. Données quantitatives	55
a. Ages	55
b. Score IADL et ADL	55
c. Les médicaments non-anticholinestérasiques	56
B. Données variables à chaque consultation	58
1. Données qualitatives	58
a. Mode de vie	58
b. Personne référante	58
c. Syndromes anxieux, dépressif, extrapyramidal, et trouble du comportement	59
d. Hallucinations, chutes, événements de santé, et épuisement du réfèrent	59
2. Données quantitatives	60
a. Le poids et l'indice de masse corporelle	60
b. La pression artérielle	60
c. La fréquence cardiaque	61
d. Le score au MMSE	61
e. Le nombre de médicaments	61
f. La mémantine	62
g. Les médicaments anticholinestérasiques	62
II. Analyse comparative	67
A. Variables qualitatives	67
1. Sexe	67

2. Niveau d'étude	67
3. Latéralité	68
4. Comorbidités	68
5. Antécédent familiale de maladie d'Alzheimer	69
6. Statut marital	70
7. Mode de vie	70
8. Personne référante	71
9. Anxiété	71
10. Syndrome dépressif	72
11. Syndrome extrapyramidal	72
12. Troubles du comportement	73
13. Hallucinations	73
14. Chute récente	74
15. Evénement de santé récent	74
16. Signes d'épuisement de l'aidant principal	75
17. Score à l'échelle IADL	75
18. Nombre total de médicaments pris	76
19. Traitements lors de la première consultation	76
20. Traitements par anticholinestérasiques	78
21. Traitement par donézépil	78
22. Traitement par rivastigmine	79
23. Traitement par galantamine	79
24. Effets secondaires des anticholinestérasiques	80
25. Traitement par mémantine	80
B. Variables quantitatives	81
1. Ages	81
2. Poids et indice de masse corporelle	82
3. Pression artérielle systolique, diastolique, et fréquence cardiaque	84
4. Le score au MMSE	86
C. Les raisons d'arrêt des traitements anticholinestérasiques	87
1. Effets secondaires observés	87
2. Causes de substitution d'un médicament anticholinestérasique	89
3. Causes d'arrêt définitif des médicaments anticholinestérasiques	90

DISCUSSION	91
I. La méthodologie	91
II. Le choix de la définition du déclin cognitif rapide	91
III. Les données étudiées	92
A. Sexe	92
B. Ages	92
C. Le poids et l'indice de masse corporelle	93
D. Le score au MMSE	93
E. Niveau d'étude	93
F. Latéralité	94
G. Comorbidités et antécédent familial de maladie d'Alzheimer	94
H. Anxiété et dépression	95
I. Syndrome extrapyramidal	95
J. Troubles du comportement et hallucinations	96
K. Chute et événements de santé récents	96
L. Signes d'épuisement de l'aidant principal	96
M. Score IADL	96
N. Les différents traitements pris au début du suivi	97
O. Les traitements anticholinestérasiques et la mémantine	97
P. Les effets secondaires et les causes d'arrêt du traitement anticholinestérasique	98
CONCLUSION	100
BIBLIOGRAPHIE	101
ANNEXES	111

Introduction

I. Introduction

En 1907, le neuropathologiste allemand Aloïs Alzheimer décrivait pour la première fois les lésions histologiques caractérisant la maladie d'Alzheimer. Un siècle plus tard, on estime en France à 225000 le nombre de nouveaux cas de maladie d'Alzheimer chaque année et à 860000 le nombre de patients atteints de maladie d'Alzheimer ou de maladie apparentée^{1,2}. Si l'on inclut l'entourage familial, ce sont près de trois millions de personnes qui sont directement touchées par la maladie d'Alzheimer³.

La maladie d'Alzheimer est une affection caractérisée par une détérioration cognitive, avec en particulier des troubles de la mémoire, et dont le risque augmente avec l'âge, deux tiers des cas incidents survenant après 79 ans⁴. Après 85 ans, 25% des sujets sont atteints². Le retentissement de ces troubles dans la vie quotidienne a des conséquences lourdes pour le patient et son entourage, d'autant plus qu'il n'existe actuellement aucun traitement curatif connu. Près de 8 patients sur 10 vivent à domicile. On estime que 70% des conjoints et 49% des enfants passent plus de six heures par jour à prendre en charge le malade. L'impact sur les proches est alors aussi bien d'ordre psychologique (troubles du sommeil, dépression) que physique (surmortalité chez les aidants) et financier. Entraînant une diminution de l'espérance de vie qui s'accroît avec l'âge des personnes atteintes, la durée de survie moyenne des patients est estimée à cinq ans à partir de l'établissement du diagnostic³.

De nombreuses études ont été réalisées ces dernières années pour mieux comprendre l'évolution du déclin cognitif et ses facteurs prédictifs. Ces études sont très variables dans leur choix de paramètres, de population ciblée, de facteurs prédictifs testés, ou encore dans leur durée. Il en résulte des résultats très hétérogènes et parfois contradictoires.

II. Les mesures politiques

Depuis une dizaine d'années, l'augmentation constante de l'incidence de la maladie et l'impact social en résultant ont amené les pouvoirs politiques successifs de notre pays à

mettre en place des mesures spécifiques, dans le cadre de « plans Alzheimer », pour en améliorer la prise en charge. Au niveau international, la première conférence européenne sur la lutte contre la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées s'est tenue en octobre 2008.

En France, le premier plan Alzheimer a été mis en place en 2001⁵. Il consistait en un programme pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées. Parmi les six objectifs décrits, le second proposait de structurer l'accès à un diagnostic de qualité en développant d'une part des consultations mémoire de proximité (en renforçant les moyens humains, en élaborant un cahier des charges, et en élaborant un plan de formation commun regroupant les universitaires de neurologie, de gériatrie et de médecine générale) et en développant et en « labellisant » d'autre part des Centres Mémoires de Recherche et de Ressources (CMRR) en renforçant les moyens humains et matériels, et en élaborant un cahier des charges.

Dès 2004 était mis en place un second plan Alzheimer⁶. Il présentait dix objectifs à atteindre pour améliorer la qualité de vie des malades et de leurs proches. En particulier, le troisième objectif consistait à faciliter un diagnostic précoce de qualité afin de ralentir l'évolution de la maladie et prévenir ses complications, en finançant la création de nouvelles consultations mémoires de proximité et de nouveaux CMRR, et en renforçant les moyens des ceux existant déjà. En 2004, il existait 232 consultations mémoire de proximité mais avec de forte hétérogénéité de répartition sur le territoire, et 16 CMMR labellisés. L'objectif était la création de 100 nouvelles consultations mémoire, et de 9 nouveaux CMRR afin d'avoir un CMRR dans chaque région.

En 2005, l'Office Parlementaire d'Evaluation des Politiques de Santé remettait son rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées et proposait plusieurs mesures pour améliorer la prise en charge et la qualité de vie des patients³.

Actuellement la politique de santé concernant la maladie d'Alzheimer se base sur le troisième plan Alzheimer⁷, qui comporte 44 mesures réparties en 11 objectifs. Le quatrième objectif vise à améliorer l'accès au diagnostic et à optimiser le parcours de soins, notamment en créant 38 nouvelles consultations mémoire de proximité (366 existantes en 2007) et en renforçant celles déjà existantes ayant une forte activité, et en créant un CMRR dans les trois régions qui n'en sont pas encore pourvu (Corse, Limousin

et Auvergne) tout en renforçant les moyens de l'ensemble des CMRR en personnels de recherche.

III. Les Consultations mémoire et les Centres Mémoires de Recherche et de Ressources

Les Consultations mémoires de proximité sont des consultations pluridisciplinaires de proximité capables d'établir le diagnostic de la maladie d'Alzheimer, de prendre en charge les autres maladies fréquemment associées au grand âge et de mettre en place un projet de soin et d'aide au patient en partenariat avec le médecin traitant.

Les Centres mémoires de Recherche et de Ressources (CMRR) ont pour mission d'être un recours pour les consultations mémoire et les spécialistes pour les cas difficiles de patients présentant des troubles de la mémoire; ils assurent également le rôle d'une consultation mémoire pour leur secteur géographique; ils développent des travaux de recherche, assurent des formations universitaires; ils structurent le dispositif régional et interrégional en partenariat avec les consultations mémoire de proximité; ils créent un espace de réflexion éthique. Ils disposent pour cela d'une équipe médicale pluridisciplinaire comprenant neurologue, gériatre, psychiatre, neuropsychologue, infirmière, orthophoniste, assistante sociale, secrétaire, attaché de recherche clinique et ergothérapeute. Au besoin une hospitalisation de jour sera programmée à la suite d'une consultation afin d'effectuer un bilan approfondi : réalisation d'un EEG, d'un ECG, d'un bilan biologique, d'un examen scanographique ou encore d'une imagerie par résonance magnétique. Le suivi médical et psychologique est proposé de principe tous les six mois, avec les mêmes intervenants dans la mesure du possible. Néanmoins, en pratique, le suivi est souvent plus rapproché (tous les trois mois, voire tous les mois) lors de l'instauration d'un traitement anticholinestérasique, et plus espacé (tous les ans) lorsque le patient apparaît stabilisé dans sa maladie. Les CMRR possèdent une activité de recherche dédiée aux pathologies démentielles (essais cliniques thérapeutiques, travaux d'évaluation et d'aide à la décision pour les autorités sanitaires) et développent une activité de formation universitaire (diplôme universitaire ou interuniversitaire, capacité, formations continues...).

Le CMRR du CHU de Nancy est composée de deux unités fonctionnelles : l'une dans le service de neurologie, l'autre dans le service de médecine interne à orientation gériatrique.

Notre étude se base sur des patients suivis par l'unité de gériatrie. Les consultations y sont assurées par un médecin psychogériatre, un médecin neurologue et des médecins gériatres. Le reste de l'équipe se compose de deux psychologues, d'une assistante sociale, d'une infirmière, d'une aide-soignante et d'une secrétaire.

Notre étude a pour origine le travail de thèse⁸ du Dr Isabelle FELIX-FRANCOIS portant sur le suivi en consultation mémoire de l'unité de médecine interne à orientation gériatrique de septembre 1999 à septembre 2001. Dans son étude, pour le groupe des patients atteints de la maladie d'Alzheimer, le déclin cognitif apparaît plus rapide chez les patients ayant suivi des études supérieures (p106-p109). Nous avons voulu réaliser une étude ciblée sur les patients atteints de la maladie d'Alzheimer afin d'étudier plus précisément la corrélation entre niveau d'étude et rapidité du déclin cognitif, mais également pour mettre en avant d'éventuels autres facteurs prédictifs de la vitesse d'évolution de la maladie.

Neuropathologie et physiopathologie

I. Neuropathologie⁹

L'HAS définit la maladie d'Alzheimer comme une affection neurodégénérative du système nerveux central caractérisée par une détérioration durable et progressive des fonctions cognitives et des lésions neuropathologiques spécifiques : dégénérescences neurofibrillaires et plaques séniles¹⁰. Ces lésions sont des marqueurs neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer sans pour autant être des lésions pathognomoniques de la maladie ; elles peuvent en effet s'observer dans d'autres affections neurodégénératives et même chez le sujet âgé apparemment sain. Seul l'examen de biopsies cérébrales permet d'objectiver ces lésions. Le diagnostic de certitude de maladie d'Alzheimer, pour des raisons éthiques évidentes, ne peut donc être posé qu'en post-mortem après autopsie. Le diagnostic posé du vivant du patient est donc un diagnostic de probabilité essentiellement fondé sur la clinique.

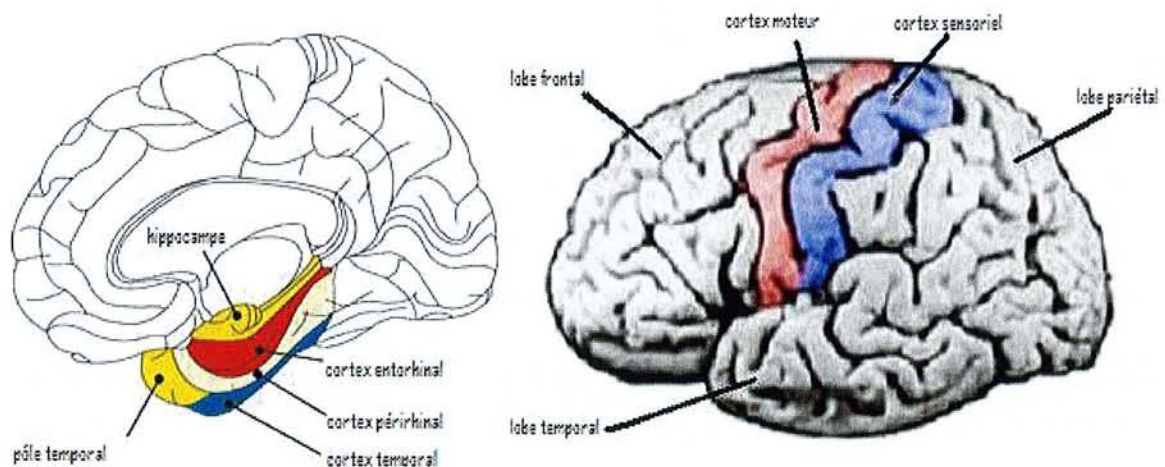
A. La plaque sénile

La plaque sénile est une lésion sphérique extracellulaire, formée d'une couronne de prolongement nerveux et d'un dépôt central de substance amyloïde. Celle-ci est constituée d'une protéine β -amyloïde (ou protéine $A\beta$) dérivant d'une molécule précurseur beaucoup plus grosse : l'Amyloïde Precursor Protein (ou APP). Les plaques séniles sont principalement trouvées dans le cortex cérébral ; elles sont marquées par des anticorps anti- $A\beta$.

B. La dégénérescence neurofibrillaire

La dégénérescence neurofibrillaire est une lésion intraneuronale constituée de neurofilaments anormaux organisés en paire de filaments en hélice. Ces dégénérescences neurofibrillaires sont constituées d'une protéine tau (τ), anormalement phosphorylée.

Contrairement aux plaques séniles, les dégénérescences neurofibrillaires ont une topographie sélective et une progression particulière intéressant tout d'abord le cortex périrhinal (région faisant la jonction entre la région hippocampique et le cortex temporal), puis le cortex entorrhinal, puis l'ensemble de la région hippocampique, amygdale et noyau basal de Meynert, puis le pôle temporal, et enfin l'ensemble du cortex associatif (temporal, pariétal et frontal) ainsi que les régions corticales primaires, motrices et sensorielles. Les lésions de la dégénérescence neurofibrillaire sont corrélées aux symptômes. La progression et la spécificité de la répartition topographique des dégénérescences neurofibrillaires sont à mettre en relation avec la nature et la survenue des symptômes de la maladie d'Alzheimer. Les troubles psychocomportementaux précoces et les troubles de la mémoire sont les premiers signes à apparaître, et peuvent être mis en relation avec l'atteinte limbique (hippocampe et amygdale). La symptomatologie aphasico-apraxy-agnosique correspond à l'atteinte du cortex associatif.



Ces deux lésions, la plaque sénile et la dégénérescence neurofibrillaire, sont les marqueurs morphologiques du processus de la maladie d'Alzheimer dont l'aboutissement serait la perte synaptique, se traduisant par une atrophie corticale. Cette atrophie suit la même progression topographique que celle des dégénérescences neurofibrillaires.

II. Hypothèses physiopathologiques⁹

Les différentes étapes de la cascade physiopathologique commencent à être connues en dehors toutefois de la cause déclenchant le processus dégénératif. Les formes familiales de la maladie d'Alzheimer sont dues en premier lieu aux dépôts de protéines β -amyloïde ; la dégénérescence neurofibrillaire ne serait qu'une réponse secondaire non spécifique.

Quels que soient les mécanismes impliqués dans la dégénérescence corticale, les neurones cholinergiques sont précocement touchés. Le noyau basal de Meynert, assurant l'innervation cholinergique du cortex, est l'une des premières structures sous-corticales touchées. Les marqueurs cholinergiques et l'enzyme de synthèse de l'acétylcholine (la choline acétyl-transférase ou ChAT) sont diminués que se soit au niveau du néocortex, de l'hippocampe ou du noyau basal de Meynert. Or, on sait que l'acétylcholine joue un rôle important dans les mécanismes d'apprentissage et les processus d'attention sélective. De ces constatations est née la « théorie cholinergique » de la maladie d'Alzheimer, induisant la mise au point de médicaments cholinomimétiques pour le traitement de la maladie. Il est intéressant de préciser que les récepteurs cholinergiques (muscariniques et nicotiniques) au niveau du néocortex et de l'hippocampe sont relativement respectés. Cette donnée a permis d'ouvrir une voie thérapeutique actuellement en développement : celle des agonistes muscariniques M1.

D'autres mécanismes moins spécifiques entrent en jeu plus en aval dans la cascade physiologique :

- les radicaux libres déjà impliqués dans d'autres maladies neurodégénératives pourraient jouer un rôle dans la maladie d'Alzheimer. Leur production augmentée dans le vieillissement physiologique le serait encore plus au cours du vieillissement pathologique de type maladie d'Alzheimer. Leurs effets délétères s'exerceraient en partie au niveau des mécanismes aboutissants aux dépôts de protéines β -amyloïde ;
- l'augmentation du calcium intracellulaire et la toxicité des acides aminés excitateurs en excès (glutamate) joueraient un rôle dans la mort neuronale une fois le processus dégénératif déclenché ;
- un processus inflammatoire chronique serait aussi en cause. En effet, des marqueurs inflammatoires (éléments de la cascade du complément) sont mis en évidence au niveau des plaques séniles, et à la périphérie de celles-ci des cellules microgliales activées s'accumulent. Actuellement, on ne sait pas si ces réactions inflammatoires jouent un rôle dans le dépôt de la protéine β -amyloïde et dans la constitution des plaques séniles, ou si elles n'en sont que le témoin.

Le modèle animal expérimental a permis notamment la création de souris « knock out » avec inactivation du gène de l'APP, molécule précurseur de la protéine β -amyloïde. L'immunisation de ces souris, par l'injection d'un fragment de la protéine β -amyloïde, a permis de faire régresser les plaques déjà formées et d'empêcher la formation de nouvelles plaques. Ainsi, une « vaccination » a été envisagée, s'opposant au développement d'une des deux lésions caractéristiques de la maladie d'Alzheimer.

Aspects cliniques et diagnostiques

Alors qu'il existe des critères opérationnels de diagnostic de la maladie d'Alzheimer, validés par de nombreuses études et par la pratique clinique, dans les faits, le diagnostic n'est établi que pour une personne atteinte de la maladie sur deux, et seulement une sur trois au stade précoce de la démence. En France, on estime qu'il s'écoule en moyenne une période de deux ans entre les premiers symptômes caractéristiques et le moment où la maladie est diagnostiquée³.

I. Aspects cliniques de la maladie d'Alzheimer¹¹

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est avant tout clinique. La maladie d'Alzheimer, comme toute pathologie neurodégénérative, va d'abord être caractérisée par une phase pré-clinique ou asymptomatique dont il est impossible de préciser la durée en l'absence de marqueurs diagnostiques facilement utilisables du vivant du malade. Cette phase asymptomatique est suivie d'une phase symptomatique pré-démentielle, puis d'une phase démentielle.

A. La phase de début

Elle est caractérisée essentiellement par des troubles de la mémoire et par des symptômes psychocomportementaux. Cette phase peut passer inaperçue quand les troubles de la mémoire sont attribués au vieillissement cérébral normal. Les troubles cognitifs légers, ou MCI (Mild Cognitive Impairment), semblent correspondre à un état de transition entre le vieillissement et la maladie d'Alzheimer. Leur classification a fait l'objet de nombreuses controverses mais, celle qui semble se dégager est la classification de Petersen¹². Selon cette classification, le MCI se définit par : une plainte mnésique, confirmée par l'entourage avec une absence de retentissement sur les activités de la vie quotidienne ; un déficit mnésique objectivé par un test de la mémoire ; un fonctionnement

cognitif global normal, en dehors des difficultés liées aux troubles de la mémoire ; et une absence de critère de démence.

Le MCI constitue un facteur de risque de survenue de la maladie d'Alzheimer. Le risque relatif de la maladie d'Alzheimer pour les sujets atteints de MCI est de 3,2 après ajustement de l'âge, du sexe et du niveau d'études. La valeur prédictive positive pour la survenue de la maladie d'Alzheimer à 5 ans est de 12,5%¹³.

1. Les troubles cognitifs

a. Les troubles de la mémoire

Les troubles de la mémoire représentent les symptômes révélateurs de la maladie dans 75% des cas. Ils ont acquis une valeur de prédicat et occupent une position centrale dans l'établissement du diagnostic. Ils intéressent surtout la mémoire épisodique touchant les faits récents, avec un retentissement sur la vie quotidienne. Ils se caractérisent par des difficultés à apprendre de nouvelles informations, des oublis concernant des épisodes vécus récemment ou des actions à effectuer. La mémoire explicite (correspondant à l'apprentissage effectué de façon consciente) et un peu plus tard la mémoire de travail (processus mnésique de courte durée permettant de maintenir une information afin de pouvoir l'utiliser ultérieurement) sont précocement touchées. Les repères temporels et parfois spatiaux peuvent également être précocement touchés. Les troubles de l'attention sont de règle, avec difficultés croissantes pour focaliser et maintenir une attention de qualité. La dyscalculie observée quelquefois précocement est liée en partie à ces troubles, mais elle dépend également du niveau de scolarisation du patient.

La discordance entre la discrétion des plaintes et l'importance des difficultés constatées par l'entourage, ou objectivées par les tests, est très évocatrice des troubles mnésiques inaugurant la maladie d'Alzheimer.

b. Les troubles du langage

Les troubles du langage sont observés dans 50% des cas dès le début de la maladie. Le langage oral est souvent le plus précocement touché comparé au langage écrit. Le patient présente tout d'abord une altération des capacités narratives (manque de mots), puis une dysorthographe et enfin un début de dysgraphie. La dysorthographe intéresse d'abord les mots irréguliers alors que l'orthographe des mots simples est respectée. La dysgraphie peut

se traduire par la tendance à l'utilisation préférentielle de lettres capitales ou par des troubles de l'agencement des lettres. Au niveau du langage oral, les troubles prennent la forme d'un manque de mots se manifestant par des hésitations, l'emploi de périphrases ou de phrases avortées. Souvent le manque de mots n'apparaît pas dans la conversation spontanée, mais on peut le mettre en évidence par des épreuves de dénomination. On note aussi une diminution de la fluence verbale : le patient a des difficultés pour dire en un temps limité un nombre important de mots appartenant à une même catégorie sémantique (noms de légumes ou d'animaux). La compréhension orale est relativement respectée au début. La lecture est également préservée à la phase initiale, sauf parfois pour les mots irréguliers.

2. Les troubles non cognitifs

Les modifications de l'affectivité et les troubles du comportement se traduisent par une tendance à l'isolement, une apathie, un abandon progressif d'activités jusque là fortement investie (bricolage, jardinage, voyage...). Ces troubles sont souvent associés à de l'irritabilité, de l'agressivité et à des explosions caractérielles inhabituelles. Des troubles anxieux de divers types peuvent apparaître. Ils seraient une des traductions non cognitives les plus précoces de cette pathologie. Un syndrome dépressif authentique peut aussi survenir parfois secondairement à la prise de conscience douloureuse par le sujet de sa régression intellectuelle.

Le syndrome démentiel sénile de type Alzheimer expose particulièrement à la survenue d'une malnutrition protéino-énergétique et d'une perte de poids involontaire dont les mécanismes sont encore mal connus. Cette perte de poids se produit dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer, alors même que les patients conservent des apports énergétiques suffisants, sont exempts de maladies associées, et sont aidés à la maison¹⁴.

B. La phase d'état

A ce stade de la maladie, le tableau clinique est évocateur, avec des troubles de la mémoire plus nets associés à d'autres altérations cognitives, réalisant le syndrome classique aphasico-apraxo-agnosique. Les troubles psychocomportementaux persistent. L'autonomie est réduite de façon significative.

1. Les troubles cognitifs

a. Les troubles de la mémoire

Les troubles de la mémoire sont majeurs : les événements récents, même chargés affectivement, sont oubliés ; les différents repères personnels, comme historiques ou socioculturels, s'estompent ; les capacités d'apprentissage sont sévèrement atteintes. Les troubles de l'orientation temporelle sont constants. Les troubles visuo-spatiaux sont fréquents ; l'altération de la perception spatiale entraîne des difficultés dans la localisation des objets et des lieux.

b. Les troubles du langage

Le discours est peu informatif, pauvre, voire partiellement incohérent. Si au début les troubles du langage permettaient d'évoquer le tableau d'une «aphasie anomique», l'aggravation et la complexification de ceux-ci vont peu à peu correspondre à un tableau d'aphasie de Wernicke, l'expression devenant jargonnée, émaillée de périphrases, de nombreuses paraphrasies phonémiques et sémantiques, de persévérations, avec tendance à l'écholalie. Les troubles de la compréhension deviennent évidents et s'aggravent régulièrement. Les troubles de l'écriture et de la lecture sont de plus en plus marqués. L'écriture devient illisible, la signature étant la dernière production graphique à disparaître.

c. Les troubles praxiques

Ils sont constants rendant compte des difficultés dans la réalisation des moindres gestes quotidiens. Si au début seul l'apraxie constructive est souvent présente, par la suite, le trouble apraxique se complexifie. Il est possible de trouver, associées à des degrés divers, une apraxie réflexive (incapacité à réaliser des gestes sans signification sur imitation), une apraxie idéomotrice (incapacité à réaliser des gestes ayant une signification sur ordre ou imitation), une apraxie idéatoire (incapacité à réaliser des gestes avec manipulation d'objets), apraxie de l'habillement (erreurs dans l'ordre des vêtements, leur position ainsi que leur utilisation).

d. Les troubles gnosiques

Ces troubles sont nets à ce stade. L'agnosie visuelle est fréquente et se traduit par des difficultés à reconnaître les images d'objets, puis les objets eux-mêmes en l'absence de tout déficit visuel. La prosopagnosie correspond à l'incapacité du patient de reconnaître le visage de ses proches, comme parfois sa propre image dans le miroir. L'anosognosie est la non-conscience des troubles, rendant la prise en charge difficile puisque le patient n'en exprime pas la demande. L'ensemble de ces troubles du langage, de la gestualité et de la reconnaissance, définit le syndrome aphaso-apraxo-agnosique caractéristique de la maladie d'Alzheimer. Les capacités de raisonnement et les fonctions exécutives (penser de façon abstraite, planifier, initier, organiser dans le temps) sont profondément altérées.

2. Les troubles non cognitifs

a. Les signes et symptômes comportementaux et psychologiques de la démence

Le terme de « signes et symptômes comportementaux et psychologiques de la démence » (SCPD) tend à remplacer celui de « troubles psychocomportementaux ». Présents dès le début, ils se précisent lors de la phase d'état. Leur signification est complexe : réactions du patient à ses déficits, à un environnement vécu comme hostile et inquiétant par mauvaise appréhension, conséquence directe de l'atteinte de certaines structures cérébrales corticales ou sous-corticales. La nature et l'intensité de ces troubles varient d'un patient à l'autre. Leurs conséquences sont graves pour de multiples raisons : souffrance du patient, échec du maintien à domicile, épuisement du conjoint ou des soignants, facteurs de risque de maltraitance et dangerosité parfois pour l'entourage. Les SCPD recouvrent les symptômes suivants :

- **délires et troubles de l'identification** : il s'agit de croyances paranoïdes souvent simples et non systématisées. Certains délires sont sous-tendus par un trouble de perception visuelle perturbant la reconnaissance et pouvant conduire à de fausses reconnaissances. On peut les classer en quatre grands types : le phénomène de fantôme (pour lequel la distinction entre un trouble de l'identification et une hallucination est difficile) ; le trouble de la reconnaissance de sa propre image dans un miroir ; le trouble de l'identification d'une autre personne ; et la conviction que les personnes observées sur un écran de télévision sont dans la pièce et peuvent entendre ses propos ;

- **hallucinations** : ce sont des expériences sensorielles visuelles, auditives ou tactiles, sans perception, se différenciant des illusions, qui sont la conséquence d'une erreur perceptive pouvant être favorisées par une agnosie visuelle
- **agitation** : il s'agit de l'activité verbale, vocale ou motrice inappropriée par sa fréquence ou par sa survenue dans le contexte social. On en distingue trois types : l'agitation verbale (cris, injures) ; l'agitation physique non agressive ; et l'agitation agressive. Il est important de souligner que les comportements d'agitation sont parfois en relation avec une modification de l'environnement, avec un traitement mal adapté, ou avec une affection organique ;
- **instabilité psychomotrice** : on distingue la déambulation (comportement du patient explorant les lieux), la tasinésie (incapacité de rester assis ou allongé), et le syndrome de Godot (manifestation anxieuse qui consiste à suivre l'aidant principal dans ses déplacements) ;
- **compulsions** : certaines manifestations peuvent évoquer des mécanismes compulsifs comme des comptages à haute voix, des répétitions gestuelles (frottements) ou verbales (répétition incessante de la même question ou du même refrain) ;
- **desinhibition** : elle est souvent associée à un certain nombre de troubles du contrôle de soi comme l'impulsivité, les troubles du contrôle de l'émotion ;
- **apathie** : trouble de la motivation qui ne peut être attribué à un trouble de la conscience, à un déficit intellectuel ou à un stress émotionnel. L'apathie a trois composantes : une diminution de l'initiative motrice et cognitive ainsi qu'une diminution du ressenti affectif ;
- **hyperémotivité et réactions catastrophes** : l'hyperémotivité est définie comme une forte tendance à pleurer, plus fréquemment, plus facilement ou de façon plus intense, dans des circonstances particulières. Elle se distingue des réactions catastrophes qui sont habituellement indépendantes du contexte extérieur et du vécu affectif du patient ;
- **manifestations dépressives** : la tristesse de l'humeur peut s'observer à différents stades de la maladie. Au début, elle serait l'expression d'un dysfonctionnement neurobiologique, peu modulé par l'environnement. Contrairement à ce qui est observé dans la dépression, la tristesse est de courte durée dans la journée, survenant par moments. Ces moments peuvent être réactionnels à la prise de conscience fugace du déclin cognitif, en particulier lors de mise en échec ;
- **anxiété** : on distingue différents types d'anxiété en fonction de la situation (par exemples, l'anxiété par absence de familiarité ou l'anxiété par isolement) ;

- **troubles du sommeil et du rythme circadien** : une fragmentation du rythme du sommeil peut être observée chez les patients déments. Des états d'hyperactivité peuvent être présents seulement à des horaires précis. La période après 16 heures est la plus fréquente et est appelée phénomène du coucher de soleil dit « sundowning » ;
- **troubles des conduites alimentaires** : l'hyperphagie est fréquente avec augmentation de la ration alimentaire. Elle se distingue de l'hyperoralité par la mise en bouche d'objets seulement alimentaires. Sa survenue est liée à l'évolution de la maladie. Un trouble de la satiété serait fréquent chez les sujets déments, entraînant une anorexie ;
- **troubles des conduites sexuelles et troubles sphinctériens** : il peut exister une certaine perte de la décence avec manifestation de desinhibition. La maîtrise sphinctérienne est également touchée dans la majorité des cas : l'incontinence étant d'abord urinaire et nocturne, pour devenir permanente et totale.

b. Les symptômes neurologiques

L'examen neurologique reste longtemps normal. Dans les formes sporadiques, les plus fréquentes, les symptômes neurologiques n'apparaissent que tardivement. Des troubles du tonus peuvent s'observer, de type frontal ou extra-pyramidal. Une akinésie peut être associée à ces troubles du tonus. Des réflexes archaïques sont souvent notés : palmo-mentonnier, naso-palpébral inépuisable, grasping...

Cette phase d'état dure entre 3 et 6 ans, et aboutit à une perte complète de l'autonomie, définissant alors la phase terminale.

C. La phase terminale

Cette phase est caractérisée par un syndrome démentiel d'intensité majeure : la communication est impossible, l'autonomie est nulle, nécessitant la présence d'une tierce personne en permanence pour réaliser le moindre geste de la vie courante. L'altération de l'état général évolue vers un état cachectique¹⁵. Le décès survient 8 à 12 ans en moyenne après les premiers symptômes de la maladie.

II. Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer

Le diagnostic de la maladie d'Alzheimer se fait essentiellement sur la clinique, avec l'aide de l'examen neuropsychologique. Les examens complémentaires sont surtout nécessaires au diagnostic différentiel ou permettent d'apporter un argument supplémentaire à la suspicion de la maladie d'Alzheimer. L'HAS a fait paraître des « recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer » ayant pour objectif de définir une démarche diagnostique pour un patient dont le motif de consultation est une plainte mnésique ou un autre symptôme évoquant un déclin des fonctions cognitives¹⁰. Cette démarche comporte un entretien, un examen clinique et des examens paracliniques.

A. L'entretien

1. L'interrogatoire

Tout examen clinique est précédé de l'interrogatoire qui permet d'analyser le motif de la consultation. Au début, il s'agit le plus souvent de troubles mnésiques rarement formulés par le patient lui-même, mais en règle générale par l'entourage. Le patient a en effet tendance à sous-estimer l'importance de ses troubles. Parfois le motif de consultation est centré sur des modifications observées par l'entourage au niveau de la personnalité ou du comportement. L'interrogatoire permet de préciser les antécédents personnels et familiaux, l'histoire de la maladie, le niveau de scolarisation ainsi que les centres d'intérêt. Le caractère insidieux du début et la progressivité de l'évolution sont des données importantes en matière de diagnostic.

2. L'étude des fonctions cognitives

Elle est au centre de la démarche diagnostique. Elle doit s'attacher à évaluer systématiquement les différents aspects du fonctionnement cognitif : l'orientation dans le temps et l'espace, les capacités d'attention, la mémoire, le langage, les activités praxiques et gnosiques, les fonctions exécutives, le jugement et le raisonnement. L'approche est d'abord purement clinique et sera secondairement complétée par l'utilisation de test. L'évaluation neuropsychologique précise peut bien sûr être réalisée dans des centres experts, mais également par des psychologues libéraux regroupés en association.

Un test de dépistage peut toutefois être effectué simplement en pratique médicale courante : il s'agit du Mini Mental State (MMS), dont le score obtenu donne une évaluation de la détérioration du fonctionnement cognitif^{16, 17, 18} (Cf. annexe 1). Bien que ce test aide au diagnostic de démence, sans toutefois être spécifique de la maladie d'Alzheimer, son utilité est principalement de permettre le suivi de l'évolution de la maladie. Le score maximal est de 30, le seuil de démence est généralement fixé à 26. On parle de démence modérée pour des scores compris entre 20 et 10, et de démence sévère en deçà de 10. L'interprétation des résultats doit tenir compte de l'âge, mais également et surtout du niveau de scolarisation et des éventuelles détériorations des fonctions sensorielles (audition et vision) ou motrices. Par ailleurs, un certain nombre de tests rapidement réalisés peuvent être utilisés dans le cadre d'une consultation non spécialisée permettent de mettre en évidence une perturbation discrète du fonctionnement cognitif : test de l'horloge (qui précise les fonctions visuo-spatiales), test de fluence verbale, épreuve de rappel des 5 mots, réalisation de gestes pour repérer une apraxie... Le retentissement des troubles cognitifs sur les activités de la vie quotidienne doit être apprécié. Deux échelles d'évaluation sont couramment utilisées :

- l'échelle *Instrumental Activities of Daily Living* (IADL) pour les activités instrumentales de la vie quotidienne¹⁹ : propreté, alimentation, habillage, soins personnels, déplacements, bains, et les activités courantes : aptitude à utiliser le téléphone, faire les courses, la préparation des aliments, l'entretien ménager, faire la blanchisserie, utiliser les transports en commun, prendre les médicaments, gérer les finances ; sa cotation se fait sur 14, plus le score est bas, plus l'autonomie est altérée ;
- et l'échelle *Activities of Daily Living* (ADL) pour les activités basiques de la vie quotidienne²⁰ : l'hygiène corporelle, l'habillage, l'aptitude pour aller aux toilettes, la continence, l'autonomie au cours des repas ; sa cotation se fait sur 6, plus le score est bas, plus l'autonomie est altérée.

3. L'examen somatique

La normalité de l'examen somatique, et en particulier de l'examen neurologique, est de règle au début. Cet examen doit notamment apprécier l'état général (notamment le poids) et cardio-vasculaire (hypertension artérielle, troubles du rythme cardiaque), le degré de vigilance (recherche d'une confusion mentale), et les déficits sensoriels (auditifs et visuels) et moteurs pouvant interférer avec la réalisation des tests neuropsychologiques. Des symptômes neurologiques peuvent par la suite apparaître tardivement à la phase d'état.

B. Les examens complémentaires

1. La biologie

Un bilan biologique limité comprenant une numération formule sanguine, un ionogramme plasmatique avec notamment une natrémie, une kaliémie et une calcémie, une albuminémie, une glycémie, une créatinémie avec clairance calculée de la créatinine, et un dosage de la TSH ultrasensible, est à faire systématiquement afin de rechercher d'une part une cause curable au troubles cognitifs observés et d'autre part afin de dépister une comorbidité. En fonction du contexte clinique, d'autres examens biologiques peuvent être demandés : dosage de la vitamine B12, des folates, bilan inflammatoire, bilan hépatique, sérologie syphilitique, HIV ou de la maladie de Lyme, analyse du liquide céphalo-rachidien (LCR)...

2. L'imagerie morphologique⁹

Le scanner cérébral et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale ont pour principal intérêt d'éliminer d'autres causes de démence, qui peuvent parfois prendre le masque d'une maladie d'Alzheimer : causes neurochirurgicales (en particulier certaines tumeurs de croissance lente, et les hématomes sous-duraux chroniques), causes vasculaires. Pour ces dernières, la sensibilité de l'IRM est nettement supérieure, en particulier pour objectiver des lésions sous-corticales de petite taille ou des anomalies de la substance blanche. On ne peut déceler la dégénérescence neuronale à l'échelle cellulaire, mais l'IRM en montre les conséquences : diminution du volume du cerveau, élargissement des espaces méningés, et modification de certaines structures anatomiques. Les études volumétriques en IRM du lobe temporal et surtout du complexe amygdalo-hippocampique pourraient à l'avenir trouver une place dans la démarche diagnostique²¹.

3. L'imagerie fonctionnelle⁹

Les limites de l'imagerie morphologique ont suscité des explorations métaboliques du cerveau. La tomographie par émissions de positons (TEP) est trop peu diffusée et trop onéreuse actuellement en France pour être proposée comme examen complémentaire systématique en pratique courante. En revanche, elle a permis de valider les études en tomographie à émission monophotonique (SPECT), dont la résolution spatiale est moins bonne mais suffisante pour un usage clinique. Cet examen peut être demandé en cas de

démence atypique, ou s'il existe un doute quant au diagnostic différentiel avec une démence fronto-temporale. On sait que la consommation de glucose et la perfusion cérébrale qui lui est couplée sont très sensibles au dysfonctionnement et à la perte synaptique. Ces derniers se traduisent par des altérations focales du métabolisme, bien avant qu'apparaissent des lésions morphologiques, telles une atrophie. Ainsi, des études en TEP ont montré que la « maladie d'Alzheimer probable » s'accompagne d'un profil évocateur d'hypométabolisme dans le néocortex pariéto-temporo-occipital²².

C. Les critères diagnostiques

Deux types de critères diagnostiques ont été développés : les critères du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-IV) et ceux du National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Strokes - Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA).

1. Le DSM-IV

Selon les critères du DSM-IV (**Cf. annexe 2**), le diagnostic de la maladie d'Alzheimer est fondé sur l'existence de troubles de la mémoire associés à d'autres troubles cognitifs, d'évolution progressive, entraînant une perte de l'autonomie. Ce diagnostic nécessite l'élimination d'autres causes possibles d'altération cognitive : tout d'abord les affections du système nerveux pouvant causer un déficit cognitif progressif (du fait de lésions dégénératives, vasculaires ou autres), mais aussi certaines affections systématiques pouvant altérer le fonctionnement intellectuel (carence vitaminique, troubles hydroélectrolytiques endocriniens, infections...), ou encore l'action délétère de certaines substances exogènes (alcool, médicaments). Enfin la confusion mentale ainsi que les troubles psychiatriques caractéristiques doivent être éliminés. L'âge de début est aussi pris en considération pour distinguer la maladie d'Alzheimer à début précoce (avant l'âge de 65 ans) de la maladie d'Alzheimer à début tardif (après l'âge d 65 ans).

2. Le NINCDS- ADRDA²³

Ces critères sont intéressants à utiliser dans la mesure où ils distinguent trois niveaux de précision diagnostique : possible, probable, et certain (**Cf. annexe 3**). Le diagnostic de maladie d'Alzheimer **possible** peut être évoqué devant un syndrome démentiel même atypique associé éventuellement à une pathologie systématique ou cérébrale et devant un

déclin progressif d'une seule fonction cognitive. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer **probable** représente le meilleur niveau de fiabilité en l'absence de données neuropathologiques. Il impose l'existence d'un syndrome démentiel évoqué cliniquement, confirmé par des tests neuropsychologiques, ayant débuté entre 40 et 90 ans, et l'absence de trouble de la vigilance comme d'affections générales ou cérébrales pouvant elles-mêmes être cause de troubles cognitifs. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable sera conforté par la présence de troubles aphasiques, apraxiques et agnosiques, par la notion d'antécédents familiaux de troubles similaires, par la constatation d'EEG normal ou perturbé de façon peu spécifique, par la présence d'un LCR normal, par un scanner cérébral objectivant simplement une atrophie, celle-ci progressant si plusieurs examens sont réalisés. En revanche, un certain nombre de données rendent le diagnostic aléatoire : début soudain, signes neurologiques focaux, crises d'épilepsies et troubles de la marche survenant précocement. Enfin, le diagnostic de maladie d'Alzheimer **certaine** impose l'association des critères de diagnostic de maladie d'Alzheimer probable à la mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenues par biopsie ou autopsie.

D. Le déclin cognitif rapide

Une fois le diagnostic de maladie d'Alzheimer porté, le médecin est souvent confronté à de nombreuses questions de la part du patient ou de sa famille concernant la sévérité de la pathologie, la vitesse d'évolution ou encore la durée pendant laquelle la maladie peut rester stable. La prédiction de la vitesse d'évolution de la maladie peut aider le clinicien, son patient et sa famille à prendre certaines décisions. Les modèles de prédiction de l'évolution peuvent également permettre d'identifier un certains nombres de marqueurs biologiques corrélés avec ce taux de progression. Enfin, une meilleure prédiction de la vitesse d'évolution peut avoir un impact considérable sur les modalités des essais cliniques. Cela pourrait permettre par exemple de mieux évaluer l'efficacité des thérapeutiques susceptibles de modifier le courant évolutif de la maladie à l'échelle individuelle.

Plusieurs études ont été faites ces dernières années afin de définir quels critères d'évaluations permettent de différencier les patients ayant un déclin cognitif rapide des patients ayant un déclin cognitif plus lent. C'est l'évaluation du score du MMS qui est la plus souvent utilisée pour évaluer ce déclin. En 2000, une méta-analyse²⁴ effectuée par une équipe canadienne, portant sur près de 3500 patients, évaluait la chute annuelle moyenne du MMS à un peu plus de 3 points chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer. Des

études^{25,26} visant à identifier les facteurs prédictifs du déclin cognitif rapide définissent ce dernier comme la perte d'au moins 4 points au score du MMS en 6 mois. En 2005, le groupe français REAL.FR, qui étudie une cohorte de 700 patients atteints de la maladie d'Alzheimer répartis sur 16 CHU, a proposé comme définition du déclin cognitif rapide la perte de 4 points ou plus au MMS sur 6 mois, puis la perte d'au moins 1 point les 6 mois suivants²⁷. En mars 2008, dans ses recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer²⁸, l'HAS définit le déclin cognitif rapide comme la perte d'au moins 3 points au MMS en un an.

Traitements

Le traitement actuel est uniquement symptomatique, puisque la cause du processus dégénératif, responsable de la maladie d'Alzheimer, reste à ce jour inconnue. En novembre 2007, la Commission de la Transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) a effectué une réévaluation des médicaments anti-Alzheimer²⁹. Avec le recul, elle a conclu que le service médical rendu (SMR) par ces médicaments reste important, compte tenu de la gravité de la maladie d'Alzheimer et du possible rôle structurant du médicament dans la prise en charge de la maladie.

I. Les traitements médicamenteux²

Quels que soient l'âge et le stade de la maladie auxquels le diagnostic est porté (hormis le stade très sévère), un traitement spécifique doit être envisagé, en prenant en compte le rapport bénéfice/risque. En France, ce traitement ne peut être instauré que par les neurologues, gériatres et psychiatres²⁸. Bien que l'évolution de la maladie d'Alzheimer vers la perte d'autonomie reste inexorable, il est possible de réduire certains troubles cognitifs et comportementaux (apathie et phénomènes hallucinatoires notamment). Ces effets peuvent avoir un retentissement favorable sur les activités quotidiennes des patients. Il n'est cependant pas établi que ces médicaments ralentissent le passage à un stade de sévérité supérieur, ni chez l'ensemble des patients, ni chez les patients « déclineurs rapides ». Il n'est pas non plus établi que ces médicaments retardent le placement des patients en institution spécialisée.

A. Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase

Ces médicaments dits « anticholinestérasiques » sont indiqués aux stades léger, modéré et modérément sévère de la maladie d'Alzheimer. Il en existe actuellement trois commercialisés en France : il s'agit du donépézil (Aricept[®]), de la galantamine (Reminyl[®] et Reminyl[®] LP) et de la rivastigmine (Exelon[®]). Ces médicaments bloquent la dégradation enzymatique, par la cholinestérase, de l'acétylcholine cérébrale au niveau de la fente synaptique. De fait, leur efficacité suppose qu'il existe suffisamment de neurones pré-synaptiques pour synthétiser l'acétylcholine, et que les récepteurs post-synaptiques soient

encore suffisamment fonctionnels. Ceci explique qu'ils soient indiqués uniquement aux stades léger et modéré de la maladie, lorsque subsiste une quantité suffisante de neurones cholinergiques; néanmoins leur poursuite est envisageable au stade sévère de l'évolution de la maladie en cas de bonne tolérance.

On distingue des inhibiteurs réversibles, irréversibles et pseudo-irréversibles de la cholinestérase. Les inhibiteurs réversibles ne se lient pas à l'enzyme mais empêchent le substrat de réagir avec elle. Leur action est de courte durée. Dans le cas des inhibiteurs irréversibles, il se forme une liaison covalente entre le médicament et l'enzyme mais cette liaison peut être lentement hydrolysée. La sélectivité du médicament pour l'acétylcholinestérase constitue également un élément important. En effet, un certain nombre de ces produits sont aussi des inhibiteurs de la butyrylcholinestérase, présente en périphérie, dans le foie et le plasma. La sélectivité constitue un atout théorique en réduisant les effets secondaires périphériques.

En raison de leur activité pharmacologique cholinomimétique, les inhibiteurs de la cholinestérase peuvent avoir des effets vagotoniques sur le rythme cardiaque (bradycardie, syncope,...), induire une rétention urinaire, être responsables de crises convulsives généralisées, induire ou exacerber des symptômes extra-pyramidaux. Ils doivent être utilisés avec précaution chez les malades présentant des antécédents d'asthme ou de maladie bronchopulmonaire obstructive, ou d'ulcère gastroduodéal.

1. La tacrine³⁰

C'est le premier médicament anticholinestérasique à avoir été commercialisé en France, sous le nom de Cognex®, en 1994. Inhibiteur réversible non sélectif de la cholinestérase, sa demi-vie courte nécessitait quatre prises quotidiennes. Il n'est actuellement plus utilisé, du fait d'une toxicité hépatique très importante, effet indésirable propre à la tacrine, qui nécessitait une surveillance bimensuelle des transaminases les premiers mois de traitement. Et surtout, la mise en évidence d'une carcinogenèse hépatique à long terme chez l'animal a rendu le rapport bénéfice/risque inacceptable. En dehors de la toxicité hépatique, d'autres événements indésirables étaient survenus en cours de traitement : fractures, confusions ou hallucinations (dans 2,5% des cas), hémorragies digestives (7,5% des cas), problèmes cardiovasculaires (malaises, syncopes, poussées tensionnelles, infarctus).

2. Le donépézil

Le donépézil est le second médicament commercialisé en France, sous le nom d'Aricept[®], en 1996. C'est un inhibiteur réversible, très sélectif. Il présente l'avantage d'être administré en une unique prise quotidienne, du fait de sa longue demi-vie. La prise à lieu de préférence le soir afin de minimiser les effets secondaires. Le donépézil est efficace dès la posologie de 5mg/jour, dose initiale du traitement, mais on peut augmenter le dosage jusqu'à 10mg/j après un mois de traitement, car chez quelques patients, une efficacité accrue est obtenue avec le dosage supérieur. Au cours des essais comparatifs³¹, les effets indésirables les plus fréquemment observés sous 10mg/j ont été : nausées (19%), diarrhées (15%), insomnies (14%), crampes musculaires (8%), asthénie (8%). Tous ces effets secondaires sont survenus principalement au cours des trois premières semaines de traitement. Les nausées, vomissements, diarrhées, et crampes sont des effets observés avec tous les médicaments cholinergiques.

En 2006, une méta-analyse³² a confirmé qu'un traitement par donépézil 5 ou 10 mg/j chez des patients ayant une maladie d'Alzheimer était plus efficace que le placebo en termes d'évolution des fonctions cognitives et d'impression clinique globale des soignants (14 études cliniques) après 3 mois, 6 mois et 1 an de traitement. A noter que selon les auteurs de ce travail, ce bénéfice a été établi chez les patients ayant une maladie d'Alzheimer à un stade de sévérité qualifié de léger à sévère (hors AMM actuellement). Un bénéfice sur les activités de la vie quotidienne et sur les troubles du comportement associés a aussi été observé. Cet impact, modeste, est moins bien documenté. Le choix de la posologie à 10 mg/j de donépézil par rapport à celle de 5 mg/j peut se discuter au vu des résultats observés : bénéfice clinique supplémentaire à 10 mg/j globalement marginal (notamment aucune différence entre les deux dosages selon l'évaluation à l'échelle du MMS et différence de 1 point à l'ADAS-Cog) mais meilleure tolérance à la posologie de 5 mg/j. A noter que les études les plus récentes n'ont pas évalué la posologie à 5 mg/j. On ne dispose pas de données permettant d'apprécier l'effet du donépézil à plus long terme³³.

3. La rivastigmine

La rivastigmine est le troisième médicament commercialisé en France, sous le nom d'Exelon[®], en 1998. Son avantage résiderait dans sa sélectivité régionale, avec une inhibition de la cholinestérase plus marquée au niveau de l'hippocampe et du cortex cérébrale. Sous forme de gélules, son administration nécessite deux prises journalières (matin et soir) et son efficacité est dose dépendante, de même que la plupart des effets

secondaires. Depuis 2007 est également disponible une forme de timbre transdermique (Exelon[®] Patch 5, délivrant 4,6 mg/jour de rivastigmine, et Exelon[®] Patch 10, délivrant 9,5 mg/jour de rivastigmine). La rivastigmine est efficace à partir de la dose de 6 mg/jour. La dose initiale d'adaptation posologique, de 3 mg/jour, n'est pas efficace. Au cours des essais comparatifs³⁴, durant lesquels 15% des patients ont abandonné le traitement du fait d'une mauvaise tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment observés ont été : nausées ou vomissements (61%), sensations vertigineuses (15%), diarrhées (15%), douleurs abdominales (11%), perte de poids (13% des patients ont eu une perte de poids d'au moins 7%). La rivastigmine est essentiellement métabolisée par les cholinestérases; elle se lie peu aux isoenzymes du cytochrome P450, qui sont impliquées dans le métabolisme de nombreux médicaments. Cela indique à priori un risque faible d'interactions pharmacocinétiques avec d'éventuels médicaments co-prescrits.

En 2006, une méta-analyse³⁵ a confirmé que, chez des patients ayant un diagnostic probable de maladie d'Alzheimer à un stade léger à modérément sévère, la rivastigmine a eu plus d'effet qu'un placebo sur la cognition et les activités de la vie quotidienne après 26 semaines de traitement et à une posologie de 6 à 12 mg/j. De même, moins de patients ont été classés aux stades les plus sévères après un traitement par rivastigmine. A une posologie comprise entre 1 et 4 mg/j, l'efficacité n'a porté que sur la cognition (écart de 2 points après 6 mois de traitement à l'ADAS-Cog). La quantité d'effets indésirables a été modeste, mais la durée d'évaluation des études randomisées ayant comparé la rivastigmine au placebo a été limitée à 6 mois³³.

4. La galantamine

La galantamine est le dernier médicament inhibiteur de l'acétylcholinestérase mis sur le marché en France, en 2001, sous le nom de Reminyl[®] et Reminyl[®] LP. La prise quotidienne se fait en deux fois par jour (matin et soir), ou en une prise quotidienne unique dans le cas de la forme à libération prolongée. La galantamine est efficace à partir de la dose de 16mg/jour. La dose initiale d'adaptation posologique, de 8mg/jour, n'est pas efficace. La dose quotidienne peut être augmentée à 24mg/j après une évaluation du bénéfice clinique et de la tolérance. Les effets indésirables les plus fréquents sont : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs abdominales, dyspepsie, anorexie, asthénie, sensation de vertiges, céphalées, somnolence et perte de poids. Une susceptibilité plus importante aux nausées, vomissements et à l'anorexie a été observée chez les femmes. Des cas de syncopes et de bradycardies sévères ont été rapportés.

En 2006, une méta-analyse³⁶ a confirmé que la galantamine a été plus efficace que le placebo sur la cognition (écart de 3 points à l'ADAS-Cog après 6 mois de traitement) et l'impression clinique globale. La quantité d'effets indésirables observée a été comparable à celle mise en évidence pour la rivastigmine ou le donépézil. Le bénéfice clinique mis en évidence a été modeste. Bien qu'il n'y ait pas d'effet dose-réponse statistiquement significatif, les posologies supérieures à 8 mg/jour ont été celles pour lesquelles des résultats statistiquement significatifs ont été principalement observés. Compte tenu de leurs limites méthodologiques, les résultats des études de suivi (phases d'extension) ou des comparaisons historiques n'ont pas permis d'apprécier l'intérêt à long terme (au-delà de 6 mois) de la galantamine³³.

B. La mémantine

La mémantine (Ebixa[®]), dont le mécanisme d'action est différent des anticholinestérasiques (elle facilite l'action d'un autre neurotransmetteur, le glutamate), est le seul médicament indiqué chez les patients au stade sévère de la maladie d'Alzheimer ; elle est également indiquée au stade modérément sévère et au stade modéré. La mémantine est efficace à la dose de 20 mg/jour. En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie doit être diminuée à 10 mg/jour.

En 2006, une méta-analyse³⁷ a confirmé que chez les patients ayant une forme modérément sévère (MMSE < 14) à sévère (MMSE < 10) de la maladie d'Alzheimer, des effets statistiquement significatifs en faveur de la mémantine à la posologie de 20 mg/j ont été mis en évidence dans plusieurs domaines (cognition et retentissement sur les activités de la vie quotidienne notamment). De plus, la fréquence de survenue de nouveaux épisodes d'agitation a été plus faible chez les patients traités par mémantine que chez ceux sous placebo ; mais aucune différence n'a été notée chez les patients déjà agités. La mémantine est bien tolérée. Une seule étude clinique a montré que l'association de la mémantine au donépézil entraîne chez certains malades un effet bénéfique supérieur à celui du donépézil seul. Il n'y a pas d'étude qui permette de situer l'apport de la mémantine par rapport aux médicaments anticholinestérasiques au stade modérément sévère. Dans les formes modérées de la maladie, l'efficacité de la mémantine paraît du même ordre de grandeur que celle des médicaments anticholinestérasiques²⁹.

C. Autres traitements

La prescription de psychotropes (antipsychotique, antidépresseur) pour le traitement des troubles de l'humeur et du comportement se justifie chez certains patients. Ainsi, 30 à 40% des patients traités par anticholinestérasiques reçoivent un antidépresseur, le plus souvent un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS), et 10 à 20% reçoivent un neuroleptique.

1. Les neuroleptiques²⁸

La prescription de neuroleptiques classiques n'est pas recommandée en raison de risque élevé d'évènements indésirables graves (syndrome extrapyramidal, chute, syndrome malin des neuroleptiques...). Néanmoins, en cas de symptômes psychotiques sévères (agitations, troubles du comportement mettant en danger le patient ou son entourage...) les neuroleptiques de dernière génération peuvent être utilisés : clozapine (Leponex[®]), olanzapine (Zyprexa[®]), rispéridone (Risperdal[®]).

2. Les antidépresseurs²⁸

Les antidépresseurs avec des effets anticholinergiques doivent être évités en raison d'un effet délétère possible sur les fonctions cognitives. En cas de dépression chez un patient dément, les IRS et le moclobémide (Moclamine[®], antidépresseur inhibant sélectivement la monoamine-oxydase de type A), doivent leur être préférés. Les IRS sont également indiqués en cas de troubles du comportement à type d'agitation, de déshinhibition, d'anxiété et d'irritabilité. En cas d'anxiété chronique, il faut éviter l'usage de benzodiazépines au long cours et privilégier la prescription d'un IRS.

3. Les hypnotiques²⁸

Si la prescription d'hypnotiques s'avère indispensable, il faut préférer des molécules à durée d'action courte : zolpidem (Stilnox[®]), et zopiclone (Imovane[®]).

II. Les traitements non médicamenteux³⁸

En 2007, les deux tiers des patients ne reçoivent aucun médicament. Or, l'intérêt de la prescription de ces médicaments ne réside pas seulement dans leurs effets, symptomatiques et temporaires. Ils ont également un important rôle structurant : leur prescription représente une occasion privilégiée de mettre en place une prise en charge thérapeutique à long terme médico-psycho-sociale individualisée, dont le médecin n'est qu'un des éléments, et pour favoriser un accompagnement personnalisé des patients avec le soutien des aidants.

A. Prise en charge du patient

La prescription de médicaments n'est qu'un des éléments de la stratégie de prise en charge des patients. Elle ne la résume pas. D'autres types d'interventions, non médicamenteuses, sont utiles aux patients (ateliers mémoire, ergothérapie, art-thérapie,...). Leurs objectifs visent à stimuler les capacités restantes du patient en vue d'améliorer sa qualité de vie :

- améliorer les fonctions cognitives, l'humeur, les troubles du comportement ;
- réduire le stress lié à la maladie et les causes de stress ;
- préserver le plus longtemps possible l'autonomie fonctionnelle (se nourrir, s'habiller, se laver, aller aux toilettes, se déplacer) ;
- préserver le plus longtemps possible les liens et échanges sociaux ;
- maintenir et améliorer la qualité de vie ;
- retarder le passage en institution ;
- aider, soulager et préserver la santé mentale et physique des aidants.

1. Stimulation cognitive globale

La stimulation cognitive est une intervention cognitivo-psycho-sociale (en rapport avec les situations de la vie quotidienne). Les activités proposées sont des mises en situation ou simulations de situations vécues (trajet dans le quartier, toilette, téléphone, etc.). Elle peut être proposée aux différents stades de la maladie d'Alzheimer, et adaptée aux troubles du patient. Son objectif est de ralentir la perte d'autonomie dans les activités de la vie quotidienne. Le programme comprend un volet pour les patients et un pour les aidants. La prise en charge initiée par les psychologues, psychomotriciens ou orthophonistes formés est prolongée par les aidants, à domicile ou en institution.

La stimulation cognitive doit être différenciée des séances d'animation, d'ateliers mémoire ou autres à visée occupationnelle.

La revalidation cognitive est une méthode de rééducation neuropsychologique visant à compenser un processus cognitif déficient. Elle peut être proposée aux stades légers de la maladie d'Alzheimer. Elle ne se conçoit qu'individuellement. Cette prise en charge ne peut être réalisée que par un personnel spécialisé.

2. Stimulation motrice

L'exercice physique (et notamment la marche) pourrait avoir un effet positif non seulement sur les capacités physiques et la prévention du risque de chutes, mais aussi sur certaines mesures cognitives, d'aptitudes fonctionnelles et certains aspects du comportement. L'intervention de kinésithérapeutes, de psychomotriciens et d'ergothérapeutes peut être sollicitée.

3. Traitements psychothérapeutiques

Les symptômes non cognitifs entraînent une détresse significative ou des comportements à risque. Ils doivent faire l'objet d'une analyse afin d'identifier les facteurs qui peuvent générer, aggraver ou améliorer de tels comportements. Cette évaluation doit inclure :

- l'état physique du patient ;
- l'état dépressif éventuel ;
- les douleurs
- la biographie individuelle ;
- les facteurs psychosociaux
- les facteurs environnementaux physiques
- l'analyse fonctionnelle et des comportements.

La musicothérapie, l'aromathérapie, la stimulation multi-sensorielle, la rééducation de l'orientation, la *reminiscence therapy*, la thérapie assistée d'animaux, les massages, la thérapie de présence simulée (vidéo familiale) et la luminothérapie peuvent améliorer certains aspects du comportement.

4. Prise en charge orthophonique

Cette prise en charge vise à maintenir et à adapter les fonctions de communication du patient (langage, parole et autres) et à aider la famille et les soignants à adapter leur comportement aux difficultés du malade. L'objectif principal est de continuer à communiquer avec lui, afin de prévenir d'éventuels troubles du comportement réactionnel. Elle peut être prescrite à différents stades de la maladie, l'approche thérapeutique devant être évolutive et s'adapter aux troubles du patient, à son comportement, à sa motivation, à son histoire personnelle et aux possibilités de coopération avec l'entourage.

La prise en charge orthophonique concerne également les troubles de la déglutition.

B. Prise en charge de l'entourage familial et maintien à domicile

Soixante pour cent des personnes atteintes sont actuellement à la charge des familles. Le rôle des « aidants familiaux » est essentiel dans la prise en charge des malades : ils contribuent notamment au soulagement et au réconfort des patients et au maintien dans leur cadre de vie habituel.

L'aide aux aidants est un élément essentiel de la prise en charge de la maladie. Il comporte plusieurs aspects :

- le soutien psychologique (centres d'accueil, central d'appel, groupe de paroles, soutien individuel,...) ;
- le répit (accueil de jour, hébergement temporaire) ;
- la prévention, la prise en charge, le suivi des problèmes médicaux (la morbidité observée chez les aidants étant plus élevée que celle observée chez des individus du même âge non aidants) ;
- l'aide aux aidants pour la prise en charge du patient (soins infirmiers, portage de repas, aides sociales, aides familiales, bénévoles, réseaux,...) ;
- l'aide financière (prestations spécifiques) ;
- la formation (gestion du stress, communication) et l'information (évolution de la maladie, conseils techniques).

C. Autres mesures

1. Mesures de protection des biens

Les mesures de protection s'imposent pour prévenir la dilapidation du patrimoine du patient, quand les fonctions cognitives de ce dernier ne lui permettent plus de gérer son budget, ou de se défendre contre une escroquerie. La loi du 5 mars 2007 applicable au 1^{er} janvier 2009 modifie le régime de protection juridique. Elle instaure notamment une nouvelle mesure : le mandat de protection future permettant à chacun d'organiser sa protection au cas où il ne serait plus capable de pourvoir seul à ses intérêts en raison d'une altération de ses facultés. Il prend la forme d'un acte notarié ou d'un acte sous seing privé. Par ailleurs, la loi prévoit un dispositif d'accompagnement social personnalisé (ASP) permettant d'aider les bénéficiaires des prestations sociales, en difficulté pour gérer leurs ressources. Cette mesure donne lieu à un contrat élaboré entre l'intéressé et le Département.

Il existe trois types de mesures de protection possibles :

- **la sauvegarde de justice** : c'est une mesure temporaire, qui dure initialement 2 mois, et pouvant être prolongée de 6 mois. Cette procédure est simple, pouvant s'appliquer en urgence. La sauvegarde de justice peut être mise en place sur simple déclaration faite au procureur de la République (par le médecin traitant par exemple), ou à l'initiative du juge des tutelles. La personne concernée conserve tous ses droits, mais elle est protégée contre certaines erreurs ou faiblesses. Le juge peut désigner un proche pour effectuer les actes indispensables à la sauvegarde du patrimoine de l'intéressé ;
- **la curatelle** : c'est une protection durable qui est réservée aux malades ayant besoin d'être conseillés ou contrôlés dans les actes de la vie civile. La procédure est plus complexe. La demande est faite aux juges des tutelles. Elle peut être faite par le patient lui-même, un parent, le juge des tutelles ou par le procureur de la République. Elle est accompagnée d'un certificat médical rédigé par un médecin expert. Elle se traduit par la désignation d'un curateur. Ce dernier doit rendre compte régulièrement au juge de son action. Le patient perd une partie de ses droits civils : il conserve son droit de vote, mais ne peut être élu ; mariages et donation ne sont possibles qu'avec l'accord du curateur. Il existe trois type de curatelle, offrant une protection plus ou moins importante : restreinte, ordinaire et étendue ;

- **la tutelle** : c'est un régime de protection durable et complet la tutelle est réservée aux malades majeurs qui ont besoin d'être représentés de manière continue dans les actes de la vie civile (signer un chèque, par exemple). La procédure est identique à celle de la curatelle, à la différence que le juge peut demander une réunion du conseil de famille. Il existe trois formes de tutelle, dont le niveau de protection est identique, mais les modalités de mise en œuvre différentes
 - *La tutelle ordinaire* : elle est administrée par le juge des tutelles, le conseil de famille et un tuteur. Désigné par le juge, ce dernier est lui-même soumis au contrôle d'un tuteur subrogé.
 - *L'administration légale* : le tuteur – qui peut être le conjoint ou un membre de la famille proche – assure la gestion sous le contrôle du juge.
 - *La gérance de tutelle* : le juge désigne un gérant de tutelle, qui peut être une association spécialisée ou le directeur de l'établissement d'accueil de la personne âgée. Le gérant peut percevoir les revenus de l'intéressé et régler toutes les dépenses d'entretien et de vie courante. Pour les autres actes, il doit s'adresser au juge des tutelles.

2. Institutionnalisation

Le passage en institution intervient habituellement à un stade tardif de la maladie, le plus souvent lorsque l'état psychologique et physique de l'aidant principal ne permet plus le maintien à domicile. L'épuisement de l'aidant représente d'ailleurs un facteur de risque d'entrée en institution, corrélé à la sévérité de la maladie.

L'entrée en institution est loin d'être un processus inéluctable avec la progression de la maladie. La décision d'entrer en institution devrait être l'aboutissement d'un processus élaboré au fil de l'évolution de la maladie, dans le cadre du projet de vie. Il convient :

- d'évoquer assez tôt cette question avec le patient, tant qu'il peut lucidement faire des choix ;
- de toujours rechercher l'avis du malade, respecter son choix, mais sans s'y laisser enfermer s'il semble déraisonnable ;
- de définir clairement les objectifs de l'institutionnalisation ;

- de prendre toute décision dans un travail en triangulation (malade, famille, soignants) dans le respect des rôles de chacun des intervenants autour de la personne;
- de conseiller l'aidant pour qu'il ne s'enferme pas dans des promesses impossibles de maintien à domicile à tout prix ;
- de dédramatiser l'image de l'institution pour permettre une meilleure qualité de vie au malade et lever la culpabilité des aidants et de l'entourage ;
- de proposer de visiter différentes structures, entre lesquelles le patient pourra faire son choix, voire envisager une intégration progressive par le biais de l'accueil de jour ou d'accueil en hébergement temporaire.

L'entrée en institution représente toujours un moment difficile pour le patient et son entourage dans l'évolution de la maladie. L'accompagnement est particulièrement utile durant cette période. L'institution doit être adaptée à la prise en charge de la démence et au stade de celle-ci.

Objectifs et méthode

I. Objectifs

A. Objectif principal

L'objectif principal de ce travail est d'étudier quels facteurs sont prédictifs d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints d'une démence d'Alzheimer, bénéficiant ou non d'un traitement anticholinestérasique. L'hypothèse de travail de départ est que les patients à haut niveau d'éducation sont plus à risque d'un déclin rapide car ils sont plus aptes à compenser les troubles initiaux de la maladie et donc à retarder le diagnostic de celle-ci.

B. Objectif secondaire

Le second objectif est d'étudier les raisons qui poussent le thérapeute à arrêter le traitement anticholinestérasique, chez les patients déclineurs rapides ou non.

II. Méthode

Notre travail se fera à l'aide d'une étude rétrospective portant sur les patients ayant consulté à la Consultation mémoire du Centre Mémoire de Recherche et de Ressources (CMRR) du service de médecine interne à orientation gériatrique du CHU de Nancy entre le 01 janvier 2006 et le 31 décembre 2006, et pour lesquels le diagnostic de démence d'Alzheimer est posé. Pour chaque patient inclus, nous avons recueilli les données depuis sa première consultation au CMRR en lien avec sa maladie d'Alzheimer jusqu'à sa dernière consultation durant l'année 2006 (date butoir le 31 décembre 2006). Toutes pathologies confondues, 1377 consultations ont eu lieu durant l'année 2006. Cette étude porte exclusivement sur les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, quel qu'en soit le stade, et quel que soit leur âge. Le premier critère d'exclusion est donc l'absence de diagnostic de maladie Alzheimer. Les patients ayant été initialement considérés comme atteints de la maladie d'Alzheimer mais dont le diagnostic a par la suite été modifié ne sont pas inclus dans notre étude. 196 patients remplissent cette condition *sine qua non* pour la période concernée.

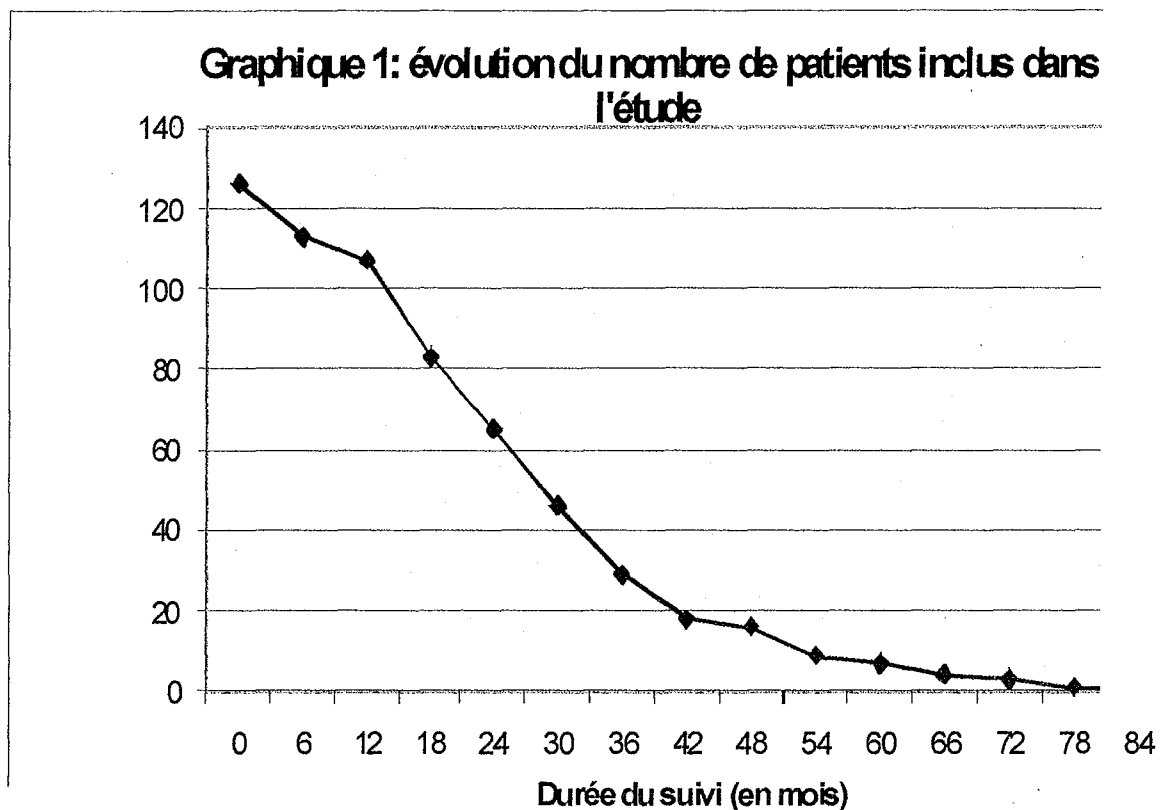
On retient comme définition d'un déclin cognitif rapide celle proposée par l'HAS²⁸, à savoir une perte de 3 points ou plus au score du MMS en un an.

Par conséquent, nous avons exclu de notre étude les dossiers des patients ne comportant pas de suivi du score du MMS permettant d'en évaluer le déclin, à savoir aucun ou un seul score du MMS dans le dossier. Pour les patients ayant un suivi inférieur à un an, nous avons inclus ceux qui avaient déjà une perte d'au moins 3 points au MMS lors de leur dernière évaluation (et qui donc sont considérés comme déclineurs rapides), mais nous avons exclus ceux qui avaient une perte inférieure à 3 point au MMS (et qui pour lesquels nous ne pouvons donc savoir si leur déclin sera rapide ou non à un an). 70 dossiers ne présentaient pas un suivi suffisant pour permettre leur exploitation dans notre étude. Trois des 126 patients finalement inclus ont participé à l'étude EXCEED au début de leur suivi au CMRR, étude de phase IV en double aveugle sur 24 mois visant à étudier les effets secondaires d'anticholinestérasiques (donépézil et rivastigmine). Leur traitement initial n'est par conséquent pas connu. Afin de pouvoir exploiter leurs dossiers (n°124, 125 et 126 de la base de données), nous les avons inclus à leur première consultation suivant leur sortie de l'étude en double aveugle.

Afin d'atteindre les différents objectifs fixés, pour chaque patient inclus, nous avons établi :

- une fiche recueillant les données invariables pour chaque patient (date de naissance, sexe, âge de survenue des premiers signes de la maladie, âge diagnostique de la maladie, niveau d'étude, latéralité, comorbidités, antécédent familiale de maladie d'Alzheimer, cause d'arrêt du suivi);
- ainsi que pour chaque consultation une fiche de données variables au cours du suivi (délai depuis la première consultation, délai depuis la dernière consultation, état civil, mode de vie, personne référente, existence d'une anxiété, d'une dépression, d'un syndrome extrapyramidal, de troubles du comportement, d'hallucinations, de chute récente, d'un événement de santé intercurrent depuis la dernière consultation, de signes d'épuisement du référent, mesure du poids, de la tension artérielle, de la fréquence cardiaque, calcul de l'indice de masse corporel, du score du MNA, du MMS, du ADL et du IADL, les traitements pris, les effets secondaires des médicaments anticholinestérasiques, les modifications des traitements anticholinestérasiques).

Seul un peu plus de la moitié des patients ayant consulté en 2006 était suivie au CMRR depuis de 2 ans ou plus (65 dossiers, soit 51,6% des patients inclus dans notre étude, ont un recul de 24 mois), et moins du quart depuis 3 ans ou plus (29 dossiers, soit 23,4% des patients, ont un recul de 36 mois). 16 patients ont bénéficié d'un suivi pendant 4 ans (soit 12,7%), 7 patients pendant 5 ans (soit 5,6%), 3 patients pendant 6 ans (soit 2,4%), et enfin 1 seul patient était suivis depuis 7 ans. Par conséquent, lors de l'analyse des données variables de notre étude, nous analyserons uniquement celles portant sur les 24 premiers mois du suivi afin que les résultats soient exploitables. Au-delà de cette durée, le nombre de dossiers est en effet trop faible pour que l'analyse ait une réelle valeur statistique.



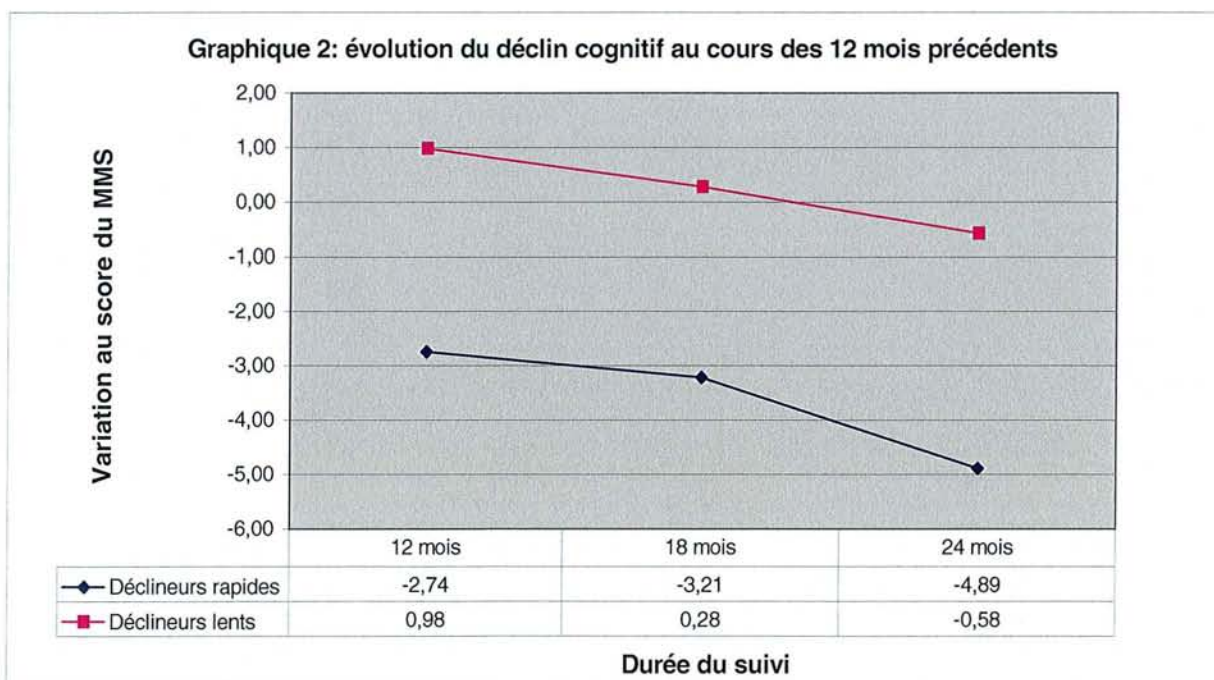
Le but de notre étude étant de rechercher des facteurs de risques de déclin cognitif rapide, dont nous avons donc retenu comme définition la perte d'au moins 3 points au score du MMS en 12 mois, nous avons réparti les patients en deux groupes : un groupe de déclineurs rapides, et un groupe de déclineurs lents. Nous avons fait le choix de répartir les patients en nous basant sur l'évolution du score au MMS sur toute la durée du suivi de chaque patient, et non pas seulement sur les 24 premiers mois du suivi retenus pour l'analyse statistique. Le point de départ retenu de ces 24 mois étant toujours la date de la première consultation au CMRR, certains patients déclineurs rapides voient donc leur déclin rapide survenir au delà de cette période.

Les deux groupes obtenus sont :

- le groupe 1, groupe des **déclineurs rapides**, chez qui a été constaté à un moment quelconque de leur suivi un déclin cognitif rapide au score au MMS; 77 patients, soit 61,1%, entrent dans ce groupe ;

- le groupe 2, groupe des patients pour lesquels il n'a pas été constaté de déclin cognitif rapide au cours de leur suivi; 49 patients, soit 38,9%, entrent dans ce groupe des **déclineurs lents**.

Le graphique ci-dessous montre la variation moyenne du score du MMS par rapport au score 12 mois auparavant pour chacun des deux groupes formés. Ainsi, le groupe des déclineurs rapides voit le score du MMS chuter de 2,74 points « seulement » en moyenne lors de la première année de suivi, mais de 4,89 points en moyenne lors de la deuxième année de suivi. Le groupe des déclineurs lents, quant-à-lui, voit son score au MMS augmenter en moyenne de 0,98 point la première année, avant de chuter de 0,58 point en moyenne lors de la deuxième année de suivi.



La base de données a été réalisée à l'aide du logiciel EXCEL®. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel SAS®. L'analyse statistique et l'interprétation ont été réalisées avec l'aide de Madame le Docteur Fabienne EMPEREUR du Service d'Epidémiologie et Evaluation Cliniques du CHU de Nancy. Pour les variables qualitatives, le test du Chi2 a été utilisé pour comparer le groupe des patients au déclin cognitif rapide au groupe des patients sans déclin cognitif rapide. Pour les variables quantitatives, le test de Student (comparaison de moyennes) a été utilisé. Le seuil de significativité retenu est de $p < 0,05$.

Résultats

I. Description de l'échantillon

A. Données invariables

1. Données qualitatives

a. Sexe, niveau d'études et latéralité

L'étude comporte 126 patients dont 95 femmes (75,4%) et 31 hommes (24,6%), soit un sexe ratio d'environ 3. 116 dossiers (92%) renseignent sur le niveau d'étude des patients. 9 d'entre-eux n'ont fait aucune étude (7,7%), 72 ont un niveau d'études primaires (62,1%), 17 ont un niveau secondaire (14,7%), et 18 ont fait des études supérieures (15,5%). 71 dossiers (56,3%) renseignent sur la latéralité des patients. 63 sont droitiers (88,7%), 5 sont gauchers (7,1%), et 3 sont ambidextres (4,2%) **Cf. tableau 1.**

b. Comorbidités et antécédent familiale de maladie d'Alzheimer

Les comorbidités sont majoritairement d'ordre cardiovasculaire : 64 patients (50,8%) ont une hypertension artérielle, 26 patients (20,6%) ont des troubles de la conduction cardiaque, 9 patients (7,1%) souffrent d'une pathologie cardiaque ischémique et 6 patients (4,8%) d'insuffisance cardiaque. Il existe un diabète chez 10 patients (7,9%), une insuffisance rénale chez 11 patients (8,7%), et 15 patients (11,9%) souffrent de broncho-pneumopathie chronique obstructive (asthme, bronchite chronique, emphysème). On retrouve une intoxication éthylique chez 4 patients (3,2%), encore active pour 3 d'entre eux (2,4%), ainsi qu'une intoxication tabagique chez 15 patients (11,9%), encore active pour 6 d'entre eux (4,8%). Par ailleurs, 23 patients (18,3%) ont des antécédents anxio-dépressifs, et on retrouve une hypoacousie chez 24 patients (19%) ainsi qu'une baisse de l'acuité visuelle chez 8 patients (6,3%). 20 patients (15,9%) ont au moins un membre de leur famille également atteint de la maladie d'Alzheimer **Cf. tableau 1.**

		NOMBRE	PROPORTION
Sexe	Femmes	95	75,4%
	Hommes	31	24,6%
Niveau d'études	Pas d'étude	9	7,7%
	Etudes primaires	72	62,1%
	Etudes secondaires	17	14,7%
	Etudes supérieures	18	15,5%
Latéralité	Droitier	63	88,7%
	Gaucher	5	7,1%
	Ambidextre	3	4,2%
Hypertension artérielle		64	50,8%
Trouble de la conduction cardiaque		26	20,6%
Pathologie cardiaque ischémique		9	7,1%
Insuffisance cardiaque		6	4,8%
Diabète		10	7,9%
Insuffisance rénale		11	8,7%
Bronchopneumopathie chronique obstructive		15	11,9%
Ethylysme	Actif	3	2,4%
	Sevré	1	0,8%
Tabagisme	Actif	6	4,8%
	Sevré	9	7,1%
Syndrome anxio-dépressif		23	18,3%
Hypoacousie		24	19%
Baisse de l'acuité visuelle		8	6,3%
Statut marital	Marié ou concubinage	59	47,6%
	Veuf	57	46%
	Divorcé	2	1,6%
	Célibataire	6	4,8%
Antécédent familial de maladie d'Alzheimer		20	15,9%

Tableau 1 : données qualitatives invariables

c. Statut marital

124 dossiers (98,4%) nous renseignent sur le statut marital des patients : 59 sont mariés ou vivent en concubinage (47,6%), 57 sont veufs (46%), 2 sont divorcés (1,6%) et 6 sont célibataires (4,8%) **Cf. tableau 1.**

2. Données quantitatives

a. Ages

Les premiers signes de la maladie apparaissent en moyenne à 75 ans et 7 mois (écart-type de 6 ans et 8 mois), l'âge minimum étant de 57 ans, et l'âge maximum de 90 ans. L'âge moyen à la première consultation est de 78 ans et 5 mois (écart-type de 6 ans et 5 mois), le plus jeune patient ayant 61 ans et le plus âgé 97 ans. Le diagnostic de maladie d'Alzheimer est posé en moyenne à 78 ans et 7 mois (écart-type de 6 ans et 4 mois), l'âge minimum étant de 62 ans, et l'âge maximum de 97 ans. Il est à noter que pour certains patients l'âge de diagnostic de la maladie est antérieur à l'âge de la première consultation au CMRR, ces patients ayant été suivis initialement dans d'autres centres de consultation mémoire ou par des spécialistes exerçant en ville.

	MOYENNE	ECART-TYPE	MINIMUM	MAXIMUM
Age des premiers signes	75 ans	6,7 ans	57 ans	90 ans
Age à la première consultation	78 ans	6,5 ans	61 ans	97 ans
Age lors du diagnostic	78 ans	6,4 ans	62 ans	97 ans

Tableau 2 : moyenne des âges

b. Score IADL et ADL

Le score sur l'échelle IADL était noté dans 65% des dossiers (82 sur 126) lors de la première consultation. Lors des consultations suivantes, il était rarement consigné dans les dossiers (2 dossiers à 6 mois et 24 mois, 6 dossiers à 12 mois et 5 dossiers à 18 mois). De même, le score sur l'échelle ADL était noté pour seulement 7,9% des dossiers (10 dossiers) lors de première consultation, et n'était plus évalué lors des consultations suivantes.

	NOMBRE	PROPORTION
0 point/4	15	18,3%
1 point/4	11	13,4%
2 points/4	15	18,3%
3 points/4	20	24,4%
4 points/4	21	25,6%

Tableau 3 : score IADL à la première consultation

c. Les médicaments non-anticholinestérasiques

Nous avons détaillé les médicaments pris lors de la première consultation. 15,9% des patients suivaient un traitement par benzodiazépine (un unique patient associait un anxiolytique et un hypnotique). 23,8% des patients prenaient un traitement antidépresseur, dans trois quarts des cas à base d'un inhibiteur de la recapture de la sérotonine (IRS). Seul deux patients étaient déjà sous mémantine lors de leur première consultation au CMRR, et 9 patients (7,1%) prenaient des neuroleptiques. 67 patients (53,2%) suivaient un traitement antihypertenseur : 24,6% prenaient des diurétiques, 17,5% des bêtabloquants, 15,9% des inhibiteurs calciques, 13,5% des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), et 11,9% des sartans. 20 patients (15,9%) prenaient quotidiennement de l'aspirine, et 17 patients (13,5%) avaient recours régulièrement à des antalgiques. Parmi les autres médicaments pris par 84,9% des patients, on retrouvait souvent des antiarthrosiques, des hormones thyroïdiennes, ou encore des statines. Lors des relevés des consultations suivantes, nous avons uniquement noté s'il y avait eu une modification des médicaments ainsi que le nombre total de médicaments pris, sans les détailler (à l'exception de la mémantine, du fait de son indication spécifique dans la démence).

		NOMBRE	PROPORTION
Benzodiazépine	Anxiolytique	12	9,5%
	Hypnotique	9	7,1%
Antidépresseur	Tricyclique	1	0,8%
	IRS	20	15,9%
	Autre	9	7,1%
Neuroleptique		9	7,1%
Antiépileptique		1	0,8%
Mémantine		2	1,6%
Antihypertenseur	Diurétique	31	24,6%
	IEC	17	13,5%
	Sartan	15	11,9%
	Inhibiteur calcique	20	15,9%
	Bêtabloquant	22	17,5%
	Central	8	6,3%
	Autre	3	2,4%
Antidiabétique oral		8	6,3%
Insuline		1	0,8%
Aspirine		20	15,9%
Antalgique		17	13,5%
Autre		107	84,9%

Tableau 4 : médicaments pris au début du suivi

B. Données variables à chaque consultation

1. Données qualitatives

a. Mode de vie

La majorité des patients vit en couple (entre 41,5% et 47,6%) ou seul (entre 23,1% et 29,6%). Entre 13,6% et 18,9% des patients vivent en institution (maison de retraite, foyer-logement,...), et entre 11% et 14,1% vivent avec leur famille (frères, sœurs, enfants,...).

	Seul		En couple		En famille		En institution	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
1 ^{ère} cs	37	29,6%	56	44,8%	15	12%	17	13,6%
6 mois	30	26,8%	49	43,7%	13	11,6%	20	17,9%
12 mois	26	24,5%	45	42,5%	15	14,1%	20	18,9%
18 mois	19	23,1%	39	47,6%	9	11%	15	18,3%
24 mois	17	26,2%	27	41,5%	9	13,8%	12	18,5%

Tableau 5 : mode de vie

b. Personne référante

Pour la plupart des patients, l'aidant principal est leur conjoint (entre 43,9% et 38,4%) ou un de leurs enfants (entre 40,8% et 46,2%). Un faible nombre de patients est principalement aidé par un frère ou une sœur (entre 0% et 2,4%). Les autres patients (entre 13,4% et 16,1%) sont aidés par une personne extérieure à la famille (voisin, infirmière,...).

	Conjoint		Enfant		Frère/Sœur		Autre	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
1 ^{ère} cs	54	43,2%	51	40,8%	3	2,4%	17	13,6%
6 mois	47	42%	46	41,1%	1	0,8%	18	16,1%
12 mois	44	41,5%	44	41,5%	1	0,9%	17	16,1%
18 mois	36	43,9%	34	41,5%	1	1,2%	11	13,4%
24 mois	25	38,4%	30	46,2%	0	0%	10	15,4%

Tableau 6 : personne référante / aidant principal

c. Syndromes anxieux, dépressif, extrapyramidal, et troubles du comportement

Entre 4,6% et 10,3% des patients présentent un état anxieux, et 4,6% à 9,5% des patients souffrent de dépression. Entre 6,1% et 9,6% des patients présentent un syndrome extrapyramidal. De 7,5% à 18,1% des patients ont présenté des troubles du comportement durant la durée de leur suivi.

	Anxiété		Dépression		Sd extrapyramidal		Pb de comportement	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
1 ^{ère} cs	13	10,3%	12	9,5%	8	6,4%	10	7,9%
6 mois	8	7%	10	8,8%	7	6,2%	13	11,5%
12 mois	9	8,4%	8	7,5%	7	6,5%	8	7,5%
18 mois	7	8,4%	7	8,4%	8	9,6%	15	18,1%
24 mois	3	4,6%	3	4,6%	4	6,1%	11	16,9%

Tableau 7 : anxiété, dépression, syndrome extrapyramidal et trouble du comportement

d. Hallucinations, chutes, événements de santé, et épuisement du référent

Jusqu'à 7,8% des patients ont souffert d'hallucinations. On note des chutes pour 0,9% à 7,1% des patients. 0,8% à 20% des patients ont souffert de problèmes de santé plus ou moins aigus au décours de leur suivi (syndrome infectieux sévère ayant nécessité une hospitalisation, cancer évolutif, fracture,...). Pour 3,2% à 7,2% des patients, des signes d'épuisement de l'aidant principal étaient notés lors des consultations.

	Hallucinations		Chute récente		Pb de santé		Epuisement de l'aidant	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
1 ^{ère} cs	1	0,8%	9	7,1%	1	0,8%	4	3,2%
6 mois	2	1,8%	7	6,2%	14	12,4%	7	6,2%
12 mois	0	0%	1	0,9%	11	10,3%	7	6,5%
18 mois	3	3,7%	2	2,4%	10	12%	6	7,2%
24 mois	5	7,8%	3	4,6%	13	20%	3	4,6%

Tableau 8 : hallucinations, chutes, événement de santé et épuisement du référent

2. Données quantitatives

Les données concernant le poids, l'indice de masse corporelle (IMC), la pression artérielle systolique et diastolique, la fréquence cardiaque ainsi que le score au MMS sont retranscrites dans les tableaux 9, 10, 11 et 12 suivants. Il faut noter que bien qu'il y ait des données manquantes à chaque consultation pour chacune de ces données, cela concerne principalement la corpulence des patients, puisqu'au mieux cette donnée est retrouvée dans 31,3% des dossiers (26 dossiers sur 83 patients encore suivis à 18 mois). Le score au MMS n'est également pas systématiquement retrouvé à chaque consultation (93,7% à la première, mais seulement 66,4% à celle des 6 mois de suivi) mais cela peut s'expliquer par le fait que son évaluation est habituellement faite tous les 12 mois.

a. Le poids et l'indice de masse corporelle

	Poids					Indice de Masse Corporelle (IMC)				
	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
1 ^{ère} cs	117	62,8 kg	13,3 kg	37 kg	102 kg	35	24,9 kg	3,9 kg	17,5 kg	31,5 kg
6 mois	103	62,7 kg	13,2 kg	39 kg	92 kg	30	24,8 kg	4,4 kg	18 kg	36,5 kg
12 mois	103	62,6 kg	13,1 kg	40 kg	98 kg	30	24,2 kg	4,2 kg	17 kg	36 kg
18 mois	79	62,4 kg	13,2 kg	40 kg	92 kg	26	24,5 kg	4,2 kg	18,5 kg	36 kg
24 mois	62	62,9 kg	12,9 kg	42 kg	91 kg	17	25,1 kg	3,1 kg	20 kg	31,5 kg

Tableau 9 : poids (en kilogrammes) et IMC

b. La pression artérielle

	Pression artérielle systolique					Pression artérielle diastolique				
	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
1 ^{ère} cs	115	147 mmHg	21 mmHg	100 mmHg	220 mmHg	115	75 mmHg	11 mmHg	50 mmHg	110 mmHg
6 mois	105	147 mmHg	24 mmHg	80 mmHg	215 mmHg	105	75 mmHg	12 mmHg	50 mmHg	100 mmHg
12 mois	102	143 mmHg	23 mmHg	100 mmHg	215 mmHg	102	74 mmHg	13 mmHg	50 mmHg	110 mmHg
18 mois	79	139 mmHg	19 mmHg	100 mmHg	200 mmHg	79	73 mmHg	12 mmHg	50 mmHg	130 mmHg
24 mois	61	142 mmHg	21 mmHg	100 mmHg	205 mmHg	61	72 mmHg	11 mmHg	40 mmHg	100 mmHg

Tableau 10 : pression artérielle systolique et diastolique (en millimètres de mercure)

c. La fréquence cardiaque

	Fréquence cardiaque				
	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
1 ^{ère} consultation	113	75,4 bpm	13,2 bpm	40 bpm	119 bpm
6 mois	101	75,6 bpm	13,8 bpm	41 bpm	120 bpm
12 mois	101	76,7 bpm	16,8 bpm	40 bpm	145 bpm
18 mois	78	76,3 bpm	15,8 bpm	48 bpm	148 bpm
24 mois	60	74,1 bpm	12,1 bpm	48 bpm	98 bpm

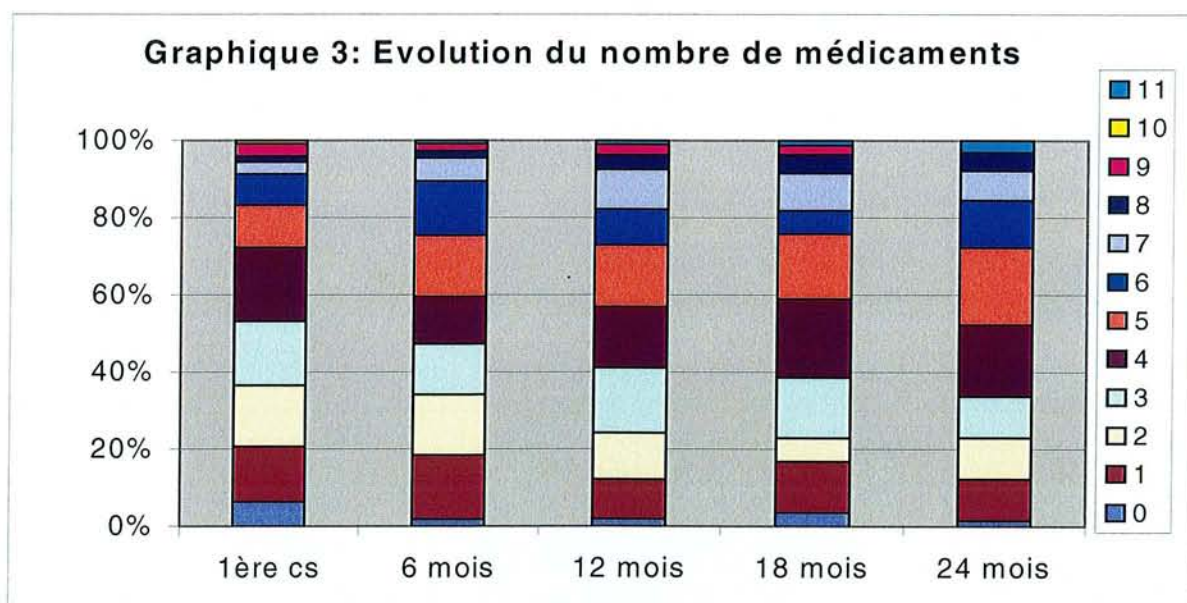
Tableau 11 : fréquence cardiaque (en battements par minute)

d. Le score au MMS

	Score au MMS				
	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
1 ^{ère} consultation	118	19,3	5,4	4	29
6 mois	75	18,7	5,1	0	27
12 mois	83	18	5,8	0	29
18 mois	66	17,1	6,8	3	29
24 mois	51	16,8	6,5	1	28

Tableau 12 : score au MMS (sur /30)

e. Le nombre de médicaments



Le nombre de médicaments pris par les patients apparaît relativement stable au cours de leur suivi. Une majorité d'entre eux prend entre 1 et 5 médicaments (77,1% des patients à la première consultation, 75,1% des patients à 6 mois, 71,1% à 12 mois, 72,4% à 18 mois et 70,9% lors de la consultation à 24 mois de suivi).

f. La mémantine

La proportion de patient pour lesquels un traitement par mémantine est prescrit augmente progressivement tout au long du suivi. Ainsi ils ne sont que 1,6% initialement à en bénéficier, mais la proportion passe à 12,5% dès le 6^{ème} mois de suivi, pour atteindre 32,3% lors du 24^{ème} mois de suivi.

	NOMBRE	PROPORTION
1 ^{ère} consultation	2	1,6%
6 mois	14	12,5%
12 mois	24	22,4%
18 mois	23	27,7%
24 mois	21	32,3%

Tableau 13 : proportion de patients traités par mémantine

g. Les médicaments anticholinestérasiques

18 patients (14,3% des patients) bénéficiaient déjà d'un traitement anticholinestérasique (ACE) lors de leur première consultation au CMRR, celui-ci ayant été instauré jusqu'à 60 mois auparavant. La proportion de patients traités passe à 86,7% à 6 mois de suivi, puis diminue légèrement. Au 24^{ème} mois de suivi, 81,5% des patients bénéficient d'un traitement anticholinestérasique. Il s'agit majoritairement de la rivastigmine (entre 48,5% et 55,5% des patients traités). On s'aperçoit que le rapport entre la prescription de donézépil et de galantamine se modifie au cours du suivi : initialement c'est le donézépil qui est le plus prescrit (34,7% contre 17,3% à 6 mois de suivi), puis la proportion de patients traités par galantamine augmente progressivement. Après 24 mois de suivi, il y a plus de patients traités par galantamine (26,4%) que de patients traités par donézépil (24,5%).

	ACE		Donépézil		Rivastigmine		Galantamine	
	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion	Nombre	Proportion
1 ^{ère} cs	18	14,3%	5	27,8%	10	55,5%	3	16,7%
6 mois	98	86,7%	34	34,7%	47	50%	17	17,3%
12 mois	90	84,1%	28	31,1%	46	51,1%	16	17,8%
18 mois	68	81,9%	19	27,9%	33	48,5%	16	23,5%
24 mois	53	81,5%	13	24,5%	26	49,1%	14	26,4%

Tableau 14 : répartition des traitements anticholinestérasiques

Parmi les patients traités par donépézil, la posologie la plus souvent prescrite est celle de 10 milligrammes par jour, reconnue comme parfois plus efficace que celle de 5 mg/j. A 6 mois de suivi la dose de 5 mg/j est prescrite dans 35,3% des cas, et un patient reçoit une dose de 7,5 mg/j. Cela correspond à la posologie d'instauration ou d'adaptation progressive du traitement, dans le but d'arriver à 10 mg/j avec la meilleure tolérance possible. La proportion de patients sous 10 mg/j de donépézil lors des consultations suivantes confirme cette adaptation : ils sont en effet 81,6% à 12 mois de suivi, 94,7% à 18 mois, et 84,6% au 24^{ème} mois de suivi **Cf. tableau 15.**

La rivastigmine est efficace à partir de 6 mg/j. La posologie est progressivement augmentée afin d'obtenir la plus forte dose avec le minimum d'effets secondaires. Ainsi dès le 12^{ème} mois de suivi, la posologie initiale de 1,5mg/j n'est plus retrouvée, et on s'aperçoit que la dose de 3mg/j est prescrite à de moins en moins de patients (36% initialement, seulement 3,8% après 24 mois). Plus le suivi se prolonge et plus les posologies les plus élevées (9 mg/j et 12 mg/j) sont atteintes : de 10% lors de la première consultation, on obtient 34,6% des patients prenant 9 mg/j après 24 mois de suivi ; idem pour 12 mg/j, la posologie la plus forte possible **Cf. tableau 16.**

La galantamine est efficace à partir de 16 mg/j. Les 3 patients prenant ce traitement lors de leur première consultation au CMRR ont d'ailleurs cette posologie de prescrite. Elle reste par la suite la posologie la plus fréquemment prescrite : 58,8% à 6 mois de suivi, 56,3% à 12 mois, 50% à 18 mois et 71,4% des patients après 24 mois de suivi. Lors de la consultation à 6 mois de suivi, un unique patient prenait 24 mg/j, mais on ne retrouve pas cette posologie prescrite à 12 mois de suivi. Idem concernant le patient prenant 24 mg/j après 18 mois de suivi, qui n'est pas retrouvé lors de la consultation à 24 mois. Cela peut s'expliquer soit par une sortie de l'étude (le dossier concerné n'ayant pas plus de recul dans le suivi du patient), soit par une mauvaise tolérance du médicament à cette posologie et en conséquence la reprise de la posologie inférieure, à savoir 16 mg/j **Cf. tableau 17.**

		NOMBRE	PROPORTION
1 ^{ère} consultation	5 mg	3	60%
	10 mg	2	40%
6 mois	5 mg	12	35,3%
	7,5 mg	1	2,9%
	10 mg	21	61,8%
12 mois	5 mg	7	18,4%
	10 mg	21	81,6%
18 mois	5 mg	1	5,3%
	10 mg	18	94,7%
24 mois	5 mg	2	15,4%
	10 mg	11	84,6%

Tableau 15 : posologie du traitement par donézépil

La proportion de patients traités par un anticholinestérasique et en subissant des effets secondaires est de 28,6% à 6 mois de suivi, puis diminue régulièrement pour atteindre 5,7% au 24^{ème} mois. Cette valeur est très proche de celle observée lors de la première consultation au CMRR (5,6%) et qui correspond en fait aux effets secondaires ressentis par les patients pour lesquels le traitement anticholinestérasique était débuté depuis plus ou moins longtemps. Cela s'explique d'une part par l'adaptation du traitement chez les patients présentant des effets secondaires (changement de posologie, ou de molécule), et d'autre part par une diminution naturelle des effets secondaires grâce à l'accoutumance de l'organisme au traitement **Cf. tableau 18.**

		NOMBRE	PROPORTION
1 ^{ère} consultation	1,5 mg	1	10%
	3 mg	3	36%
	6 mg	4	40%
	9 mg	1	10%
	12 mg	1	10%
6 mois	1,5 mg	1	2,1%
	3 mg	11	23,4%
	4,5 mg	3	6,4%
	6 mg	16	34%
	7,5 mg	2	4,3%
	9 mg	12	25,5%
	12 mg	2	4,3%
12 mois	3 mg	6	13%
	4,5 mg	2	4,3%
	6 mg	16	34,8%
	7,5 mg	2	4,3%
	9 mg	10	21,7%
	10,5 mg	2	4,3%
	12 mg	8	17,4%
18 mois	3 mg	4	12,1%
	6 mg	11	33,3%
	7,5 mg	2	6,1%
	9 mg	8	24,2%
	12 mg	8	24,2%
24 mois	3 mg	1	3,8%
	6 mg	7	26,9%
	9 mg	9	34,6%
	12 mg	9	34,6%

Tableau 16 : posologie du traitement par rivastigmine

		NOMBRE	PROPORTION
1 ^{ère} consultation	16 mg	3	100%
6 mois	4 mg	1	5,9%
	8 mg	4	23,5%
	12 mg	1	5,9%
	16 mg	10	58,8%
	24 mg	1	5,9%
12 mois	8 mg	4	25%
	12 mg	3	18,7%
	16 mg	9	56,3%
18 mois	4 mg	1	6,3%
	8 mg	4	25%
	12 mg	2	12,5%
	16 mg	8	50%
	24 mg	1	6,3%
24 mois	8 mg	2	14,3%
	10 mg	1	7,1%
	12 mg	1	7,1%
	16 mg	10	71,4%

Tableau 17 : posologie de la galantamine

	NOMBRE	PROPORTION
1 ^{ère} consultation	1	5,6%
6 mois	28	28,6%
12 mois	13	14,4%
18 mois	7	10%
24 mois	3	5,7%

Tableau 18 : proportion d'effets secondaires sous anticholinestérasique

II. Analyse comparative

A. Variables qualitatives

1. Sexe

Chacun des deux groupes est constitué d'environ trois quarts de femmes, proportion très identique à celle de l'ensemble de notre échantillon de patients. La différence entre les deux groupes n'est pas significative ($p=0,98$)

	Décliveurs rapides	Décliveurs lents	Echantillon total
Nombre de patients	77	49	126
Femme	75,32%	75,51%	75,4%
Homme	24,68%	24,49%	24,6%

Tableau 19 : comparaison selon le sexe

2. Niveau d'étude

La majorité des patients des deux groupes a atteint le niveau d'études primaires. Il y a plus de patients ayant effectué des études secondaires ou supérieures dans le groupes des décliveurs rapides. Néanmoins la différence n'est pas significative ($p=0,79$).

En groupant les patients en deux catégories de niveau d'études (pas d'étude et études primaires d'un côté, et études secondaires et supérieures de l'autre), la différence entre le groupe des décliveurs rapides et le groupe des décliveurs lents n'est pas non plus significative ($p=0,34$) bien que l'on retrouve toujours proportionnellement plus de patients au déclin rapide chez les patients à haut niveau d'études.

	Décliveurs rapides	Décliveurs lents	Echantillon total	
Nombre de patients	72	44	116	
Pas d'étude	6,94%	9,09%	7,7%	p=0,79
Etudes primaires	59,72%	65,91%	62,1%	
Etudes secondaires	16,67%	11,36%	14,7%	
Etudes supérieures	16,67%	13,64%	15,5%	
Bas niveau d'études	66,67%	75%	69,8%	p=0,34
Haut niveau d'études	33,33%	25%	30,2%	

Tableau 20 : comparaison selon le niveau d'études

3. Latéralité

La majorité des patients des deux groupes sont droitiers. On observe proportionnellement plus de gauchers dans le groupe de déclineurs rapides (9,3%), mais plus de patients ambidextres dans le groupe des déclineurs lents (7,14%). Néanmoins ces différences non pas de valeur statistiquement significative ($p=0,42$)

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Echantillon total
Nombre de patients	43	28	71
Droitier	88,37%	89,29%	88,73%
Gaucher	9,3%	3,57%	7,04%
Ambidextre	2,33%	7,14%	4,23%

Tableau 21 : comparaison selon la latéralité

4. Comorbidités

Aucune des comorbidités que nous avons étudiées n'apparaît comme un facteur de risque significatif de déclin cognitif rapide. On note toutefois que les quatre patients pour lesquels un éthyisme a été retrouvé ont présenté un déclin cognitif rapide. Du fait du faible nombre de patients concernés, la différence avec le groupe des déclineurs lents n'est pas significative ($p=0,27$). Les patients tabagiques ont également présenté plus souvent un déclin cognitif rapide, mais là encore de façon non significative ($p=0,20$). Concernant les pathologies cardiovasculaires, l'hypertension artérielle est représentée en proportion semblable dans les deux groupes ($p=0,97$), alors que l'on retrouve plus de pathologies cardiaques ischémiques chez les déclineurs rapides ($p=0,28$). A contrario, le diabète ($p=0,45$) et l'insuffisance rénale ($p=0,08$) apparaissent comme plus fréquents chez les déclineurs lents, sans valeur statistiquement significative néanmoins. On retrouve également moins d'hypoacousie ($p=0,09$) et de baisse de l'acuité visuelle ($p=0,51$) chez les déclineurs rapides, mais sans signification statistique.

		Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Echantillon total	
Nombre de patients		77	49	126	
Hypertension artérielle		50,65%	51,02%	50,79%	p=0,97 (NS)
Trouble de la conduction cardiaque		18,18%	24,49%	20,63%	p=0,39 (NS)
Pathologie cardiaque ischémique		9,09%	4,08%	7,14%	p=0,28 (NS)
Insuffisance cardiaque		5,19%	4,08%	4,76%	p=0,77 (NS)
Diabète		6,49%	10,20%	7,94%	p=0,45 (NS)
Insuffisance rénale		5,19%	14,29%	8,73%	p=0,08 (NS)
BPCO		11,69%	12,24%	11,9%	p=0,92 (NS)
Ethylisme	Actif	3,9%	0%	2,38%	p=0,27 (NS)
	Sevré	1,3%	0%	0,79%	
Tabagisme	Actif	5,19%	4,17%	4,8%	p=0,20 (NS)
	Sevré	10,39%	2,08%	7,2%	
Syndrome anxio-dépressif		19,48%	16,33%	18,25%	p=0,65 (NS)
Hypoacousie		14,29%	26,53%	19,05%	p=0,09 (NS)
Baisse de l'acuité visuelle		5,19%	8,16%	6,35%	p=0,51 (NS)

Tableau 22 : comparaison selon les comorbidités

5. Antécédent familial de maladie d'Alzheimer

Il n'y a pas de différence significative du nombre de cas d'antécédent familial de maladie d'Alzheimer entre les deux groupes (p=0,91).

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Echantillon total	
Nombre de patients	77	49	126	
Antécédent familial	15,58%	16,33%	15,87%	p=0,91 (NS)

Tableau 23 : comparaison selon les antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer

6. Statut marital

Les proportions de patients mariés (ou vivant en concubinage), veufs, divorcés ou célibataires est statistiquement équivalente dans les deux groupes ($p=0,31$).

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Echantillon total
Nombre de patients	75	49	124
Marié, concubinage	49,33%	44,9%	47,58%
Veuf	44%	48,98%	45,97%
Divorcé	0%	4,08%	1,61%
Célibataire	6,66%	2,04%	4,84%

Tableau 24 : comparaison selon le statut marital

7. Mode de vie

Le déclin cognitif apparaît plus rapide chez les patients vivants en couple ou en famille, alors que les patients vivants seuls ont un déclin plus lent, et ceci à tous les stades du suivi. Ces différences qui semblent se marquer de plus en plus au fil du suivi ne sont cependant jamais statistiquement significatives.

	Seul		En couple		En famille		En institution		
	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} cs	26,32%	34,69%	47,37%	40,82%	13,16%	10,2%	13,16%	14,29%	$p=0,74$ (NS)
6 mois	21,54%	34,04%	46,15%	40,43%	13,85%	8,51%	18,46%	17,02%	$p=0,48$ (NS)
12 mois	20,31%	36,95%	45,31%	38,1%	17,19%	9,52%	17,19%	21,43%	$p=0,43$ (NS)
18 mois	18%	31,25%	54%	37,5%	12%	9,38%	16%	21,88%	$p=0,38$ (NS)
24 mois	17,5%	40%	45%	36%	17,5%	8%	20%	16%	$p=0,22$ (NS)

Tableau 25 : comparaison selon le mode de vie

8. Personne référente

Les patients ayant pour principal aidant leur conjoint ou une personne extérieure à leur famille ont un déclin cognitif plus rapide à tous les stades du suivi, mais la différence n'est jamais statistiquement significative. Les patients dépendants d'un de leur enfant ont un déclin plus lent, mais également de façon non significative.

	Conjoint		Enfant		Frère ou sœur		Autre		
	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} cs	46,05%	38,78%	35,53%	48,98%	2,63%	2,04%	15,79%	10,2%	p=0,49 (NS)
6 mois	44,62%	38,3%	35,38%	48,94%	0%	2,13%	20%	10,64%	p=0,23 (NS)
12 mois	45,32%	35,71%	37,5%	47,62%	0%	2,38%	17,19%	14,29%	p=0,42 (NS)
18 mois	50%	34,38%	34%	53,13%	0%	3,13%	16%	9,38%	p=0,17 (NS)
24 mois	40%	36%	40%	56%	0%	0%	20%	8%	p=0,31 (NS)

Tableau 26 : comparaison selon l'aidant principal (personne référente)

9. Anxiété

Les patients chez qui sont relevés des signes d'anxiété ont un déclin cognitif plus rapide (sauf lors de la première consultation), mais sans signification statistique.

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} consultation	9,09%	12,24%	p=0,57 (NS)
6 mois	9,09%	4,26%	p=0,32 (NS)
12 mois	10,77%	4,76%	p=0,27 (NS)
18 mois	9,8%	6,25%	p=0,57 (NS)
24 mois	7,5%	0%	p=0,16 (NS)

Tableau 27 : comparaison selon l'anxiété

10. Syndrome dépressif

L'existence d'un syndrome dépressif n'est à aucun moment un facteur significatif de déclin rapide ou lent.

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} consultation	10,39%	8,16%	p=0,68 (NS)
6 mois	7,58%	10,64%	p=0,57 (NS)
12 mois	10,77%	2,38%	p=0,11 (NS)
18 mois	7,84%	9,38%	p=0,71 (NS)
24 mois	5%	4%	p=0,85 (NS)

Tableau 28 : comparaison selon la présence de symptômes dépressifs

11. Syndrome extrapyramidal

A chaque consultation, on note plus de signes extrapyramidaux dans le groupe des patients déclineurs rapides. La différence avec les patients déclineurs lents est significative dès la première consultation (p=0,02), et après 12 mois de suivi (p=0,03). Après 18 mois et 24 mois, il y a toujours plus de signes extrapyramidaux en faveur du groupe des déclineurs rapides, mais la différence n'est plus significative.

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} consultation	10,39%	0%	p=0,02 (S)
6 mois	9,09%	2,13%	p=0,13 (NS)
12 mois	10,77%	0%	p=0,03 (S)
18 mois	13,73%	3,13%	p=0,11 (NS)
24 mois	7,5%	4%	p=0,57 (NS)

Tableau 29 : comparaison selon la présence d'un syndrome extrapyramidal

12. Troubles du comportement

Les patients ayant un déclin cognitif rapide souffrent plus de troubles du comportement que les patients au déclin cognitif lent. Bien que cela soit le cas à chaque stade du suivi, seule la différence entre les deux groupes à 6 mois de suivi est significative ($p=0,04$).

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} consultation	9,09%	6,12%	$p=0,55$ (NS)
6 mois	16,67%	4,26%	$p=0,04$ (S)
12 mois	7,69%	7,14%	$p=0,92$ (NS)
18 mois	23,53%	9,38%	$p=0,1$ (NS)
24 mois	17,5%	16%	$p=0,88$ (NS)

Tableau 30 : comparaison selon la présence de troubles du comportement

13. Hallucinations

On relève globalement plus souvent des hallucinations chez les patients déclineurs lents, mais sans que cela ait une significativité statistique.

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} consultation	0%	2,04%	$p=0,21$ (NS)
6 mois	0%	4,26%	$p=0,09$ (NS)
12 mois	0%	0%	
18 mois	4%	3,13%	$p=0,84$ (NS)
24 mois	7,5%	8,33%	$p=0,9$ (NS)

Tableau 31 : comparaison selon la présence d'hallucinations

14. Chute récente

La notion de chute récente est statistiquement similaire dans les deux groupes. On note plus de chutes chez les patients au déclin cognitif rapide lors des 6^{ème} et 18^{ème} mois de suivi ; cette tendance est inversée lors de la première consultation et au 12^{ème} et 24^{ème} mois de suivi.

	Décliveurs rapides	Décliveurs lents	
1 ^{ère} consultation	3,9%	12,24%	p=0,08 (NS)
6 mois	9,09%	2,13%	p=0,13 (NS)
12 mois	0%	2,38%	p=0,21 (NS)
18 mois	3,92%	0%	p=0,26 (NS)
24 mois	2,5%	8%	p=0,3 (NS)

Tableau 32 : comparaison selon l'existence de chutes récentes

15. Événement de santé récent

La survenue de problème de santé aigu en cours de suivi n'apparaît pas liée à la rapidité du déclin cognitif.

	Décliveurs rapides	Décliveurs lents	
1 ^{ère} consultation	1,3%	0%	p=0,42 (NS)
6 mois	13,64%	10,64%	p=0,63 (NS)
12 mois	10,77%	9,52%	p=0,84 (NS)
18 mois	11,76%	12,5%	p=0,92 (NS)
24 mois	22,5%	16%	p=0,52 (NS)

Tableau 33 : comparaison selon les événements de santé récents

16. Signes d'épuisement de l'aidant principal

On note plus de signes d'épuisement chez les principaux aidants des déclineurs rapides (sauf à la première consultation), mais les deux groupes restent statistiquement similaires.

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} consultation	2,6%	4,08%	p=0,64 (NS)
6 mois	7,58%	4,26%	p=0,47 (NS)
12 mois	7,69%	4,76%	p=0,55 (NS)
18 mois	7,84%	6,25%	p=0,78 (NS)
24 mois	5%	4%	p=0,85 (NS)

Tableau 34 : comparaison selon les signes d'épuisement de l'aidant principal

17. Score à l'échelle IADL

Seul le score à la première consultation est exploitable. La différence entre les deux groupes n'est pas significative (p=0,83).

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	Echantillon total
Nombre de patients	47	35	82
0 point/4	14,89%	22,86%	18,29%
1 point/4	12,77%	14,29%	13,41%
2 points/4	17,02%	20%	18,29%
3 points/4	27,66%	20%	24,39%
4 points/4	27,66%	22,86%	25,61%

Tableau 35 : comparaison selon le score à l'échelle IADL

18. Nombre total de médicaments pris

Le nombre de médicaments pris n'apparaît pas comme significativement prédictif de la rapidité du déclin cognitif.

1 ^{ère} consultation	p=0,67 (NS)
6 mois	p=0,45 (NS)
12 mois	p=0,6 (NS)
18 mois	p=0,55 (NS)
24 mois	p=0,24 (NS)

Tableau 36 : comparaison selon le nombre total de médicaments

19. Traitements lors de la première consultation

Lorsque l'on détaille les médicaments pris par les patients au début de leur suivi, seule la prise régulière d'aspirine apparaît comme significativement différente entre les deux groupes ($p=0,03$). Elle apparaît liée à l'absence de déclin cognitif rapide. La prise de benzodiazépine ($p=0,73$), d'antidépresseur ($p=0,86$) ou encore d'antalgique ($p=0,46$) est légèrement supérieure chez les patients au déclin cognitif lent, mais la différence entre les deux groupes n'est pas significative. La prise de neuroleptique est supérieure dans le groupe des déclineurs rapides, mais sans significativité statistique ($p=0,29$). Les antihypertenseurs ne sont pas non plus liés à la rapidité du déclin cognitif ($p=0,58$) Cf. **tableau 37.**

		Décliveurs rapides	Décliveurs lents	
Benzodiazépine	Anxiolytique	9,09%	10,2%	p=0,73 (NS)
	Hypnotique	6,49%	8,16%	
Antidépresseur	Tricyclique	1,3%	0%	p=0,86 (NS)
	IRS	15,58%	16,33%	
	Autre	6,49%	8,16%	
Neuroleptique		9,09%	4,08%	p=0,29 (NS)
Antiépileptique		1,3%	0%	p=0,42 (NS)
Mémantine		1,3%	2,04%	p=0,75 (NS)
Antihypertenseur	Diurétique	23,4%	26,52%	p=0,58 (NS)
	IEC	18,2%	10,2%	
	Sartan	15,6%	6,12%	
	Inhibiteur calcique	15,6%	16,32%	
	Bêtabloquant	22,1%	10,2%	
	Central	3,9%	10,2%	
	Autre	3,9%	0%	
Antidiabétique oral		6,49%	6,12%	p=0,93 (NS)
Insuline		1,3%	0%	p=0,42 (NS)
Aspirine		10,39%	24,49%	p=0,03 (S)
Antalgique		11,69%	16,33%	p=0,46 (NS)
Autre		87,01%	81,63%	p=0,41 (NS)

Tableau 37 : comparaison selon les médicaments pris en début de suivi

20. Traitements par anticholinestérasiques

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes selon que les patients soient ou non traités par un médicament spécifique de la maladie d'Alzheimer au cours des 24 premiers mois de son suivi.

	Décliveurs rapides	Décliveurs lents	
1 ^{ère} consultation	16,88%	12,24%	p=0,48 (NS)
6 mois	86,36%	85,11%	p=0,85 (NS)
12 mois	84,62%	83,33%	p=0,86 (NS)
18 mois	84,31%	81,25%	p=0,72 (NS)
24 mois	82,5%	84%	p=0,88 (NS)

Tableau 38 : comparaison selon la prise d'anticholinestérasiques

21. Traitement par donézépil

Il y a plus de patients traités par donézépil dans le groupe des décliveurs rapides, mais la différence entre les deux groupes n'est jamais significative. Il faut noter que notre recueil de données ne nous permet pas de savoir si le donézépil a été instauré avant ou après la survenue d'un déclin cognitif rapide.

	Décliveurs rapides	Décliveurs lents	
1 ^{ère} consultation	5,2%	2,04%	p=0,51 (NS)
6 mois	33,33%	25,53%	p=0,51 (NS)
12 mois	27,69%	23,81%	p=0,82 (NS)
18 mois	31,37%	15,63%	p=0,49 (NS)
24 mois	25%	12%	p=0,34 (NS)

Tableau 39: comparaison selon la prise de donézépil

22. Traitement par rivastigmine

Il y a plus de patients traités par rivastigmine dans le groupe des déclineurs lents, notamment après 18 mois de suivi, mais la différence entre les deux groupes n'est jamais significative. De même que pour le donézépil, notre recueil de données ne nous permet pas de savoir si la rivastigmine a été instaurée avant ou après la survenue d'un déclin cognitif rapide.

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} consultation	10,4%	4,08%	p=0,79 (NS)
6 mois	39,39%	44,68%	p=0,8 (NS)
12 mois	43,08%	42,86%	p=0,46 (NS)
18 mois	35,29%	46,87%	p=0,51 (NS)
24 mois	32,5%	52%	p=0,66 (NS)

Tableau 40 : comparaison selon la prise de rivastigmine

23. Traitement par galantamine

La proportion de patients traités par galantamine est similaire dans les deux groupes, bien qu'après 24 mois de suivi il y ait plus de patients déclineurs rapides bénéficiant de ce traitement. La différence n'est néanmoins pas significative (p=0,61). Il faut noter que notre recueil de données ne nous permet pas de savoir si la galantamine a été instaurée avant ou après la survenue du déclin cognitif rapide.

	Déclineurs rapides	Déclineurs lents	
1 ^{ère} consultation	1,3%	4,08%	p=0,32 (NS)
6 mois	13,64%	17,02%	p=0,6 (NS)
12 mois	13,85%	16,67%	p=0,95 (NS)
18 mois	19,61%	19,75%	p=0,52 (NS)
24 mois	25%	16%	p=0,61 (NS)

Tableau 41 : comparaison selon la prise de galantamine

24. Effets secondaires des anticholinestérasiques

La rapidité du déclin cognitif observé n'est statistiquement pas liée à la survenue d'effets secondaires sous traitement anticholinestérasique.

	Décliveurs rapides	Décliveurs lents	
1 ^{ère} consultation	1,3%	0%	p=0,42 (NS)
6 mois	24,24%	25,53%	p=0,88 (NS)
12 mois	10,77%	14,29%	p=0,59 (NS)
18 mois	5,88%	12,5%	p=0,29 (NS)
24 mois	7,5%	0%	p=0,16 (NS)

Tableau 42 : comparaison selon la présence d'effets secondaires

25. Traitement par mémantine

En cours de suivi, la proportion de patients bénéficiant d'un traitement par mémantine augmente dans les deux groupes. Cette tendance apparaît plus marquée pour le groupe des décliveurs rapides, mais la différence entre les deux groupes reste néanmoins non significative.

	Décliveurs rapides	Décliveurs lents	
1 ^{ère} consultation	1,3%	2,04%	p=0,75 (NS)
6 mois	12,12%	13,04%	p=0,88 (NS)
12 mois	23,08%	21,43%	p=0,84 (NS)
18 mois	33,33%	18,75%	p=0,15 (NS)
24 mois	40%	20%	p=0,09 (NS)

Tableau 43 : comparaison selon la prise de mémantine

B. Variables quantitatives

1. Âges

Les premiers signes de la maladie d'Alzheimer apparaissent significativement plus tôt chez les patients au déclin cognitif rapide ($p=0,02$) : l'âge d'apparition des troubles est en moyenne de 74,5 ans pour ces patients (le cas le plus jeune de notre étude étant de 57 ans, et le plus âgé de 89 ans, avec un écart-type de 7 ans). Le groupe des patients ne présentant pas de déclin cognitif rapide a en moyenne 3 ans de plus lors de l'apparition des premiers signes de la maladie (77,5 ans, avec un écart-type de 5,6 ans, le cas le plus jeune étant de 63 ans et le plus âgé de 90 ans). Cette différence significative est également retrouvée lorsque l'on compare l'âge de la première consultation au CMRR ($p=0,02$) ainsi que l'âge auquel le diagnostic de maladie d'Alzheimer est posé ($p=0,02$), pour lesquels les patients déclineurs rapides sont en moyenne plus jeunes que les patients au déclin cognitif plus lent (2,7 ans plus jeunes lors de la première consultation et lors du diagnostic). Concernant l'âge des premiers signes de la maladie, 19 dossiers n'en faisaient pas mention.

	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
Déclineurs rapides	67	74,5 ans	7 ans	57 ans	89 ans	p=0,02 (S)
Déclineurs lents	40	77,5 ans	5,6 ans	63 ans	90 ans	

Tableau 44 : comparaison selon l'âge des premiers signes de maladie d'Alzheimer

	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
Déclineurs rapides	77	77,4 ans	6,8 ans	61 ans	92 ans	p=0,02 (S)
Déclineurs lents	49	80,1 ans	5,5 ans	66 ans	97 ans	

Tableau 45 : comparaison selon l'âge de la première consultation au CMRR

	Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
Déclineurs rapides	77	77,5 ans	6,7 ans	62 ans	93 ans	p=0,02 (S)
Déclineurs lents	49	80,2 ans	5,6 ans	64 ans	97 ans	

Tableau 46 : comparaison selon l'âge du diagnostic de maladie d'Alzheimer

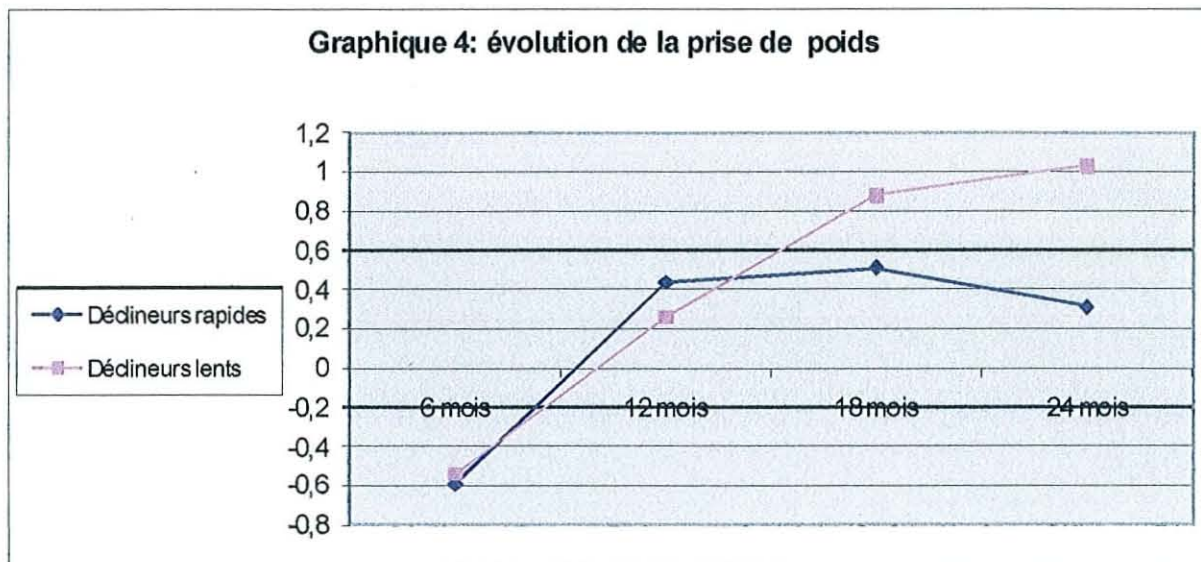
2. Poids et indice de masse corporelle

Le poids moyen des patients déclineurs rapides est de 63,7 kg lors de la première consultation (minimum 37 kg, maximum 102 kg, écart-type 14,7 kg), et diminue progressivement à chaque consultation pour atteindre 62,8 kg après 24 mois de suivi (minimum 42 kg, maximum 91 kg, écart-type 14,2 kg). Le poids moyen des patients déclineurs lents est de 61,4 kg lors de la première consultation (minimum 41 kg, maximum 86 kg, écart-type 10,7 kg), et augmente progressivement au cours du suivi pour atteindre 62,9 kg après 24 mois de suivi (minimum 44 kg, maximum 85 kg, écart-type 11 kg). La différence entre les deux groupes n'est cependant pas significative.

		Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
1 ^{ère} cs	Déclineurs rapides	72	63,7 kg	14,7 kg	37 kg	102 kg	p=0,36 (NS)
	Déclineurs lents	45	61,4 kg	10,7 kg	41 kg	86 kg	
6 mois	Déclineurs rapides	62	63,5 kg	14,9 kg	39 kg	92 kg	p=0,45 (NS)
	Déclineurs lents	41	61,5 kg	10,2 kg	42 kg	80 kg	
12 mois	Déclineurs rapides	63	63,2 kg	14,8 kg	41 kg	98 kg	p=0,57 (NS)
	Déclineurs lents	40	61,7 kg	9,9 kg	40 kg	82 kg	
18 mois	Déclineurs rapides	48	63 kg	14,7 kg	40 kg	92 kg	p=0,58 (NS)
	Déclineurs lents	31	61,4 kg	10,4 kg	41 kg	80 kg	
24 mois	Déclineurs rapides	38	62,8 kg	14,2 kg	42 kg	91 kg	p=0,99 (NS)
	Déclineurs lents	24	62,9 kg	11 kg	44 kg	85 kg	

Tableau 47 : comparaison selon le poids

Si l'on compare l'évolution du poids tous les six mois de chacun de deux groupes, on constate que les 6 premiers mois du suivi, les deux groupes affichent une tendance similaire à la perte de poids (0,59 kg pour les déclineurs rapides, contre 0,54 kg pour les déclineurs lents). Par la suite, on constate une prise de poids régulière pour les déclineurs rapides, et une prise de poids graduellement plus importante pour les déclineurs lents (1,03 kg entre le 18^{ème} et le 24^{ème} mois de suivi, contre 0,31 kg pour les déclineurs rapides). Néanmoins cette différence dans l'évolution de la prise de poids des deux groupes n'est pas significative.



		Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
6 mois	Déclineurs rapides	59	-0,59 kg	2,86 kg	-12 kg	+7 kg	p=0,95 (NS)
	Déclineurs lents	38	-0,54 kg	3,69 kg	-8 kg	+4 kg	
12 mois	Déclineurs rapides	52	+0,44 kg	3,15 kg	-8 kg	+6 kg	p=0,78 (NS)
	Déclineurs lents	33	+0,26 kg	2,73 kg	-9 kg	+5 kg	
18 mois	Déclineurs rapides	47	+0,51 kg	3,05 kg	-6 kg	+8 kg	p=0,61 (NS)
	Déclineurs lents	25	+0,88 kg	2,74 kg	-5 kg	+6 kg	
24 mois	Déclineurs rapides	32	+0,31 kg	3,36 kg	-6 kg	+9 kg	p=0,42 (NS)
	Déclineurs lents	20	+1,03 kg	2,45 kg	-5 kg	+5 kg	

Tableau 47 bis : comparaison selon l'évolution du poids

L'indice de masse corporelle (IMC) n'est pas significativement différent entre les deux groupes de patients. Il faut néanmoins noter que peu de dossiers de notre étude renseignaient sur sa valeur (au mieux 31,3% à 18 mois). La valeur statistique n'est par conséquent que difficilement interprétable.

		Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
1 ^{ère} cs	Décliveurs rapides	25	24,6	4,1	17,5	31,5	p=0,4
	Décliveurs lents	10	25,7	3,2	21	31	7 (NS)
6 mois	Décliveurs rapides	21	24,6	5	18	36,5	p=0,7
	Décliveurs lents	9	25,1	2,8	20	29	9 (NS)
12 mois	Décliveurs rapides	22	23,9	4,6	17	36	p=0,4
	Décliveurs lents	8	25,2	2,6	21,5	30	6 (NS)
18 mois	Décliveurs rapides	17	23,6	4	18,5	32	p=0,1
	Décliveurs lents	9	26,3	4,1	22	36	2 (NS)
24 mois	Décliveurs rapides	10	25,1	3,6	21	31,5	p=0,9
	Décliveurs lents	7	25,2	2,5	20	27,5	4 (NS)

Tableau 48 : comparaison selon l'indice de masse corporelle

3. Pression artérielle systolique, diastolique et fréquence cardiaque

Ni la pression artérielle systolique, ni la pression artérielle diastolique, et ni la fréquence cardiaque ne sont significativement différentes entre les deux groupes.

		Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
1 ^{ère} cs	Décliveurs rapides	72	147 mmHg	19 mmHg	100 mmHg	200 mmHg	p=0,84
	Décliveurs lents	43	148 mmHg	23 mmHg	110 mmHg	220 mmHg	(NS)
6 mois	Décliveurs rapides	63	145 mmHg	26 mmHg	80 mmHg	215 mmHg	p=0,33
	Décliveurs lents	42	150 mmHg	20 mmHg	105 mmHg	195 mmHg	(NS)
12 mois	Décliveurs rapides	63	144 mmHg	26 mmHg	100 mmHg	215 mmHg	p=0,51
	Décliveurs lents	39	141 mmHg	18 mmHg	105 mmHg	180 mmHg	(NS)
18 mois	Décliveurs rapides	49	138 mmHg	19 mmHg	100 mmHg	190 mmHg	p=0,63
	Décliveurs lents	30	140 mmHg	20 mmHg	110 mmHg	200 mmHg	(NS)
24 mois	Décliveurs rapides	38	138 mmHg	20 mmHg	100 mmHg	185 mmHg	p=0,07
	Décliveurs lents	23	148 mmHg	22 mmHg	115 mmHg	205 mmHg	(NS)

Tableau 49 : comparaison selon la pression artérielle systolique (en mmHg)

		Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
1 ^{ère} cs	Déclineurs rapides	72	75 mmHg	12 mmHg	50 mmHg	110 mmHg	p=0,6
	Déclineurs lents	43	74 mmHg	10 mmHg	50 mmHg	95 mmHg	(NS)
6 mois	Déclineurs rapides	63	74 mmHg	12 mmHg	50 mmHg	100 mmHg	p=0,23
	Déclineurs lents	42	77 mmHg	12 mmHg	50 mmHg	100 mmHg	(NS)
12 mois	Déclineurs rapides	63	75 mmHg	13 mmHg	50 mmHg	110 mmHg	p=0,18
	Déclineurs lents	39	72 mmHg	12 mmHg	50 mmHg	90 mmHg	(NS)
18 mois	Déclineurs rapides	49	74 mmHg	12 mmHg	50 mmHg	130 mmHg	p=0,36
	Déclineurs lents	30	72 mmHg	12 mmHg	50 mmHg	100 mmHg	(NS)
24 mois	Déclineurs rapides	38	71 mmHg	12 mmHg	40 mmHg	100 mmHg	p=0,33
	Déclineurs lents	23	74 mmHg	8 mmHg	60 mmHg	90 mmHg	(NS)

Tableau 50 : comparaison selon la pression artérielle diastolique (en mmHg)

		Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
1 ^{ère} cs	Déclineurs rapides	71	77 mmHg	12 mmHg	40 mmHg	103 mmHg	p=0,27
	Déclineurs lents	42	74 mmHg	15 mmHg	50 mmHg	119 mmHg	(NS)
6 mois	Déclineurs rapides	62	76 mmHg	14 mmHg	41 mmHg	103 mmHg	p=0,79
	Déclineurs lents	39	75 mmHg	14 mmHg	45 mmHg	120 mmHg	(NS)
12 mois	Déclineurs rapides	63	76 mmHg	18 mmHg	40 mmHg	145 mmHg	p=0,54
	Déclineurs lents	38	78 mmHg	15 mmHg	52 mmHg	114 mmHg	(NS)
18 mois	Déclineurs rapides	48	75 mmHg	17 mmHg	40 mmHg	148 mmHg	p=0,21
	Déclineurs lents	30	79 mmHg	13 mmHg	50 mmHg	112 mmHg	(NS)
24 mois	Déclineurs rapides	37	73 mmHg	12 mmHg	48 mmHg	98 mmHg	p=0,22
	Déclineurs lents	23	77 mmHg	12 mmHg	51 mmHg	96 mmHg	(NS)

Tableau 51 : comparaison selon la fréquence cardiaque (en battements par minute)

4. Le score au MMS

La moyenne du score au MMS du groupe des déclineurs rapides est initialement de 19,5 points, puis chute progressivement jusqu'à 15,3 points au bout de 24 mois. La moyenne du groupe des déclineurs lents est initialement plus basse à 18,9 points (différence non significative, $p=0,57$), mais reste stable tout au long du suivi. La différence entre les deux groupes s'accroît donc progressivement, pour devenir significative après 24 mois ($p=0,03$).

		Nombre	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum	
1 ^{ère} cs	Déclineurs rapides	74	19,5	5,3	5	28	$p=0,57$ (NS)
	Déclineurs lents	44	18,9	5,6	4	29	
6 mois	Déclineurs rapides	49	18,5	5,3	0	27	$p=0,61$ (NS)
	Déclineurs lents	26	19,1	4,9	10	27	
12 mois	Déclineurs rapides	56	17,6	6,3	0	29	$p=0,38$ (NS)
	Déclineurs lents	27	18,9	4,5	10	29	
18 mois	Déclineurs rapides	40	16	6,9	3	27	$p=0,09$ (NS)
	Déclineurs lents	26	18,9	6,5	3	29	
24 mois	Déclineurs rapides	31	15,3	7,1	1	27	$p=0,03$
	Déclineurs lents	20	19,3	4,7	10	28	

Tableau 52 : comparaison selon le score au MMS (sur /30)

C. Les raisons d'arrêt des traitements anticholinestérasiques

1. Effets secondaires observés

Sur les 126 patients que comporte notre étude, 109 ont bénéficié d'un traitement anticholinestérasique, soit 86,5%. Les raisons pour lesquelles 17 patients n'ont pas été traités par un anticholinestérasique sont principalement des antécédents de trouble du rythme cardiaque (47,1%) **Cf. tableau 49.**

Parmi les patients traités, 55 (50,5%) ont ressenti des effets secondaires sous traitement anticholinestérasique. Sous donézépil, 20 patients ont souffert d'un ou plusieurs effets indésirables : troubles digestifs (70%), amaigrissement (15%), crampes (10%) **Cf. tableau 50.** Sous rivastigmine, 34 patients ont souffert d'effets indésirables : troubles digestifs (64,7%), amaigrissement (38,2%), crampes et trouble du rythme cardiaque (14,7%) **Cf. tableau 51.** Sous galantamine, 10 patients ont souffert d'effets indésirables : troubles digestifs (50%), amaigrissement et troubles du rythme cardiaque (20%) **Cf. tableau 52.**

	Nombre de cas	Proportion
Antécédent de trouble du rythme cardiaque	8	47,1%
Stade sévère de démence	3	17,6%
Antécédent d'asthme sévère	2	11,8%
Antécédent épileptique	1	5,9%
Refus de traitement par la famille	1	5,9%
Pas de raison retrouvée	2	11,8%

Tableau 53 : causes d'absence de traitement par anticholinestérasique

	Nombre de cas	Proportion
Troubles digestifs	14	70%
Amaigrissement	3	15%
Crampes	2	10%
Hépatite	1	5%
Dyskinésies	1	5%
Sciatique	1	5%
Altération de l'état général	1	5%
Asthénie	1	5%

Tableau 54 : effets secondaires sous donézépil

	Nombre de cas	Proportion
Troubles digestifs	22	64,7%
Amaigrissement	13	38,2%
Crampes	5	14,7%
Trouble du rythme cardiaque	5	14,7%
Asthénie	4	11,8%
Vertiges, lipothymie	2	5,9%
Crise d'épilepsie	1	2,9%
Allergie	1	2,9%

Tableau 55 : effets secondaires sous rivastigmine

	Nombre de cas	Proportion
Troubles digestifs	5	50%
Amaigrissement	2	20%
Trouble du rythme cardiaque	2	20%
Crampes	1	10%
Insomnie	1	10%
Confusion	1	10%

Tableau 56 : effets secondaires sous galantamine

2. Causes de substitution d'un médicament anticholinestérasique

La survenue d'effets indésirables est une cause d'arrêt du traitement incriminé. Il s'agit alors soit de lui substituer un autre médicament anticholinestérasique, soit d'arrêter définitivement la prise de toute molécule anticholinestérasique. L'autre raison d'arrêt de ces traitements est le constat d'une inefficacité thérapeutique.

Dans le cadre d'une substitution de traitement, on s'aperçoit que le premier motif (41,2%) est la survenue de troubles digestifs (36,9% des cas de substitution de donézépil par un autre anticholinestérasique, 80% des cas de substitution de la rivastigmine, et 36% des cas concernant la galantamine). L'absence d'efficacité du médicament est la raison de sa substitution dans 35,3% des cas (36,9% pour le donézépil, 10% pour la rivastigmine, et 48% pour la galantamine). On retrouve comme autres motifs de modification de la molécule anticholinestérasique : 2 cas d'amaigrissement (1 sous donézépil, et 1 sous galantamine), 1 cas d'hépatite, 1 cas de dyskinésie, 1 cas de trouble du rythme, et 1 cas de sciatique.

	donézépil	rivastigmine	galantamine	Total
Inefficacité	7	1	4	12
Troubles digestifs	7	4	3	14
Amaigrissement	1	0	1	2
Hépatite	1	0	0	1
Dyskinésie	1	0	0	1
Trouble du rythme cardiaque	0	0	1	1
Sciatique	1	0	0	1
Pas de cause retrouvée	1	0	1	2

Tableau 57 : causes de substitution d'un médicament anticholinestérasique

3. Causes d'arrêt définitif des médicaments anticholinestérasiques

23,6% des patients (13 sur 55) ayant subi des effets secondaires ont dû arrêter définitivement toute prise de médicament anticholinestérasique. Dans 46,2% des cas, la cause était la persistance de troubles digestifs sévères, et l'apparition de trouble du rythme dans 36,8% des cas. L'inefficacité du traitement motivait le thérapeute à ne pas poursuivre les anticholinestérasiques dans 15,3% des cas. Dans un cas, la survenue d'une réaction allergique à l'instauration d'un traitement par rivastigmine imposait l'arrêt définitif des médicaments anticholinestérasiques.

	donézépil	rivastigmine	galantamine	Total
Inefficacité	1	1	0	2
Troubles digestifs	2	4	0	6
Trouble du rythme cardiaque	0	3	1	4
Allergie	0	1	0	1

Tableau 58 : causes d'arrêt du traitement anticholinestérasique

Discussion

I. La méthodologie

Le recueil des données et l'analyse des deux groupes ont été réalisés en essayant de limiter au maximum les biais potentiels. L'idéal aurait été de réaliser une étude prospective sur deux groupes similaires en nombre, mais cela était difficilement réalisable de part la nature imprévisible de la survenue d'un déclin cognitif rapide. Dans la mesure où nous souhaitions avoir le recul le plus grand possible, le choix d'un recueil rétrospectif des données s'imposait comme le plus réaliste. Cela a eu comme inconvénient un recueil de données parfois parcellaire du fait même que toutes les données recherchées n'avaient pas été systématiquement notées lors de chaque consultation. On constate également que l'exploitation des données n'est valable que jusqu'à 24 mois de recul, puisqu'au delà le nombre de dossiers est trop faible pour permettre l'interprétation de la comparaison des deux groupes. A posteriori, le choix de l'étude rétrospective n'apparaît donc pas idéal. Il existe sans doute aussi un biais dans la sélection des patients, puisque le CMRR fait office de centre référence pour les cas difficiles. On peut par conséquent poser l'hypothèse d'une population de patients à déclin rapide plus importante dans la population suivie au CMRR que dans la population générale de patients atteints par la maladie d'Alzheimer.

II. Le choix de la définition du déclin cognitif rapide

Pour répartir les patients en fonction de leur déclin cognitif, nous avons choisi de nous baser sur la définition donnée par l'HAS²⁸, à savoir la perte de 3 points et plus au MMSE en un an. De nombreux auteurs basent leurs études sur d'autres définitions du déclin cognitif rapide, soit en considérant une perte plus rapide de points au MMSE, soit en se basant sur d'autres tests comme l'*Alzheimer Disease Assessment Scale-Cognitive* (ADAS-Cog) ou l'*Alzheimer Disease Cooperative Study-Activities of Daily living Scale* (ADCS-ADL) par exemple. La comparaison des résultats de notre étude avec les données de la littérature sera donc à relativiser en fonction de ces différences de définition et d'évaluation de déclin cognitif. Ainsi dans notre étude, le groupe des déclineurs rapides représente 61,1% de notre échantillon. Cette proportion est nettement supérieure à celle retrouvée en 2005 dans l'étude ELSA²⁷ du Groupe REAL.fr qui définissait le déclin

cognitif rapide comme la perte d'au moins 4 points au MMSE en 6 mois avec la perte d'au moins 1 point supplémentaire les 6 mois suivants, et à celle retrouvée en 2008 par Cortes *et al.*³⁹; la proportion de déclineurs rapides était proche de 11% dans ces deux études. Dans le cadre de notre étude, si l'on avait pris comme définition du déclin cognitif rapide celle proposée par le Groupe REAL.fr, on aurait ainsi obtenu « seulement » 27,7% de patients déclineurs rapides. Notre étude est au final exploitable avec un recul de 24 mois. Les études de notre bibliographie ont des durées très hétérogènes, certaines ne durant que 6 mois, alors que d'autres durent plusieurs années. Si l'on considère uniquement la survenue d'un déclin cognitif rapide, il apparaît logique de penser que sa prévalence est plus importante lorsque les études ont une durée ou un recul important.

III. Les données étudiées

A. Sexe

Notre échantillon comporte 126 patients, dont 75% de femmes, ce qui est conforme aux données épidémiologiques de la maladie d'Alzheimer^{3, 40}. La représentativité féminine dans chacun des groupes est également proche de 75%. Le sexe ne semble donc pas être un facteur lié au déclin cognitif rapide. Des études française²⁵, coréenne⁴¹ et canadienne⁴² ne retrouvent pas non plus de corrélation entre le sexe et le déclin cognitif.

B. Ages

L'âge d'apparition des premiers signes de la maladie, de la première consultation au CMRR ainsi que celui du diagnostic apparaissent corrélés avec la rapidité du déclin cognitif. Plus les patients sont jeunes lors de l'apparition des troubles cognitifs, et lors du diagnostic, et plus le déclin cognitif est rapide. Les premiers signes de la maladie d'Alzheimer apparaissent en moyenne à 74,5 ans dans le groupe des déclineurs rapides, contre 77,5 ans dans le groupe des déclineurs lents. Le diagnostic est en moyenne posé à 77,5 ans pour les patients déclineurs rapides, contre 80,2 ans pour les autres patients. Nombreuses sont les études^{42, 43, 44, 45} qui ont également mis en évidence cette corrélation entre un âge jeune et un déclin plus rapide, les formes précoces de maladie d'Alzheimer semblant être des formes plus sévères dans leur rapidité d'évolution.

C. Le poids et l'indice de masse corporelle

Le poids moyen des patients déclineurs rapides diminue progressivement au cours du suivi. Le poids moyen des patients déclineurs lents augmente progressivement au cours du suivi. Au 24^{ème} mois, les poids des patients des deux groupes sont très proches (62,8 kg et 62,9 kg). On n'observe pas de corrélation entre le poids et le déclin cognitif. De même, la variation de poids n'est pas liée à la rapidité du déclin cognitif. Les deux groupes affichent une prise de poids régulière au cours du suivi, légèrement plus importante dans le groupe de déclineurs lents. On ne constate pas non plus de lien entre l'indice de masse corporelle et le déclin cognitif. Il faut néanmoins noter que peu de dossiers de notre étude renseignaient sur sa valeur (au mieux 31,3% à 18 mois). La valeur statistique n'est par conséquent que difficilement interprétable. Dans la littérature, les études évaluant l'impact du poids sur le déclin cognitif se basent principalement sur l'évaluation de l'IMC ou du MNA⁴⁶. Ce dernier n'est pas toujours reconnu comme facteur prédictif de déclin rapide^{26,27}, de même qu'il n'est pas toujours constaté de lien entre l'IMC et la vitesse du déclin cognitif^{25, 26, 27}.

D. Le score au MMSE

Le score au MMSE lors de la première consultation n'est pas lié à la vitesse du déclin rapide. En effet, les deux groupes ont des valeurs très proches (19,5 points dans le groupe des déclineurs rapides, 18,9 points dans l'autre groupe). Les déclineurs rapides voient bien évidemment leur score chuter tout au long du suivi (15,3 points au 24^{ème} mois), alors que l'autre groupe a un score stable (19,3 points au 24^{ème} mois). Au 24^{ème} mois, un score plus faible est donc logiquement corrélé à un déclin cognitif plus rapide. Les données de la littérature ne sont pas unanimes quant au lien unissant le déclin cognitif et le score au MMSE lors de l'entrée dans la maladie : certaines montrent un lien direct avec une sévérité initiale de la démence et un déclin cognitif rapide²⁶ ou l'effet protecteur d'un haut score au MMSE⁴², alors que d'autres ne retrouvent pas de corrélation entre les deux^{25, 42}.

E. Niveau d'étude

Notre hypothèse première de travail, sur laquelle nous avons basée notre étude, était que les personnes avec un niveau d'éducation élevé ont tendance à développer la maladie d'Alzheimer plus tard dans leur vie que ceux qui ont passé moins de temps à l'école, les symptômes apparaissant alors quand la maladie est à un stade avancé avec un potentiel

évolutif plus élevé. Plusieurs études récentes vont dans ce sens. Des chercheurs Finlandais⁴⁷ ont suivi 1388 participants pendant 21 ans. Les auteurs émettent l'hypothèse selon laquelle les individus qui ont une plus grande « réserve cognitive » peuvent retarder l'apparition des premiers troubles cognitifs grâce à des procédés compensatoires. Une étude réalisée aux Etats-Unis⁴⁷ montre que lorsque les symptômes apparaissent, les personnes qui ont le plus grand nombre d'années d'études voient leurs fonctions cognitives s'amoinrir beaucoup plus rapidement. Ce déclin plus rapide pourrait être lui aussi expliqué par le concept de la « réserve cognitive ». Les personnes ayant un niveau élevé d'éducation ont une meilleure habileté pour compenser les troubles cognitifs. Une étude française⁴⁸ portant sur 1022 patients de plus de 66 ans montre que l'éducation augmente la capacité de conceptualisation et les processus contrôlés, et donc la « réserve cognitive ». Ces deux composantes pourraient retarder le délai d'expression clinique de la maladie neurodégénérative en maintenant une efficacité cognitive globale. Les occupations demandant beaucoup d'attention influent aussi sur les processus contrôlés. De nombreuses études française²⁷ et américaines^{44, 45, 49, 50} tendent à montrer qu'un niveau d'éducation élevé est un facteur de risque de déclin cognitif plus rapide ou d'évolution vers une démence sévère⁵¹. Dans notre étude, il n'y a pas de relation significative entre le niveau d'étude et la vitesse du déclin cognitif, même si l'on regroupe les patients en un groupe de bas niveau d'éducation (pas d'étude ou études primaires) et en un groupe de haut niveau d'éducation (études secondaires ou supérieures). Cela rejoint la conclusion d'études coréenne⁴¹, canadienne⁵⁰ et américaine⁵² qui ne retrouvent pas de relation entre le niveau d'études et la rapidité d'évolution de la maladie.

F. Latéralité

Nous avons trouvé dans la littérature une étude américaine portant sur 132 patients concluant à un lien entre un déclin cognitif rapide et le fait d'être gaucher⁵⁰. Dans notre étude, il n'y a pas de corrélation significative entre la latéralité des patients et leur déclin cognitif.

G. Comorbidités et antécédent familial de maladie d'Alzheimer

En 2003, une étude française concluait qu'une hypertension ancienne était liée à un déclin cognitif plus rapide⁵³. En 2006, une étude anglaise ne montrait pas de lien entre l'existence de facteur de risques vasculaires et un déclin cognitif rapide⁵⁴. En 2007, une étude américaine mettait en évidence une relation entre l'existence de fibrillation

auriculaire, d'hypertension, ou de pathologie cardiaque ischémique et celle d'un déclin cognitif rapide⁵⁵. Dans notre étude, on note plus d'antécédents d'ischémie myocardique dans le groupe des déclineurs rapides, mais de façon non significative. L'hypertension ou les troubles du rythme cardiaque ne sont pas non plus liés à un déclin plus rapide. Au cours du suivi, les valeurs de pression artérielle systolique et diastolique, ainsi que celle de la fréquence cardiaque n'apparaissent pas corrélées à un déclin cognitif plus rapide. En fait, aucune des comorbidités que nous avons étudiées n'apparaît comme un facteur de risque significatif de déclin cognitif rapide, ni comme un facteur protecteur. On note toutefois que les quatre patients pour lesquels un éthylisme a été retrouvé (encore actif pour trois d'entre eux) ont présenté un déclin cognitif rapide. Néanmoins, du fait du très faible nombre de patients concernés, il n'est pas possible d'établir une relation significative avec la vitesse d'évolution de leur fonction cognitive et la consommation excessive d'alcool. Les patients tabagiques sont également surreprésentés dans le groupe des déclineurs rapides, mais là encore de façon non significative.

Concernant la prédisposition à un déclin cognitif rapide en fonction de l'existence d'antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer, on retrouve dans la littérature là encore des résultats contradictoires^{42, 50}. Notre étude, quant à elle, ne retrouve pas de lien significatif entre des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer et la rapidité du déclin cognitif.

H. Anxiété et dépression

Bien que la corrélation avec la rapidité du déclin cognitif ne soit jamais significative aux cours des 24 mois de suivi, on constate un plus grand nombre de patients anxieux dans le groupe des déclineurs rapides (sauf lors de la première consultation). Quelque soit le stade du suivi, l'existence de signes de dépression n'est pas prédictive d'un déclin rapide.

I. Syndrome extrapyramidal

Lors de chaque consultation, il y a plus de patients présentant un syndrome extrapyramidal dans le groupe des déclineurs rapides. La corrélation entre les deux est d'ailleurs significative en début de suivi et à 12 mois de suivi. La différence entre les deux groupes s'amenuise après 24 mois, où elle n'est plus significative. Dans la littérature, plusieurs études^{56, 57} concluent que les symptômes extrapyramidaux sont un facteur de risque de déclin cognitif rapide ; certaines ne retrouvent pas de corrélation entre les deux²⁵ ou démontrent un lien mais sans significativité prédictive de l'évolution du déclin

cognitif⁵⁸. Une étude Australienne⁵⁹ parue en 2007 ne montrait pas de valeur prédictive au syndrome extrapyramidal chez des patients traités par donézépil.

J. Troubles du comportement et hallucinations

Déjà en 1994 une étude américaine⁵⁷ mettait en relation les troubles du comportement à type d'agitation avec un déclin cognitif plus rapide. Dans notre étude, les troubles du comportement sont plus fréquemment retrouvés dans le groupe des déclineurs rapides, mais il existe une corrélation significative uniquement au 6^{ème} mois de suivi.

De nombreuses études ont évalué la relation entre les hallucinations et le déclin cognitif. Elles concluent soit qu'elles sont directement liées à une évolution rapide des fonctions cognitives^{57, 60}, soit qu'elles sont un risque de déclin fonctionnel rapide tout en restant indépendantes du déclin cognitif⁵⁶, soit encore qu'elles sont un risque d'évolution vers une démence sévère⁶¹. Dans le cas de notre étude, il n'y a jamais de différence significative entre les deux groupes. Le déclin cognitif n'apparaît pas lié à l'existence ou non de phénomènes hallucinatoires.

K. Chute et événements de santé récents

En 2005, une étude française²⁵ mettait en relation un déclin cognitif rapide avec la survenue récente de chute ou de problème de santé aigu. Dans notre étude, ni les chutes ni les problèmes de santé récents ne sont corrélés à la rapidité d'évolution des fonctions cognitives.

L. Signes d'épuisement de l'aidant principal

Mis à part lors de la première consultation, on retrouve plus de signes d'épuisement de la personne référante dans le groupe des déclineurs rapides. Néanmoins la corrélation entre épuisement de l'aidant et déclin cognitif rapide n'est jamais significative.

M. Score IADL

Seul le score IADL en début de suivi a été étudié. Par la suite les données relevées étaient trop parcellaires pour permettre leur exploitation. Les données de la littérature sont contradictoires quant à la relation entre la perte d'autonomie évaluée par l'échelle IADL et

la rapidité du déclin cognitif^{26, 27}. Dans notre étude, il n'existe pas de corrélation entre le déclin cognitif et le score obtenu sur l'échelle IADL au début du suivi.

N. Les différents traitements pris au début du suivi

Seule la prise d'aspirine a une corrélation significative avec la vitesse du déclin cognitif : elle est associée à un déclin cognitif plus lent. Nous ne démontrons cependant pas de lien de cause à effet formel, de part le caractère strictement observationnel de notre étude. Certaines études^{62, 63} ont également mis en évidence un lien entre la prise régulière d'aspirine et un déclin cognitif moins rapide, mais sans toutefois en définir le mécanisme. Les hypothèses soulevées sont qu'un effet protecteur de l'aspirine pourrait être lié à l'action anti-inflammatoire qui agirait directement au niveau de la formation des plaques séniles. Il pourrait également s'agir d'un bénéfice secondaire de l'effet vasculoprotecteur du médicament. A contrario, d'autres études randomisées^{64, 65} n'ont pas confirmé d'effet protecteur, tout en montrant une augmentation des risques hémorragiques liés au traitement.

La prise de neuroleptiques n'est pas significativement plus élevée dans le groupe des patients déclineurs rapides. Une étude anglaise de 2007 montrait elle aussi une absence de corrélation entre la prise de neuroleptiques antipsychotiques et un déclin cognitif rapide⁶⁶.

Aucun traitement antihypertenseur n'est lié de façon significative à la rapidité d'évolution des fonctions cognitives.

O. Les traitements anticholinestérasiques et la mémantine

Dans notre étude, la proportion de patients traités par anticholinestérasique apparaît comme relativement stable, si l'on excepte la première consultation. 86,7% des patients bénéficient d'un traitement au 6^{ème} mois de suivi. Au 24^{ème} mois de suivi, 81,5% des patients bénéficient d'un traitement anticholinestérasique. Une étude française³⁹ portant sur 686 patients atteints de la maladie d'Alzheimer retrouve une proportion similaire. Dans la moitié des cas (entre 48,5% et 55,5%), c'est la rivastigmine qui est prescrite, la posologie étant progressivement plus importante au cours du suivi (plus des deux tiers des patients recevant une dose de 9mg/j ou 12mg/j au 24^{ème} mois). Au début du suivi, le donézépil est prescrit dans 34,7% des cas, et dans 24,5% des cas au 24^{ème} mois ; 84,6% des patients recevant la dose maximale de 10mg/j au 24^{ème} mois. La galantamine est initialement prescrite dans 16,7% des cas, et à 24,6% après 24 mois de suivi : c'est la dose minimum efficace de 16mg/j qui est prescrite dans plus de 50% des cas (71,4% au 24^{ème} mois).

Quelque soit le médicament utilisé, et quelque soit la posologie utilisée, il ne ressort pas d'effet protecteur lié au traitement par anticholinestérasique. Le fait de modifier le traitement anticholinestérasique en cours de suivi n'est pas non plus corrélé à cette rapidité d'évolution. Des effets indésirables sont ressentis principalement en début de traitement (28,6% à 6 mois) puis diminuent progressivement. On atteint des valeurs similaires au 24^{ème} mois et lors de la première consultation (5,6% et 5,7%), ce qui semble logique puisque les patients qui bénéficiaient déjà d'un traitement anticholinestérasique en début de suivi le prenaient parfois depuis plusieurs années. La diminution de la proportion d'effets secondaires s'explique par une accoutumance de l'organisme au traitement, et par l'adaptation des posologies visant à les limiter. Dans les deux groupes de patients, la survenue d'effets secondaires est similaire, ceux-ci n'apparaissent donc pas corrélés à la rapidité du déclin cognitif.

Au cours du suivi, de plus en plus de patients des deux groupes bénéficient d'un traitement par mémantine. Cela s'explique par l'indication de ce médicament dans les formes sévères de la maladie, et dénote une évolution de la démence dans les deux groupes. Bien que cela apparaisse plus être le cas pour le groupe des déclineurs rapides, la différence entre les deux groupes reste néanmoins non significative.

Les résultats de notre étude sont à rapprocher de ceux de la réévaluation de ces médicaments faite en 2007 par l'HAS² : l'efficacité des médicaments anti-Alzheimer tient surtout par leur rôle structurant dans la prise en charge de la maladie, avec un effet symptomatique modeste, mais ne ralentissent pas l'évolution vers un stade de sévérité supérieur, ni chez l'ensemble des patients, ni chez les patients déclineurs rapides.

P. Les effets secondaires et les causes d'arrêt du traitement anticholinestérasique

Des effets secondaires sont rapportés par la moitié des patients bénéficiant d'un traitement anticholinestérasique. Ce sont principalement des effets secondaires reconnus de ces médicaments. Les troubles digestifs apparaissent très largement en tête des effets indésirables ressentis. Viennent ensuite l'amaigrissement, les troubles du rythme cardiaque et les crampes. Concernant ces dernières, dans notre étude, elles concernent les trois molécules anticholinestérasiques, avec une fréquence légèrement supérieure pour la rivastigmine. Ceci paraît un peu atypique puisque si l'on s'en réfère aux effets secondaires connus, elles sont décrites comme très fréquentes (>10%) sous donézépil, mais comme peu fréquentes sous galantamine (<1%), et surtout elles n'apparaissent habituellement pas décrites du tout sous rivastigmine.

12% des patients traités par anticholinestérasique ont dû arrêter définitivement toute prise de ces médicaments. Les causes principales (84,7%) étaient la survenue d'effets secondaires sévères : troubles digestifs (46,2%) et troubles du rythme cardiaque (36,8%). Le thérapeute jugeait inutile de poursuivre les anticholinestérasiques dans 15,3% des cas devant le constat d'un échappement thérapeutique. Nous avons trouvé dans la littérature un auteur⁶⁷ préconisant l'arrêt des anticholinestérasiques lors de la survenue d'effets indésirables graves ou devant une inefficacité thérapeutique. Il préconisait également leur arrêt en cas d'évolution vers une démence sévère ou lors d'une entrée en institution. Ces derniers motifs d'arrêt ne sont pas retrouvés dans notre étude. D'une part par le fait que les patients institutionnalisés n'étaient plus suivis au CMRR, et donc il ne nous est pas possible de savoir si leur traitement a été arrêté à cette occasion. D'autre part, le rôle structurant des médicaments anticholinestérasiques dans la prise en charge globale du patient a vraisemblablement poussé le prescripteur à les poursuivre en cas de bonne tolérance à un stade avancé de démence alors même qu'ils ne sont plus indiqués au vu de leur autorisation de mise sur le marché (AMM). Celle-ci stipule que les médicaments anticholinestérasiques peuvent être utilisés chez les patients dont le score MMSE se situe entre 10 et 26. Actuellement la question de l'arrêt des médicaments ne fait pas l'objet d'un consensus. Selon certains experts, un arrêt définitif est à envisager en cas d'intolérance ou chez les patients ayant atteint un stade très sévère de la maladie d'Alzheimer. Les modalités de l'arrêt sont elles aussi discutées. Il n'est pas recommandé d'arrêter les traitements sur les seuls critères de score au MMSE, d'âge ou d'entrée en institution. En dehors de la situation d'intolérance malgré des adaptations thérapeutiques, l'arrêt des traitements doit être envisagé au stade très sévère lorsque l'interaction avec le patient n'est plus évidente, en tenant compte de l'ensemble du contexte et au cas par cas^{2, 28, 33}.

Conclusion

Notre étude porte sur 126 patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Le recueil des données a été fait rétrospectivement sur les dossiers des patients ayant bénéficié en 2006 d'une consultation dans l'antenne du service de gériatrie du CMRR de Lorraine. Au final, la durée de suivi exploitable est de 24 mois. Cette étude a pour but d'identifier des facteurs de risque d'un déclin cognitif rapide, défini par la perte d'au moins 3 points en un an au score du MMSE. 86,5% des patients de notre échantillon ont bénéficié d'un traitement anticholinestérasique.

Au final, il apparaît que l'âge précoce d'apparition des premiers signes de la maladie et du diagnostic, l'existence d'un syndrome extrapyramidal, de troubles du comportement, surtout au cours de la première année de suivi, sont significativement en lien avec un déclin cognitif rapide. Les patients prenant quotidiennement de l'aspirine à l'entrée de notre étude présentent un déclin cognitif statistiquement plus lent. Néanmoins, de part le caractère observationnel de notre étude, nous ne démontrons aucun lien de cause à effet entre ces facteurs et le déclin cognitif. Sur notre échantillon, le niveau d'étude, la prise de médicaments anticholinestérasiques ou de mémantine, la prise de médicaments antihypertenseurs ou de neuroleptiques, la perte d'autonomie au score initial de l'échelle IADL, et l'existence de signes d'anxiété ou d'épuisement de l'aidant principal ne sont pas corrélés à la vitesse du déclin des fonctions cognitives.

L'arrêt du traitement anticholinestérasique concerne 12% des patients traités. Il est très majoritairement lié aux effets secondaires graves reconnus de ces médicaments, ou à un échappement thérapeutique.

Le faible nombre relatif de patients inclus dans notre échantillon induit un manque de puissance pour notre étude, d'autant plus que celle-ci est réalisée de manière rétrospective. Il nous apparaît en conséquent que seules des études prospectives, portant sur un plus grand nombre de patients, permettraient d'avoir des données complètes et une puissance suffisante pour parvenir à identifier des facteurs prédictifs d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

Bibliographie

- 1. Ramaroson H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues JF.**
Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohorte PAQUID.
Rev Neurol (Paris) 2003 ; 159 : 405-411
- 2. Haute Autorité de Santé.**
Quelle place pour les médicaments anti-Alzheimer dans la prise en charge des patients.
Paris : HAS ; 2007
- 3. Office Parlementaire d'évaluation des politiques de santé, Gallez C.**
Rapport sur la maladie d'Alzheimer et les maladies apparentées.
Paris : Assemblée Nationale ; Sénat ; 2005
<http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i2454.asp>
(page consultée le 30/06/2009)
- 4. Salamon R, Dartigues JF.**
Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer: l'expérience PAQUID.
Bull Acad Natle Méd, 1999 ; 183(1) : 129-142
- 5. Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Ministère délégué à la Santé, Secrétariat d'état aux Personnes Agées.**
Programme pour les personnes souffrant de la maladie d'Alzheimer et de maladies apparentées. Dossier de presse, octobre 2001.
http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/plan_2001_2005.pdf
(page consultée le 30/06/2009)
- 6. Ministère des Solidarités, de la Santé et de la Famille, Secrétariat d'état aux Personnes Agées.**
Plan maladie d'Alzheimer et maladie apparentées 2004-2007.
<http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/10planalzheimer.pdf>
(page consultée le 30/06/2009)

7. Ministère de la Santé et des Sports.

Plan « Alzheimer et maladies apparentés » 2008-2012.

http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Plan_Alzheimer_2008_20102-2.pdf

(page consultée le 30/06/2009)

8. Felix-François I.

Suivi de 273 patients vus en consultation mémoire du CHU de Nancy.-187p.

Th. : Méd. : Nancy I : 2004 ; n°15

9. Sellal F, Kruczek E.

Maladie d'Alzheimer.

Rueil-Malmaison, Doin Ed , 2001 , 145 p.

10. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

Recommandations pratiques pour le diagnostic de la maladie d'Alzheimer.

Paris : Anaes ; 2000

11. Touchom J, Portet F.

La maladie d'Alzheimer.

Paris, Masson Ed , 2002 , 169 p.

12. Petersen RC.

Mild cognitive impairment: transition between aging and Alzheimer's disease.

Neurologia 2000 ; 21 : 574-576

13. Larrieu S, Letenneur L, Dartigues JF.

Incidence du "Mild Cognitive Impairment" et évolution vers la maladie d'Alzheimer : 5 ans de suivi dans la cohorte PAQUID.

Rev Neurol (Paris) 2001 ; 157 : 4S55

14. Guyonnet S, Nourhashemi F, Reyes-Ortega G.

La perte de poids chez les sujets présentant une démence de type Alzheimer.

Rev Med Interne 1997 ; 18 : 776-785

15. Romatet S, Belmin J.

La perte de poids dans la maladie d'Alzheimer.

La Revue de Gériatrie 2002 ; 27 : 3

16. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.

Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.

J Psychiatr Res 1975 ; 12 : 189-198

17. Derouesné C, Poitreneau J, Hugonot L, Kalafat M, Dubois B, Laurent B.

Au nom du Groupe de Recherche sur l'Evaluation Cognitive (GRECO). Le Mini-Mental State Examination (MMSE): un outil pratique pour l'évaluation de l'état cognitif des patients par le clinicien. Version française consensuelle.

Presse Méd. 1999 ; 28 : 1141-1148

18. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J.

Standardisation et étalonnage français du « Mini Mental State » (MMS) version GRECO.

Rev Neuropsychol 2003 ; 13 : 209-236

19. Lawton MP, Brody EM.

Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living.

Gerontologist 1969 ; 9 : 179-186

20. Katz S, Ford A, Moskowitz RW.

The index of ADL: a standardized measure of biological and psychosocial function.

J Am Med Assoc 1963 ; 85 : 914-919

21. Fox NC, Crum WR, Schahill RI.

Imaging of onset and progression of Alzheimer's disease with voxel-compression mapping of serial magnetic resonance images.

Lancet 2001 ; 358 : 201-205

22. Eustache F, Desgranges B, De le Sayette V, Lalevée C, Giffard B, Piolono P, Viader F, Baron JC.

Contribution de la tomographie de positons à la neuro-anatomie fonctionnelle de la maladie d'Alzheimer.

Rev Neurol (Paris) 2001 ; 157 : 377-383

23. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzmann R, Price D, Stadlan EM.

Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease.

Neurology 1984 ; 34 : 939-944

24. Han L, Cole M, Bellavance F, McCusker J, Primeau F.

Tracking cognitive decline in Alzheimer's disease using the mini-mebtal state examination: a meta-analysis.

Int Psychogeriatr 2000 ; 12 : 231-247

25. Dumont CH, Voisin T, Nourhashémi F, Andrieu S, Koning M, Vellas B.

Predictive factors for rapid loss on the Mini Mental State examination in Alzheimer's disease.

The Journal of Nutrition Health and Aging 2005 ; 9 : 163-167

26. Dumont C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Cantet C, Ousset PJ, Vellas B, et le groupe REAL.FR.

Baisse rapide du Mini Mental State Examination: étude REAL.FR.

La revue de médecine interne 2003 ; 24 : 345s-350s

27. Soto ME, Gillette-Guyonnet S, Vellas B, The REAL.FR group.

Rapid cognitive decline: searching for a definition and predictive factors among elderly with Alzheimer's disease.

The Journal of Nutrition Health and Aging 2005 ; 9 : 158-161

28. Haute Autorité de Santé.

Diagnostic et prise en charge de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.

Paris : HAS ; 2008

29. Haute Autorité de Santé.

La réévaluation des médicaments anti-Alzheimer.

Paris : HAS ; 2007

30. Prescrire rédaction.

Tacrine un médicament dépassé à rejeter.

La revue Prescrire 1998 ; 18 : 736-738

31. Prescrire Rédaction.

Donépil un intérêt modeste dans la maladie d'Alzheimer.

La Revue Prescrire 1998 ; 18 : 403-406

32. Birks J, Harvey RJ.

Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease (review).

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 ; Issue 1.

33. Haute Autorité de Santé.

Médicaments inhibiteurs de l'acétylcholinestérase : analyse des données cliniques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer.

Paris : HAS ; 2007

34. Prescrire Rédaction.

Rivastigmine pas mieux que le donepezil.

La Revue Prescrire 1999 ; 19 : 15-17

35. Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, Tsolaki M.

Rivastigmine for Alzheimer's disease (review).

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 ; Issue 4.

36. Loy C, Schneider L.

Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment (review).

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006 ; Issue 1.

37. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N.

Memantine for dementia (review).

The Cochrane Database of Systematic Reviews 2006

38. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé.

Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer et des troubles apparentés.

Paris : Anaes ; 2003

39. Cortes F, Nourhashémi F, Guérin O, Cantet C, Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Ousset PJ, Vellas B; REAL-FR Group.

Prognosis of Alzheimer's disease today: a two-year prospective study in 686 patients from the REAL-FR Study.

Alzheimers Dement 2008 ; 4 : 22-29

40. Berr C.

Epidémiologie de la maladie d'Alzheimer: chiffres clés et pistes de prévention.

La revue de Gériatrie 2003 ; 28 : A1-A2

41. Suh GK, Ju YS, Yeon BK, Shah A.

A longitudinal study of Alzheimer's disease: rates of cognitive and functional decline.

International Journal of Geriatric Psychiatry 2004 ; 19 : 817-824

42. Bowler JV, Munoz DG, Merskey H, Hachinski V.

Factors affecting the age of onset and rate of progression of Alzheimer's disease.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998 ; 65 : 184-190

43. Jacobs D, Sano M, Marder K, Bell K, Bylsma F, Lafleche G, Albert M, Brandt J, Stern Y.

Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline.

Neurology 1994 ; 44 : 1215-1220

44. Wilson RS, Li Y, Aggarwal NT, Barnes LL, McCann JJ, Gilley DW, Evans DA.

Education and the course of cognitive decline in Alzheimer disease.

Neurology 2004 ; 63 : 1198-1202

45. Teri L, McCurry SM, Edland SD, Kukull WA, Larson EB.

Cognitive decline in Alzheimer's disease: a longitudinal investigation of risk factors for accelerated decline.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 1995 ; 50A : M49-55

46. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ.

Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients.

Facts Res Gerontol 1994 ; 2 : 15-59

47. Ngandu T, von Strauss E, Helkala EL, Winblad B, Nissinen A, Tuomilehto J, Soininen H, Kivipelto M.

Education and dementia: what lies behind the association?

Neurology 2007 ; 69 : 1442-1450.

48. Le Carret N, Lafont S, Mayo W, Fabrigoule C.

The effect of education on cognitive performances and its implication for the constitution of the cognitive reserve.

Dev Neuropsychol 2003 ; 23 : 317-337

49. Stern Y, Albert S, Tang MX, Tsai WY.

Rate of memory decline in AD is related to education and occupation: cognitive reserve?

Neurology 1999 ; 53 : 1942-1947

50. Rasmusson DX, Carson KA, Brookmeyer R, Kawas C, Brandt J.

Predicting rate of cognitive decline in probable Alzheimer's disease.

Brain Cogn 1996 ; 31 : 133-147

51. Nourhashémi F, Andrieu S, Saffon N, Cantet C, Balardy L, Vellas B.

Facteurs associés au stade modérément sévère de la maladie d'Alzheimer: premiers résultats de l'étude REAL.FR.

La revue de médecine interne 2003 ; 24 : 339s-344s

52. Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Ogrocki PK.

Effects of educational attainment and occupational status on cognitive and functional decline in persons with Alzheimer-type dementia.

Int Psychogeriatr 2002 ; 14 : 347-363

53. Hanon O, Latour F, Seux ML, Lenoir H, Forette F, Rigaud AS, et le groupe REAL.FR.

Relations entre la pression artérielle et les fonctions cognitives. Données du Réseau français sur la maladie d'Alzheimer (REAL.FR).

La revue de médecine interne 2003 ; 24 : 292s-300s

54. Regan C, Katona C, Walker Z, Hooper J, Donovan J, Livingston G.

Relationship of vascular risk to the progression of Alzheimer disease.

Neurology 2006 ; 76 : 1357-1362

55. Mielke MM, Rosenberg PB, Tschanz J, Cook L, Corcoran C, Hayden KM, Norton M, Rabins PV, Green RC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC, Munger R, Lyketsos CG.

Vascular factors predict rate of progression in Alzheimer disease.

Neurology 2007 ; 69 : 1850-1858

56. Mortimer JA, Ebbitt B, Jun SP, Finch MD.

Predictors of cognitive and functional progression in patients with probable Alzheimer's disease.

Neurology 1992 ; 42 : 1689-1696

57. Chui HC, Lyness SA, Sobel E, Schneider LS.

Extrapyramidal signs and psychiatric symptoms predict fast cognitive decline in Alzheimer's disease.

Arch Neurology 1994 ; 51 : 676-681

58. Wilson RS, Bennett DA, Gilley DW, Beckett LA, Schneider JA, Evans DA.

Progression of parkinsonism and loss of cognitive function in Alzheimer disease.

Arch Neurology 2000 ; 57 : 855-860

- 59. Brodaty H, Sachdev P, Berman K, Gibson L, Kemp NM, Cullen B, Burns A.**
Do extrapyramidal features in Alzheimer patients treated with acetylcholinesterase inhibitors predict disease progression?
Aging Ment Health 2007 ; 11 : 451-456
- 60. Wilson RS, Tang Y, Aggarwal NT, Gilley DW, McCann JJ, Bienias JL, Evans DA.**
Hallucinations, cognitive decline, and death in Alzheimer's disease.
Neuroepidemiology 2006 ; 26 : 68-75
- 61. Lopez OL, Brenner RP, Becker JT, Ulrich RF, Boller F, DeKosky ST.**
EEG spectral abnormalities and psychosis as predictors of cognitive and functional decline in probable Alzheimer's disease.
Neurology 1997 ; 48 : 1521-1525
- 62. Broe GA, Grayson DA, Creasey HM, Waite LM, Casey BJ, Bennett HP, Brooks WS, Halliday GM.**
Anti-inflammatory drugs protect against Alzheimer disease at low doses.
Arch Neurol 2000 ; 57 : 1586-1591.
- 63. Nilsson SE, Johansson B, Takkinen S, Berg S, Zarit S, McClearn G, Melander A.**
Does aspirin protect against Alzheimer's dementia?
A study in a Swedish population-based sample aged > or = 80 years.
Eur J Clin Pharmacol 2003 ; 59 : 313-319
- 64. Arvanitakis Z, Grodstein F, Bienias JL, Schneider JA, Wilson RS, Kelly JF, Evans DA, Bennett DA.**
Relation of NSAIDs to incident AD, change in cognitive function, and AD pathology.
Neurology 2008 ; 70 : 2219-2225
- 65. AD2000 Collaborative Group, Bentham P, Gray R, Sellwood E, Hills R, Crome P, Raftery J.**
Aspirin in Alzheimer's disease (AD2000): a randomized open-label trial.
Lancet Neurol 2008 ; 7 : 41-49.

66. Livingston G, Walker AE, Katona CL, Cooper C.

Antipsychotics and cognitive decline in Alzheimer's disease: the LASER-Alzheimer's disease longitudinal study.

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007 ; 78 : 25-29

67. Woodward M.

Acetylcholinesterase inhibiting drugs in Alzheimer's disease: when to start and when to stop.

Current Therapeutics 2002 ; May : 37-41

Annexe 1. Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)

Orientation

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

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

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

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?
(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue)
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?
9. Dans quelle région est situé ce département ?
10. À quel étage sommes-nous ici ?

Apprentissage

Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

11. Cigare
12. Fleur
13. Porte

Répétez les 3 mots.

Attention et calcul

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

14. 93
15. 86
16. 79
17. 72
18. 65

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

Rappel

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

19. Cigare

20. Fleur

21. Porte

Langage

22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?*

23. Montrer votre montre. *Quel est le nom de cet objet ?*

24. *Ecoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"*

25. Posez une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*

Prenez cette feuille de papier avec la main droite

26. Pliez-la en deux

27. Et jetez-la par terre

28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

"Fermez les yeux" et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit*

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

Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.

Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe et avoir un sens.

Praxies constructives

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

"Voulez-vous recopier ce dessin ?"

Compter 1 point pour chaque bonne réponse.

SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socio-culturel).

Annexe 2. Critères diagnostiques de la démence de type Alzheimer, DSM-IV-TR

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Préciser le sous-type :

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

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

Annexe 3. Critères de diagnostic de la maladie d'Alzheimer, NINCDS-ADRDA

1. Critères de maladie d'Alzheimer probable :

- syndrome démentiel établi sur des bases cliniques et documenté par le Mini-Mental State Examination, le Blessed Dementia Scale ou tout autre test équivalent et confirmé par des preuves neuropsychologiques
- déficit d'au moins deux fonctions cognitives
- altérations progressives de la mémoire et des autres fonctions cognitives
- absence de trouble de conscience
- survenue entre 40 et 90 ans, le plus souvent au-delà de 65 ans
- en l'absence de désordres systémiques ou d'une autre maladie cérébrale pouvant rendre compte par eux-mêmes, des déficits mnésiques et cognitifs progressifs

2. Ce diagnostic de maladie d'Alzheimer probable est renforcé par :

- la détérioration progressive des fonctions telles que le langage (aphasie), les habiletés motrices (apraxie) et perceptives (agnosie)
- la perturbation des activités de la vie quotidienne et la présence de troubles du comportement
- une histoire familiale de troubles similaires surtout si confirmés histologiquement
- le résultat aux examens standards suivants :
 - normalité du liquide céphalo-rachidien
 - EEG normal ou siège de perturbations non spécifiques comme la présence d'ondes lentes
 - présence d'atrophie cérébrale d'aggravation progressive

3. Autres caractéristiques cliniques compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable après exclusion d'autres causes :

- période de plateaux au cours de l'évolution
- présence de symptômes tels que dépression, insomnie, incontinence, idées délirantes, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe, désordres sexuels et perte de poids. Des anomalies neurologiques sont possibles surtout aux stades évolués de la maladie, notamment des signes moteurs tels qu'une hypertonie, des myoclonies ou des troubles de la marche.
- crises comitiales aux stades tardifs
- scanner cérébral normal pour l'âge

4. Signes rendant le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable incertain ou improbable :

- début brutal
- déficit neurologique focal tel que hémiparésie, hypoesthésie, déficit du champ visuel, incoordination motrice à un stade précoce
- crises convulsives ou troubles de la marche en tout début de maladie

5. Le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer possible :

- peut être porté sur la base du syndrome démentiel, en l'absence d'autre désordre neurologique, psychiatrique ou systémique susceptible de causer une démence, en présence de variante dans la survenue, la présentation ou le cours de la maladie ;
- peut être porté en présence d'une seconde maladie systémique ou cérébrale susceptible de produire un syndrome démentiel mais qui n'est pas considérée comme la cause de cette démence ;
- et pourrait être utilisé en recherche clinique quand un déficit cognitif sévère progressif est identifié en l'absence d'autre cause identifiable.

6. Les critères pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer certaine sont :

- les critères cliniques de la maladie d'Alzheimer probable ;
- et la preuve histologique apportée par la biopsie ou l'autopsie.

VU

NANCY, le 13 novembre 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 13 novembre 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur A. BENETOS

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 17 novembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

RESUME :

Nous avons effectué une étude rétrospective de 24 mois à propos de 126 patients atteints de maladie d'Alzheimer suivis au Centre Mémoire de Ressources et de Recherche de Lorraine afin d'identifier des facteurs de risque d'un déclin cognitif rapide, défini par la perte d'au moins 3 points en un an au score du MMSE, et les causes d'arrêt du traitement anticholinestérasique.

Au final, il apparaît que l'âge précoce d'apparition des premiers signes de la maladie et du diagnostic, l'existence d'un syndrome extrapyramidal, et de troubles du comportement, sont significativement en lien avec un déclin cognitif rapide. Les patients prenant quotidiennement de l'aspirine à l'entrée de notre étude présentent un déclin cognitif statistiquement plus lent. Néanmoins, de part le caractère observationnel de notre étude, nous ne démontrons aucun lien de cause à effet entre ces facteurs et le déclin cognitif. Le niveau d'éducation, la prise de médicaments anticholinestérasiques ou de mémantine, le score au MMSE, et le score IADL ne sont pas corrélés à la vitesse du déclin des fonctions cognitives.

L'arrêt du traitement anticholinestérasique est très majoritairement lié aux effets secondaires graves reconnus de ces médicaments, ou à un échappement thérapeutique.

Des études prospectives, portant sur un plus grand nombre de patients, permettraient probablement d'identifier plus précisément des facteurs prédictifs d'un déclin cognitif rapide chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer.

TITRE EN ANGLAIS :

Research of predictive factors of rapid cognitive decline in Alzheimer's disease from 126 patients followed at the Resource and Research Memory Center of Lorraine, and study of reasons for stopping the acetylcholinesterase inhibitors

THESE : MEDECINE GENERALE – Année 2009

MOTS CLEFS :

Maladie d'Alzheimer, déclin cognitif rapide, facteurs prédictifs, anticholinestérasique, arrêt du traitement

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
