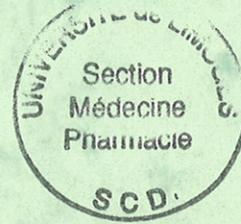


UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



ANNEE 2003

THESE N° 17111

**INFLUENCE DU TRAITEMENT ANTICHOLINESTERASIQUE SUR
L'ETAT NUTRITIONNEL DES MALADES AGES INSTITUTIONNALISES
ATTEINTS DE DEMENCE**

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2003

par

Christophe DECHAMP

Né le 27 mai 1974 à Pontoise

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 113803 0

EXAMINATEURS DE LA THESE

Mr le Professeur Louis MERLE

Mr le Professeur Thierry DANTOINE

Mr le Professeur Jean-Pierre CLEMENT

Mme le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT

Mr le Docteur Jean-Pierre CHARMES

Mme le Docteur Françoise BOUTHIER-QUINTARD

Président

Juge et Directeur

Juge

Juge

Membre invité

Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

ASSESEURS:

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

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

ROCHE Doriane

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS:

* C.S = Chef de Service

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

MELLONI Boris
MENIER Robert (SUR)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique (C.S)
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PARAF François
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PREUX Pierre-Marie
RIGAUD Michel (C.S)
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
STURTZ Franck
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

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

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie
ANTONINI Marie-Thérèse
BOUTEILLE Bernard
CHABLE Hélène

DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE Françoise

Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Explorations Fonctionnelles Physiologiques
 Parasitologie - mycologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des
 Explorations fonctionnelles
 Anatomie
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction
 laboratoire d'hématologie
 Biochimie et génétique moléculaire, chimie des
 Explorations fonctionnelles
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Anatomie et cytologie pathologiques
 Bactériologie – virologie – hygiène hospitalière
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction
 Rhumatologie
 Laboratoire d'histologie-cytologie, cytogénétique et de
 Biologie cellulaire et de la reproduction

JULIA Annie
LAPLAUD Paul

MOUNIER Marcelle
PETIT Barbara
PLOY Marie-Cécile
RONDELAUD Daniel

VERGNE-SALLE Pascale
YARDIN Catherine

A Monsieur le Professeur Louis MERLE,

qui me fait l'honneur de présider cette thèse.

A Monsieur le Professeur Thierry DANTOINE,

pour son soutien dans la réalisation de ce travail.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT,

A Madame le Professeur Marie-Pierre TEISSIER-CLEMENT,

qui me font l'honneur de juger cette thèse.

A Monsieur le Docteur Jean-Pierre CHARMES,

A Madame le Docteur BOUTHIER-QUINTARD,

que je remercie de leur présence aujourd'hui.

Aux Docteurs Yves REGOUBY et Philippe SAUVAGE,

qui m'ont fait découvrir et aimer la gériatrie.

A mes grands-parents, je leur dédie cette thèse...

A mes parents...

A Béatrice...

Au petit monsieur B., pour son soutien moral.

A toute ma famille, A mes amis...

A tous ceux qui m'ont supporté depuis 29 ans...

SOMMAIRE

INTRODUCTION

I. ETAT NUTRITIONNEL DES PATIENTS AGES DEMENTS

1. Evaluation de l'état nutritionnel du sujet âgé

1.1 Paramètres de mesure utilisés en gériatrie clinique

- a) Les paramètres cliniques anthropométriques
- b) Les paramètres biologiques

1.2 Dénutrition endogène et exogène

2. Prévalence de la malnutrition, évolution du statut nutritionnel

2.1 Prévalence de la malnutrition au cours des démences

2.2 Evolution du statut nutritionnel des sujets âgés atteints de démence

3. Causes et conséquences de la dégradation de l'état nutritionnel du sujet âgé dément

3.1 Facteurs de risque et causes de dénutrition chez les déments

3.2 Conséquences de la dénutrition du sujet âgé

4. Prise en charge nutritionnelle des sujets âgés atteints de démence

II. TRAITEMENTS ANTICHOLINESTERASIQUES

1. Mécanismes d'action des anticholinestérasiques

1.1 L'hypothèse du déficit cholinergique de la maladie d'Alzheimer

1.2 La neurotransmission cholinergique : rappels physiologiques

1.3 Médicaments anticholinestérasiques

1.4 Caractéristiques pharmacologiques

2. Instauration du traitement, augmentation des doses, surveillance et « switch »

3. Effets secondaires des anticholinestérasiques

3.1 Effets secondaires périphériques

3.2 Effets secondaires « centraux »

4. Etat nutritionnel et anticholinestérasiques

5. Utilisation des anticholinestérasiques dans les autres types de démence

III. ETUDE : INFLUENCE DU TRAITEMENT ANTICHOLINESTERASIQUE SUR L'ETAT NUTRITIONNEL DES MALADES AGES INSTITUTIONNALISES ATTEINTS DE DEMENCE

1. Introduction

2. Objectifs de l'étude

3. Matériel et méthode

3.1 Les données cliniques

3.2 Les paramètres biologiques

3.3 Définition des sujets éligibles

3.4 Intervention nutritionnelle

a) Evaluation des apports et des besoins

b) Intervention de la diététicienne

c) Prise en charge « standard »

4. Analyse statistique

4.1 taille de l'échantillon et type d'analyse statistique

4.2 Analyse des données

5. Résultats

5.1 Résultats de l'analyse descriptive

a) Données démographiques

b) Antécédents des patients

c) Traitement anticholinestérasique et traitements associés

d) Fonction rénale

e) Evènements intercurrents

f) Evaluation de l'état nutritionnel

5.2 Résultats de l'analyse par régression linéaire multiple

6. Discussion

CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

De nombreuses études ont étudié la variation de poids chez les patients atteints de démence. La dénutrition concerne les patients à tous les stades de la maladie. Les causes de ces variations de poids ne sont pas clairement établies et sont probablement plurifactorielles. Les conséquences de la dénutrition sont bien déterminées et responsables d'une morbi-mortalité importante.

Les médicaments anticholinestérasiques sont désormais utilisés dans le traitement des démences à tous les stades de la maladie. Ils ont été associés, dans certaines études, à une perte de poids significative.

Cependant, aucune étude à ce jour n'a étudié spécifiquement la perte de poids constatée sous traitement anticholinestérasique ni tenté de déterminer quels facteurs pourraient influencer cet amaigrissement.

Nous allons dans un premier temps examiner les causes et conséquences de la dénutrition des sujets âgés atteints de démence, puis étudier les mécanismes d'actions et effets secondaires des médicaments anticholinestérasiques. Enfin, ce travail se propose d'évaluer l'influence du traitement anticholinestérasique sur l'état nutritionnel des malades âgés atteints de démence et institutionnalisés en secteur de long séjour.

I - ETAT NUTRITIONNEL DES PATIENTS AGES

1. Evaluation de l'état nutritionnel du sujet âgé.

Le but de cette évaluation est de :

- dépister la dénutrition et la confirmer
- définir son type : *endogène* (dénutrition liée à un hypermétabolisme « consommateur » d'énergie et de protéines) ou *exogène* (par carence d'apport).
- débiter le plus rapidement possible une stratégie nutritionnelle adaptée.

1.1 Paramètres de mesure utilisés en gériatrie clinique.

L'évaluation de l'état nutritionnel d'un patient se fait par l'association de paramètres cliniques et biologiques.

a) Les paramètres cliniques anthropométriques sont :

* Le poids :

Mesure la plus simple à utiliser en pratique courante dont l'intérêt essentiel est le suivi dans le temps de l'état nutritionnel d'un patient. Il évalue l'ensemble des trois principaux compartiments corporels (Masse Grasse (MG), Masse Maigre (MM), et eau). Il faut disposer d'une balance suffisamment large, stable et fiable, pour que la personne âgée puisse s'y tenir debout, ou une chaise- balance tarée avant chaque pesée. Son interprétation doit tenir compte de l'état d'hydratation du sujet qui pourra être évalué par des moyens cliniques simples : pression artérielle, recherche d'une hypotension artérielle orthostatique, présence d'un pli cutané.

* Le BMI (Body Mass Index) ou IMC (Indice de Masse Corporelle) ou **indice de Quetelet** :

Il est calculé par la formule suivante : $\text{poids (en kg)} / \text{taille}^2(\text{en m.})$.

Il est rare de pouvoir disposer de la taille maximale atteinte par le patient (valeur oubliée ou imprécise) ; la carte d'identité peut permettre de retrouver une valeur fiable pour cette donnée. A défaut, il est possible de l'évaluer par la mesure de la distance talon-genou (dTG), plus fiable que la taille qui peut diminuer de manière considérable avec l'âge, secondairement à l'amincissement des disques inter-vertébraux, aux tassements vertébraux, et à une augmentation de la cyphose dorsale. La mesure est réalisée à l'aide d'un calibre, le patient étant couché sur le dos, le genou levé avec une angulation de 90° entre la jambe et la cuisse, le pied relevé à 90°. La partie fixe du calibre est placée sous le talon, la partie mobile au dessus des condyles fémoraux, son axe étant parallèle à celui du tibia, une légère pression est effectuée afin de comprimer les tissus.

A partir de cette distance talon-genou, il devient possible de déterminer la taille maximale atteinte par l'utilisation des deux formules de Chumlea tenant compte de l'âge et du sexe du patient. [30]

- Chez l'homme $(2,02 \times \text{dTG cm}) - (0,04 \times \text{âge}) + 64,19 = \text{taille maximale atteinte en cm}$
- Chez la femme $(1,83 \times \text{dTG cm}) - (0,24 \times \text{âge}) + 84,88 = \text{taille maximale atteinte en cm}$

Alors que chez l'adulte jeune, on parle de dénutrition lorsque la valeur du BMI est inférieure à 18,5, chez un sujet âgé, on considère qu'il existe une dénutrition, lorsque celui-ci est inférieur à 22.

Les patients qui présentent un BMI dont la valeur se situe dans le quinzième percentile, inférieur ou supérieur de la courbe de distribution des BMI de la population à laquelle ils appartiennent, ont un risque significativement plus élevé de mortalité. [33] Ainsi, une étude canadienne a mis en évidence une valeur seuil qui serait, dans le cadre des démences, de 21. [11]

* Les autres **mesures anthropométriques** sont :

- La mesure du pli cutané tricipital ou du pli cutané sous- scapulaire, reflet de la MG.
- La circonférence musculaire brachiale et la circonférence du mollet, reflet de la masse musculaire, principal composant de la MM. [23]

Ces mesures sont considérées comme spécifiques des compartiments étudiés mais peu sensibles. Elles sont rarement utilisées en pratique gériatrique courante. En effet, l'évaluation nutritionnelle doit faire partie de l'examen clinique gériatrique systématique et doit par conséquent faire appel à des paramètres d'utilisation simples, rapides, fiables et peu coûteux. La réalisation de ces mesures reste fastidieuse (temps de mesures, puis comparaison à des tables établies dans le même pays en fonction du sexe et de l'âge).

* L'évaluation des apports alimentaires en institution peut se faire :

- soit par une **enquête alimentaire réalisée sur trois jours**. Elle consiste à relever la quantité de chaque plat effectivement consommée (totalité, $\frac{3}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$ ou rien) puis à calculer à l'aide de tables de conversion la ration calorique journalière et les apports protéiques, secondairement rapportés au poids du patient. Le repas servi doit être défini et les quantités servies connues (portions), ce qui est aisé en institution. Cette méthode permet seulement un dépistage des sujets à risque d'insuffisance d'apports alimentaires. (cf. annexe I)

- soit par la réalisation d'un **agenda alimentaire avec pesée des aliments** avant et après le repas, ce qui permet une évaluation très précise des ingesta. Cette méthode n'est utilisée que pour les études cliniques. En effet, elle reste très lourde à réaliser, nécessitant un important investissement en temps et en personnel. En pratique clinique, l'enquête alimentaire sur trois jours est suffisante pour estimer les apports et adapter la prise en charge thérapeutique.

La variation de l'albumine n'est pas spécifique de l'état nutritionnel. Elle contribue de manière importante au maintien de la pression oncotique plasmatique. Sa valeur est très fortement influencée par l'état d'hydratation du patient.

Par ailleurs, elle représente la principale protéine de liaison et de transport de nombreuses substances : Hormones (cortisol, etc...) [51,8], acides gras [130], métaux à l'état de traces [79], tryptophane (précurseur de la sérotonine) [121], bilirubine [132], nombreux médicaments. [94]

Sa valeur normale chez l'adulte jeune est de 36 g/l à 42 g/l.

Chez le sujet âgé sain, sa valeur n'est pas modifiée et reste supérieure à 36 g/l. Un taux entre 30 g/l et 35 g/l signe une malnutrition modérée, entre 30 g/l et 25 g/l une malnutrition sévère, inférieure à 25 g/l une malnutrition grave.

Le dosage de l'albumine aurait une valeur pronostique. Sahyoun [116] a montré qu'elle est un facteur prédictif de mortalité *à long terme* chez les sujets non institutionnalisés. Chez les patients institutionnalisés, elle devient un facteur prédictif de mortalité *à cours terme*.

MALNUTRITION	Albumine (g/l)
Modérée	30 à 35
Sévère	25 à 30
grave	< 25

*** La pré albumine (ou transthyrétine).**

Protéine également synthétisée par les hépatocytes, en balance avec les protéines de l'inflammation, donc non spécifique de l'état nutritionnel.

Sa valeur normale est de 0,2 à 0,5 g/l. Sa demi-vie brève (2 à 3 jours), en fait son moindre intérêt dans le suivi du statut nutritionnel au long cours. Elle ne représente qu'une valeur « prédictive » de l'état nutritionnel récent du patient.

C'est une protéine de transport des hormones thyroïdiennes (T3 principalement et T4).
[8] Elle est abaissée dans les états hypercataboliques et dans l'hyperthyroïdie et sa valeur est augmentée chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés.

* La **C-Reactive Protein (CRP)**, protéine clé de l'inflammation dont le dosage permet, lorsqu'il est normal, d'éliminer une cause endogène de malnutrition.

* La **Numération Formule Sanguine (NFS)** : elle peut montrer une lymphopénie, une neutropénie ou une anémie carencielle, mais reste sans aucune spécificité. A l'inverse elle peut mettre en évidence une thrombocytose ou une hyperleucocytose secondaire à un syndrome infectieux ou inflammatoire évolutif.

* Les dosages de **vitamine B12 et folates** : ces deux vitamines sont diminuées lors d'une dénutrition prononcée et peuvent être à l'origine de troubles cognitifs, voire d'un syndrome démentiel. (cf. infra)

* La **cholestérolémie** : de façon physiologique, elle augmente jusqu'à l'âge de 40-50 ans chez l'homme puis diminue lentement ; chez la femme, le pic se situe aux alentours de 65 ans. Une étude récente [80] a montré qu'il existe tout de même une association entre risque de mortalité et taux de cholestérol élevé à tout âge. Il est possible que l'hypercholestérolémie soit un facteur de risque de démence vasculaire et dégénérative. [19] L'hypocholestérolémie est un facteur de mauvais pronostic vital.

* Les tests de dépistage de la malnutrition :

le **Mini Nutritional Assessment (MNA)** est l'échelle de dépistage la plus utilisée.
[58] Elle associe des paramètres diagnostiques et pronostiques, reposant sur un score de 30 points. C'est un outil peu coûteux et simple à utiliser, avant tout destiné aux médecins généralistes. Elle ne permet pas de préciser la cause ou le type de dénutrition.

Son résultat est interprété de la manière suivante :

- Supérieur à 23,5 points : état nutritionnel correct.
- De 17 à 23,5 points : risque de malnutrition.
- Moins de 17 points : mauvais état nutritionnel.

Un score inférieur à 17 points est associé à un risque plus important de mortalité, d'institutionnalisation, et de séjour prolongé en cas d'hospitalisation. [140]

1.2 Dénutrition endogène et exogène.

On distingue deux types de dénutrition :

- La dénutrition dite *exogène* qui correspond à une carence d'apport
- La dénutrition dite *endogène* qui correspond à un excès de consommation d'énergie. En pratique, ce sont toutes les situations hypercataboliques (infection, hyperthyroïdie, néoplasies, etc).

Il est aisé, à l'aide des différents paramètres décrits précédemment de différencier l'origine endogène ou exogène de la dénutrition. En effet, une dénutrition endogène s'accompagne systématiquement d'une élévation de la CRP conjointement à une baisse de l'albuminémie. Toutes les situations d'hypercatabolisme sont liées à une réaction inflammatoire conduisant à un déséquilibre de la balance protéines inflammatoires – albumine et préalbumine. Ainsi, la normalité de la CRP (< à 15 mg/l chez le sujet âgé) permet d'affirmer l'origine carencielle de la dénutrition et d'exclure un mécanisme hypercatabolique.

MALNUTRITION	EXOGENE	ENDOGENE	MIXTE
POIDS	↓	→ (ou ↓)	↓
BMI	↓	→ (ou ↓)	↓
CRP	Normale	↑↑	↑
ALBUMINE	Normale ou ↓	↓	↓↓
PREALBUMINE	Normale ou ↓	↓↓	↓↓

2. Prévalence de la malnutrition, évolution du statut nutritionnel.

2.1 Prévalence de la malnutrition au cours des démences.

La prévalence de la malnutrition est plus élevée chez les sujets âgés déments que chez les sujets ne présentant pas de troubles cognitifs. De nombreuses études ont ainsi montré que les patients atteints de démence ont un statut nutritionnel moins bon que des patients non déments [15, 26, 36, 146, 147, 151]

Les chiffres varient globalement entre 30 et 50%.

En institution, Sandman [120] trouve que chez des patients atteints de démence sévère, 50% ont une malnutrition protéino-énergétique.

Au domicile, Berlinger [15] retrouve un BMI inférieur de 11 à 13 % chez des patients déments par rapport à celui de patients témoins non déments.

Bedard retrouve que 16% de patients ont un BMI inférieur à 21. [11]

Il est d'ailleurs intéressant de noter que la perte de poids faisait déjà partie des signes cliniques de la maladie d'Alzheimer décrite pour la première fois en 1907 par Alois Alzheimer [1]. L'amaigrissement fait également partie des critères diagnostiques de maladie d'Alzheimer établis par le National Institute of Neurology and Communicable Disorders et le Stroke Task Force on Alzheimer disease [85]. (cf. annexe II)

2.2 Evolution du statut nutritionnel des sujets âgés atteints de démence.

De nombreuses études ont étudié les variations pondérales dans le temps chez les patients déments. Les résultats parfois contradictoires ont alimenté une discussion toujours actuelle sur les causes précises des variations, qui s'avèrent être le plus souvent une diminution de poids :

- Cronin-Stubbs et al. [36] ont étudié les variations de BMI de 467 patients sur 5 ans, divisés en deux groupes, déments et non déments, vivant à domicile. Ils retrouvent une diminution du BMI de 0,52 point par an chez les sujets aux fonctions cognitives altérées. Cette baisse du BMI est significativement plus forte que chez les sujets sains qui

présentent une réduction de BMI de seulement 0,14 point par an. D'autres études longitudinales démontrent que les patients déments ont un risque accru de perte de poids, qu'ils soient institutionnalisés ou non. [26,151].

- Barret-connor [7] a suivi 299 patients sur 20 ans. Il trouve une perte ou une augmentation du poids selon les patients, mais met surtout en évidence une corrélation nette entre perte de poids et développement secondaire d'une démence. La perte de poids constatée au début de la maladie précéderait donc en fait l'apparition de la démence, suggérant qu'elle n'est pas liée aux difficultés alimentaires liées à la maladie.

- Wang [142] a réalisé une étude incluant 105 patients institutionnalisés en secteur de long séjour suivis sur 4 ans. Il a comparé les variations de poids de malades déments d'Alzheimer (DA) sévères (n=31) et moins sévères (n=48) avec ceux d'une cohorte de 26 patients non déments. Il met en évidence un poids initial plus bas chez les sujets déments, avec des épisodes plus fréquents de perte de poids. Cependant, leur poids moyen reste stable, comme dans le groupe témoin. Ils ne mettent en évidence aucune corrélation avec la sévérité de la démence. Il démontre ainsi, qu'il est possible en institution de maintenir un poids stable chez les patients très déficients au plan cognitif sur une longue période.

- White [146] a étudié une population plus large afin de tenter de mettre en évidence les variations de poids d'une manière plus précise. Sur une cohorte de 362 patients DA, comparés à 317 sujets témoins non déments, il retrouve que deux fois plus de DA perdent plus de 5% du poids du corps ; deux fois de DA perdent plus de 10% du poids du corps ; paradoxalement, il trouve aussi qu'un grand nombre de patients a une augmentation de poids de 5%. Dans une autre étude ce même auteur a trouvé des corrélations entre épisodes aigus de perte de poids et changement de stades de la maladie. [147]

- Gillette-guyonnet [53] trouve dans une étude concernant 76 DA vivant à domicile des résultats similaires. A un an, il constate que 44,7 % des patients perdent plus de 4 % de leur poids (perte de poids moyenne : 7,6 kg). Cette perte de poids accompagne une détérioration des fonctions cognitives, mais le taux d'albumine, la CRP, et les apports alimentaires restent stables. A l'opposé, le reste des patients a pris du poids (en moyenne plus de 3 kg). Il formule l'hypothèse de l'existence d'un sous-groupe de patients « à risque » de perte de poids.

Pour résumer, il semble que la perte de poids soit très fréquente au début de la maladie, et presque constamment associée au stade terminal de la maladie [89]. Au stade intermédiaire, des périodes de gain ou de perte pondérale sont possibles. Cependant, la perte pondérale peut être maîtrisée en institution. [142, 65]

3. Causes et conséquences de la dégradation de l'état nutritionnel du sujet âgé dément.

3.1 Facteurs de risque et causes de dénutrition chez les déments.

Ces causes sont en grande partie les mêmes que celles d'un sujet âgé aux fonctions cognitives normales.

✓ Modifications physiologiques liées à l'âge

Le vieillissement sensoriel s'accompagne d'une élévation du seuil des goûts pouvant être aggravé par une carence en zinc et par certains médicaments. Les détériorations de l'odorat et de la vision sont aussi susceptibles de perturber la conception des repas et la prise alimentaire. L'altération de la dentition, un mauvais état gingival, liés à la diminution des sécrétions des glandes salivaires atrophiées, sont également fréquemment responsables de difficultés alimentaires. [118]

Enfin le vieillissement concerne l'ensemble du tractus digestif et modifie la digestion et l'absorption des nutriments. On assiste à une atrophie de la muqueuse gastrique responsable d'une achlorhydrie secondaire et à une diminution des sécrétions enzymatiques de l'intestin grêle et du pancréas responsable d'un retard à l'assimilation des nutriments.

Le ralentissement du transit entraîne une stase intestinale, une constipation (pouvant être responsables d'un syndrome subocclusif avec anorexie) et une pullulation microbienne (pouvant être impliquée dans les carences en vitamine B12 – cf. infra).

✓ *Insuffisances d'apports (cause exogène)*

Les causes sociales (isolement, diminution des ressources...), l'altération des capacités physiques (troubles de la mastication et de la déglutition, difficultés à la marche, déficits moteurs, tremblements etc...), l'ignorance des besoins nutritionnels, les erreurs diététiques (régimes non justifiés par exemple) avec l'idée reçue qu'il faut moins manger quand on vieillit, sont la source d'une dénutrition exogène chez les patients vivant à domicile. Cependant, même en institution, la perte d'autonomie rend le sujet âgé dépendant de la qualité et de la quantité de personnel soignant (Le ratio personnel/patient va déterminer le temps passé à aider le patient à manger) ; une alimentation peu attractive et imposée peut ne pas satisfaire les apports du patient.

Toutes les pathologies du tube digestif peuvent être en cause, et il faut signaler entre autre la fréquence des mycoses digestives.

Certains médicaments peuvent participer à la dénutrition :

- par des modifications du goût : par exemple certains antibiotiques dont les sulfamides,
- en asséchant la bouche : par exemple, les diurétiques et tous les produits anticholinergiques,
- parce qu'ils entraînent une constipation : les morphiniques, l'apport oral de fer,
- en donnant des troubles digestifs, comme les nausées : Morphine, Levo-Dopa, certains antibiotiques,
- par un effet anorexigène : la digoxine, les antidépresseurs sérotoninergiques, qui sont connus pour leur effet négatif sur l'appétit, le poids et l'état nutritionnel. Cependant, il a été montré que les effets potentiellement anorexigènes des IRS sont compensés par leur effet bénéfique sur l'anorexie liée à la dépression [136]
- En altérant la vigilance : psychotropes, somnifères...

L'altération des fonctions cognitives est également décrite comme une cause de perte de poids ; son origine encore actuellement très discutée ne se limiterait pas seulement à une cause exogène unique (cf. infra).

La dépression, pathologie très fréquente chez le sujet âgé et souvent sous diagnostiquée [137], est enfin un diagnostic à évoquer en cas de dénutrition par carence d'apports.

✓ *L'hypercatabolisme : causes endogènes*

Ce sont tous les états inflammatoires aigus ou chroniques (infections, cancers, escarres, connectivites) les endocrinopathies, les états de stress psychiques, etc

✓ Certains auteurs ont tenté de rechercher une (ou des) cause(s) plus spécifique(s) à l'amaigrissement constaté chez les patients déments :

- Des équipes ont évalué la dépense énergétique totale de patients atteints de DTA. Deux études à l'eau marquée [99] puis par absorptiométrie biphotonique [98] n'ont pas trouvé de différence de dépense énergétique totale entre témoins et DTA. Les variations pondérales ne semblent pas être liées à un état hyper ou hypo catabolique.

- Si l'augmentation de la dépense énergétique n'est pas à l'origine de la perte de poids, il pourrait exister une dysrégulation des apports alimentaires, avec pour conséquence des pertes mais aussi des augmentations pondérales. La maladie pourrait affecter les « centres de l'appétit » ? Grundman [57] met en évidence une corrélation entre l'atrophie du cortex temporal et la perte de poids. En revanche, il ne retrouve aucune corrélation entre l'atrophie du cortex temporal et le déclin cognitif. Or, on sait que le cortex temporal est impliqué dans la mémoire et le comportement alimentaire, et qu'il est atteint dès les stades précoces de la maladie. Grundman suggère que l'atrophie du cortex temporal pourrait contribuer à la perte de poids par d'autres mécanismes que l'altération cognitive

- Certains symptômes de la maladie peuvent expliquer des difficultés alimentaires. L'apraxie, l'agnosie et la désorientation temporo-spatiale sont responsables d'un déclin de l'habileté des gestes quotidiens, donc de difficultés dans la préparation de la nourriture (difficultés à concevoir et préparer un repas complet, oublis de manger...). Aux stades plus tardifs, les troubles de déglutition peuvent être mis en cause. Berkhout [14] a mis en évidence une corrélation nette entre difficultés à se nourrir (choisir la nourriture, la porter à la bouche et avaler) et perte de poids. Pour lui, la perte de poids semble être plus liée aux difficultés à

s'alimenter qu'à la pathologie démentielle elle-même. Cette hypothèse est renforcée par les travaux qui ont étudié l'impact sur l'état nutritionnel de l'aide apportée par le personnel soignant. [35,44]

- L'augmentation de l'activité physique par existence de troubles du comportement de type déambulation est un facteur également proposé comme explication.

- Différentes perturbations biologiques constatées dans la démence de type Alzheimer ont été associées à l'explication de la perte de poids :

* L'hypothèse d'un hyperinsulinisme ou d'une résistance à l'insuline a été suggérée [102]

* Une diminution de facteurs orexigènes, comme le neuropeptide Y, et la norépinéphrine ont été rapportés. [17, 139]

* Une altération du goût et de l'odorat, une diminution de l'appétit par diminution des opioïdes endogènes, une augmentation de la sensation de satiété par augmentation de la sensibilité aux cholécystokinines, ont également été proposées comme explication. [66]

✓ Certaines **carences vitaminiques** pourraient jouer un rôle essentiel dans la physiopathologie des démences :

* Les Carences en vitamines **B6, B12 et folates** :

○ La *prévalence* des carences vitaminiques B chez le sujet âgé est élevée :

Ainsi, l'étude de Framingham [124], réalisée chez des sujets âgés de 67 à 93 ans retrouve une prévalence de 30 % pour les carences en folates, 20-25 % pour les carences en vitamine B 12, et 20 % de carences en vitamine B 6 .

○ Il existe des *corrélations entre carences et déficit cognitif* :

- Certaines carences en vitamines du groupe B (B1, B2, B6, B12) peuvent à elles seules être responsables d'encéphalopathies, fait constaté essentiellement lors de déficits congénitaux responsables de carences profondes.

- De nombreuses équipes ont réalisé des études de corrélations entre dosages vitaminiques du groupe B et troubles cognitifs. [125] Certaines études ont montré le caractère

parfois réversible des déficits cognitifs suite à la correction des carences vitaminiques. [78, 40, 82]

- D'autres études ont montré un lien entre dépression et carences en folates. [135, 138, 105]

○ *Mécanisme des carences en vitamines B :*

L'atrophie gastrique, fréquente chez le vieillard (prévalence de 20 à 50% selon les études) et l'hypo ou l'achlorhydrie associée seraient responsables des carences en vitamine B12 par diminution de la production de facteur intrinsèque (dans les cas d'atrophie sévère) et par diminution de la sécrétion acide avec pullulation microbienne (certaines bactéries consomment de la vitamine B12) et réduction de la digestion par la pepsine. [67, 114, 115]

○ *Mécanismes physiopathologiques proposés dans l'installation des déficits cognitifs d'origine carencielle :*

- Les folates sont impliqués dans la chaîne de production des purines, de la thymidine, et de la méthionine ainsi que dans la synthèse protéique et la méthylation. [96, 20, 125]

- La vitamine B12 est un élément clé dans la méthylation de l'homocystéine en méthionine et dans la méthylation et la synthèse de la S-adenosyl-méthionine (SAM), qui est le principal donneur méthyl dans le système nerveux central. Entre autre, la production de certains neurotransmetteurs, des phospholipides et de la myéline provient de réactions dépendantes de la SAM. Lorsqu'il existe une carence en vitamine B12, on retrouve donc une accumulation d'homocystéine et une réduction de l'activité de la SAM. [96, 20]

On pense actuellement que l'hyperhomocystéinémie, qui est un facteur de risque cardiovasculaire, jouerait un rôle dans la physiopathologie des démences. [13, 92, 31, 106]

Cependant, une étude de Snowdown [129] met en évidence une corrélation entre des taux de folates sériques abaissés et l'altération des fonctions cognitives, mais il ne retrouve pas de corrélation entre déclin cognitif et autres dosages biologiques dont la vitamine B12 et le cholestérol. A l'autopsie des patients, il trouve une corrélation entre taux de folates et atrophie cérébrale, et avec le nombre de dégénérescences neurofibrillaires, sans pour autant retrouver de signes d'athérosclérose ni infarctus cérébraux. Le mécanisme de l'implication de l'homocystéine et des carences vitaminiques dans la démence d'Alzheimer ne serait donc pas seulement par le biais d'une atteinte vasculaire ...

* Certaines vitamines joueraient un rôle dans la théorie impliquant le stress oxydatif dans la maladie d'Alzheimer : possibilité d'un déséquilibre de la balance oxydative qui prédisposerait à une augmentation du stress oxydatif, en particulier le mécanisme de peroxydation des lipides. Le **bêta carotène** (précurseur de la vitamine A) [117], la **vitamine C** [83] et la **vitamine E** [12] ralentiraient la progression de la maladie. [76]

En résumé, aucune cause spécifique et unique d'amaigrissement n'a été mise en évidence dans la pathologie démentielle. L'origine est donc très probablement plurifactorielle, peut-être variable selon le type de démence, le stade de la maladie et le lieu de vie du patient. [55, 104, 143]

L'état nutritionnel du sujet âgé atteint de démence mérite une attention toute particulière car les conséquences de la dénutrition sont graves. Nous allons les présenter succinctement.

3.2 Conséquences de la dénutrition du sujet âgé dément.

- Une relation est clairement établie entre malnutrition et mortalité. [64, 147] L'état nutritionnel est un **élément pronostique majeur** dans l'évolution de la pathologie démentielle. Certains auteurs suggèrent qu'une perte pondérale de plus de 4% du poids du corps initial augmente le risque de mortalité chez des patients déments. [141] L'albuminémie [117] et le MNA [10] sont des marqueurs nutritionnels associés au risque de morbidité et de mortalité. La dégradation du statut nutritionnel chez des patients atteints de démence type Alzheimer est corrélée au risque d'institutionnalisation. [3]
- La malnutrition entraîne une altération de l'état général, avec asthénie, anorexie et amaigrissement qui contribue elle-même à une aggravation de la situation nutritionnelle. Cette association clinique doit toutefois faire rechercher une cause pathologique ou psychique.

- La fonte musculaire (sarcopénie) :

Le muscle squelettique constitue la seule réserve protéique principale de l'organisme. Il existe déjà chez les sujets âgés sains une diminution de la synthèse de l'ensemble des protéines musculaires. [152] D'autre part, les apports protéiques nécessaires à l'équilibre

de la balance azotée doivent être supérieurs chez le patient âgé. [95] Enfin, la capacité de récupération à la suite d'un stress protéolytique diminue avec l'âge. [91]

Ainsi, dans toute situation de protéolyse catabolique aiguë (à l'occasion d'un état inflammatoire aigu par exemple) la dégradation protéique va fournir les acides aminés nécessaires à la néoglucogenèse. Elle va débiter dans le muscle, aggraver la perte musculaire préexistante et poser le problème secondairement de la récupération de cette masse musculaire.

- Les conséquences hormonales et immunitaires :

Le déficit immunitaire est profond et touche les deux types d'immunité spécifique et non spécifique. [71, 72, 73, 74] Elle se traduit par :

- Une lymphopénie ($< 1500 / \text{mm}^3$)
- Une diminution de l'immunité à médiation cellulaire : apparition de lymphocytes T immatures, diminution des capacités prolifératives des lymphocytes, diminution de synthèse des cytokines : Interleukines 1 (IL-1) et 6 (IL-6), Tumor Necrosis Factor (TNF α).
- Une diminution de l'immunité humorale, dont la conséquence est une diminution voire absence de production d'anticorps après une vaccination par exemple. [28]
- Une diminution des fonctions des cellules phagocytaires (altération de la phagocytose et de la production de cytokines par les monocytes - macrophages).

Dans le cadre de la *dénutrition d'origine exogène*, les conséquences hormonales vont être différentes avec l'évolution :

- Au stade de début, la stimulation des sécrétions de cortisol et de catécholamines, peut induire une hyperglycémie, à ne pas confondre avec un diabète authentique (l'insulinonécessité n'est que transitoire dans ce cas). Le taux circulant de Triiodothyronine (T3) totale peut être diminué, mais la TSH étant normale il ne s'agit pas d'une hypothyroïdie mais plutôt d'un « syndrome de basse T3 ». [54]

- A un stade plus avancé, il y a une réduction des taux de catécholamines, de cortisol et du glucagon avec apparition d'une tendance à l'hypoglycémie. La T3 reste basse.

Dans le cadre de la *dénutrition d'origine exogène*, il y a une mise en jeu à la fois hormonale et du système des cytokines pro-inflammatoires :

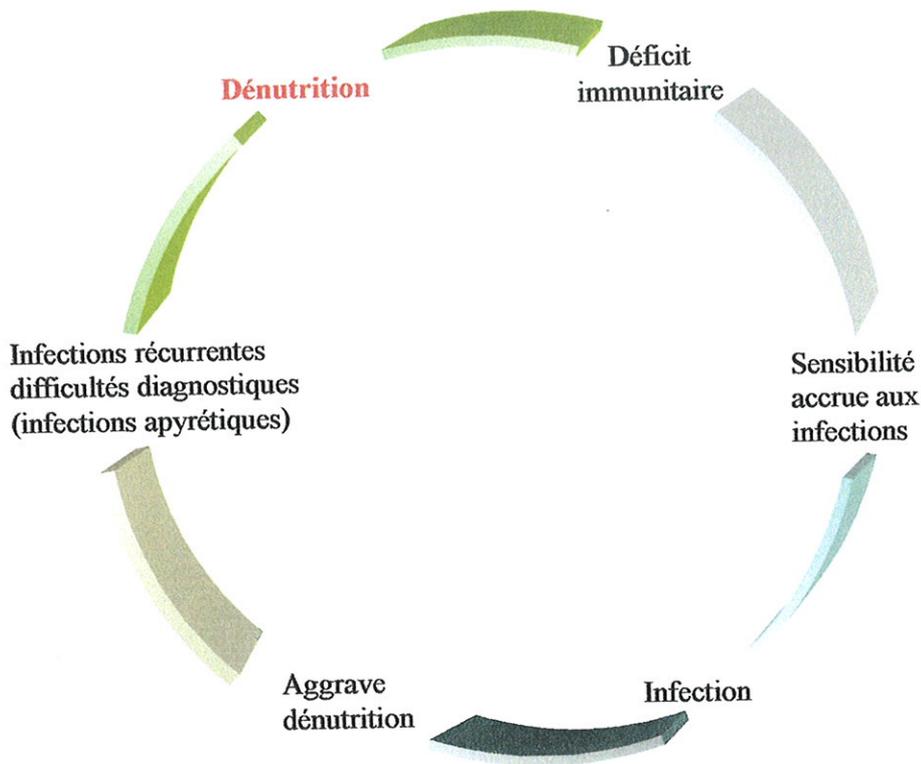
A la phase « aiguë » d'un processus agressif, comme une infection par exemple, deux systèmes de défense sont mis en jeu : le système hormonal et le système des cytokines pro-inflammatoires (IL-1 et IL-6 essentiellement). [71]

D'une part, le système sympathique adrénérgique est mis en jeu et stimule les sécrétions de TSH, cortisol, glucagon, associé à une diminution relative de l'insuline et à une insulino-résistance. On observe un hypercatabolisme et une hyperglycémie.

D'autre part, les cytokines stimulent les cellules spécialisées dans la défense de l'organisme et permettent leur action en mobilisant par catabolisme les réserves de l'organisme. Ainsi, elles ont des actions métaboliques directes et indirectes sur les différents métabolismes. L'IL-1 va stimuler la sécrétion de TSH, puis va, après quelques jours réduire les sécrétions d'insuline, de TSH et de glucagon. L'IL-6 va intervenir sur la balance de production hépatique des protéines inflammatoires. La synthèse de CRP est proportionnelle à la synthèse d'IL-6. [27]

La mise en jeu de ce système physiologique permet donc à l'organisme d'obtenir les nutriments nécessaires pour répondre à une agression. Lorsqu'il devient chronique, il conduit inéluctablement à un épuisement des réserves protéiques.

Ainsi, le déficit immunitaire aggrave la dénutrition et la dénutrition aggrave le déficit immunitaire ... : c'est un cercle vicieux :



- **Les conséquences digestives :**

Il existe déjà un ralentissement du transit lié à l'âge (baisse d'activité physique), majoré par une baisse de la capacité contractile des fibres musculaires lisses et une baisse des sécrétions digestives. Cela conduit à un risque de stase digestive, pouvant être responsable d'un fécalome, d'une pullulation microbienne avec consommation de nutriments par les bactéries. La muqueuse étant fragilisée, on peut voir apparaître une diarrhée secondaire, favorisant déshydratation et troubles hydro-électrolytiques.

- Les **chutes** sont évidemment favorisées par la sarcopénie, elle-même liée au statut nutritionnel.

- Les **escarres** sont favorisées et entretenues par la dénutrition.

- **La toxicité médicamenteuse** est accrue :

La baisse de l'albuminémie accroît les risques de toxicité notamment pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (AVK, digitaliques...), en augmentant la forme libre des médicaments ayant une forte affinité pour celle-ci.

- **Les conséquences sur l'appareil respiratoire** : [113, 43]

la malnutrition va retentir sur :

la commande ventilatoire avec une diminution de la réponse ventilatoire à l'hypoxie, probablement par baisse d'activité du système sympathique.

les muscles respiratoires : on peut constater une réduction de la masse musculaire et une diminution de la contractilité.

le parenchyme pulmonaire peut être atteint, puisque dans les malnutritions les plus sévères, il est possible de voir apparaître un emphysème. Un déficit en surfactant peut exister, favorisant l'apparition d'atélectasies et d'infections, ce d'autant que la fonction immunitaire est altérée (diminution du nombre et de l'activité des macrophages alvéolaires, baisse des IgA sécrétoires). [18]

- **Les carences en vitamines et oligoéléments** :

Nous ne détaillerons pas ici les conséquences cliniques trop nombreuses de toutes les carences possibles.

* Une carence en Zinc peut être responsable d'une perte du goût et de troubles de la cicatrisation.

* Les carences en calcium et vitamine D aggravent l'ostéopénie de l'ostéoporose qui peut se compliquer de fractures du col fémoral et de tassements vertébraux.

* Les carences en vitamines B12 et folates : cf. supra.

4. **Prise en charge nutritionnelle des sujets âgés atteints de démence.**

De nombreuses mesures ont été étudiées dans le but d'améliorer les apports alimentaires chez les patients âgés déments.

- Il a été montré que la présence en plus grande quantité d'aliments « faciles à manger avec les doigts » est susceptible d'améliorer la prise alimentaire chez des patients atteints de démence. De même, une adaptation de la **texture des aliments** est susceptible d'améliorer les apports oraux chez des patients atteints de maladie d'Alzheimer. [21] La texture de l'alimentation doit être adaptée aux problèmes de dentition, mastication, déglutition ainsi qu'aux goûts personnels du patient. Selon la sévérité du déficit cognitif, il est parfois difficile de recueillir ces informations. On peut alors s'aider des précisions fournies par l'entourage du patient.

- Chez certains patients âgés et atteints de démence d'Alzheimer, il a été démontré une corrélation entre l'**horaire de la prise alimentaire** et la proportion d'aliments ingérés, quantifiée en terme d'énergie (mesure des ingesta par pesée des aliments proposés avant et après le repas puis conversion par des tables d'équivalence en ration énergétique sur une période de 21 jours). Cette étude montre qu'à l'échelle individuelle, certains patients ont une forte relation entre énergie délivrée et absorbée (l'énergie délivrée correspondant au repas proposé, l'énergie absorbée à ce qu'a mangé le sujet). Pour certains il existerait une relation plus importante entre énergie absorbée et délivrée selon l'horaire du repas (matin, midi ou soir) ! Les auteurs de cette étude notent qu'il existe une corrélation positive entre les troubles du comportement et le rapport énergie délivrée/absorbée au moment du petit déjeuner, suggérant qu'il s'agit d'un moment privilégié de la journée où le patient serait plus réceptif au repas... Il paraîtrait donc judicieux d'envisager une répartition différente voire personnalisée de la distribution de nourriture chez ces patients. [153]

Nous noterons seulement les difficultés matérielles (en terme de moyens humains) de la réalisation concrète d'une telle mesure.

- **Le rôle du personnel soignant** a été largement démontré dans plusieurs études. Certains centres ont ainsi montré que l'influence des mesures « d'encouragement verbal et de renforcement positif » ainsi que l'association de ces mesures à « l'impact du toucher »

améliorerait l'autonomie alimentaire du patient ainsi que ses prises alimentaires au plan calorique et protéique. [35,44]

- L'ensemble de ces mesures est plus efficace chez des patients autonomes au plan alimentaire. Parallèlement, d'autres mesures s'avèrent donc nécessaires pour les patients dépendants du personnel soignant. Ainsi, il a été démontré qu'il est possible d'obtenir des apports alimentaires identiques entre un groupe de patients déments totalement dépendants du personnel soignant et un groupe de patients témoins non déments et autonomes, grâce à l'intervention sans limite de temps d'un personnel abondant (ratio personnel-patient : 1/1). [50] Il est à noter que dans chaque étude le **ratio personnel-patient** est relativement élevé : > 0,85. La prise en charge nutritionnelle d'un sujet âgé dément et dépendant pour l'alimentation nécessite donc la présence de ressources humaines suffisantes et qualifiées, disposant d'une période de temps suffisante pour la prise des repas. En pratique courante il est évidemment difficile d'obtenir en institution, pour des raisons purement économiques, un ratio personnel-patient dépendant à 1/1.

- La fragmentation des repas peut être intéressante lorsqu'il est constaté chez le patient une sensation rapide de satiété. Dans ce cas la présentation de quantités plus importantes de nourriture s'avère souvent infructueuse. On pourra alors proposer plusieurs collations dans la journée, des boissons sucrées, ou additionner dans l'alimentation standard des poudres de lait (permettant d'enrichir certains aliments en protides sans en altérer le goût) ou des poudres pharmaceutiques aromatisées. [93]

- On peut proposer également une **supplémentation orale (SO)** :

Une SO de fabrication industrielle peut être proposée aux patients afin d'améliorer les apports caloriques et protéiques. Son efficacité a été montrée dans de nombreuses situations cataboliques aiguës, ainsi que dans la prévention de la dénutrition. [24, 69]

La SO apporte, avec un faible volume, une grande quantité de macronutriments, de vitamines, de calcium, d'oligoéléments et de fer. Elle a une très forte valeur protéino-énergétique. Ces compléments sont disponibles sous de nombreuses textures (boissons, crèmes, flans), de goûts (sucrés ou salés), de teneur calorique et protéique. Cette grande diversité permet une adaptation en fonction des goûts du patient, et évite la lassitude et le risque d'abandon de la SO. Les formes hyperprotidiques apportent en protides au moins 20% de l'apport énergétique total, et sont les plus fréquemment utilisées en gériatrie. [75]

Ces produits doivent cependant être distribués, pour une plus grande efficacité, sous forme de collations afin de respecter la prise alimentaire et l'appétit des patients au cours des repas. [56, 100] Il faut également noter que pour être pleinement efficace il faut associer à cette complémentation nutritionnelle une activité motrice de rééducation. [48]

- **Prescriptions médicamenteuses** : il est important de bien peser la prescription de médicaments susceptibles de provoquer une dégradation nutritionnelle. Cf. supra.

II - TRAITEMENTS ANTICHOLINESTERASIQUES

1. Mécanismes d'action des anticholinestérasiques.

1.1 L'hypothèse du déficit cholinergique de la maladie d'Alzheimer.

Il est actuellement prouvé qu'il existe dans la maladie d'Alzheimer (DTA) un déficit cholinergique par dégénérescence des neurones de la voie cholinergique (hippocampique en particulier) et par diminution de l'acétylcholine transférase (AChT), enzyme clé dans la synthèse de l'acétylcholine (ACh). L'acétylcholinestérase (AChE), enzyme de dégradation de l'ACh ne voit pas son activité diminuer malgré une diminution de sa concentration. [9, 34, 122]

La source majeure de production d'ACh se trouve dans le noyau basal de Meynert et le noyau septal qui se projettent vers l'hippocampe (partie interne du lobe temporal) et le néocortex. [148] Ces zones sont le siège d'une perte neuronale majeure et d'une dégénérescence neurofibrillaire précoces dans la DTA. Il existe des corrélations entre réduction d'activité de l'AChT, perte cellulaire du noyau basal et densité de plaques séniles corticales. La progression de la DTA est corrélée à une réduction diffuse et progressive en AChT néocorticale. [16]

Il existe une diminution de concentration d'AChE et une augmentation d'une autre enzyme de dégradation de l'ACh, la Butyrylcholinestérase (BuChE). En particulier, de grandes quantités de BuChE sont retrouvées dans les plaques séniles et les dégénérescences neurofibrillaires. L'hypothèse est que la BuChE jouerait un rôle dans la maturation des plaques séniles. [59, 86]

Les lésions du système cholinergique ne sont pas seules en cause. Les autres systèmes de neurotransmetteurs (noradrénergique, sérotoninergique, somatostatine, neuropeptide Y, substance P) sont également affectés et l'ensemble de ces lésions est considéré comme une conséquence de la perte neuronale. [103]

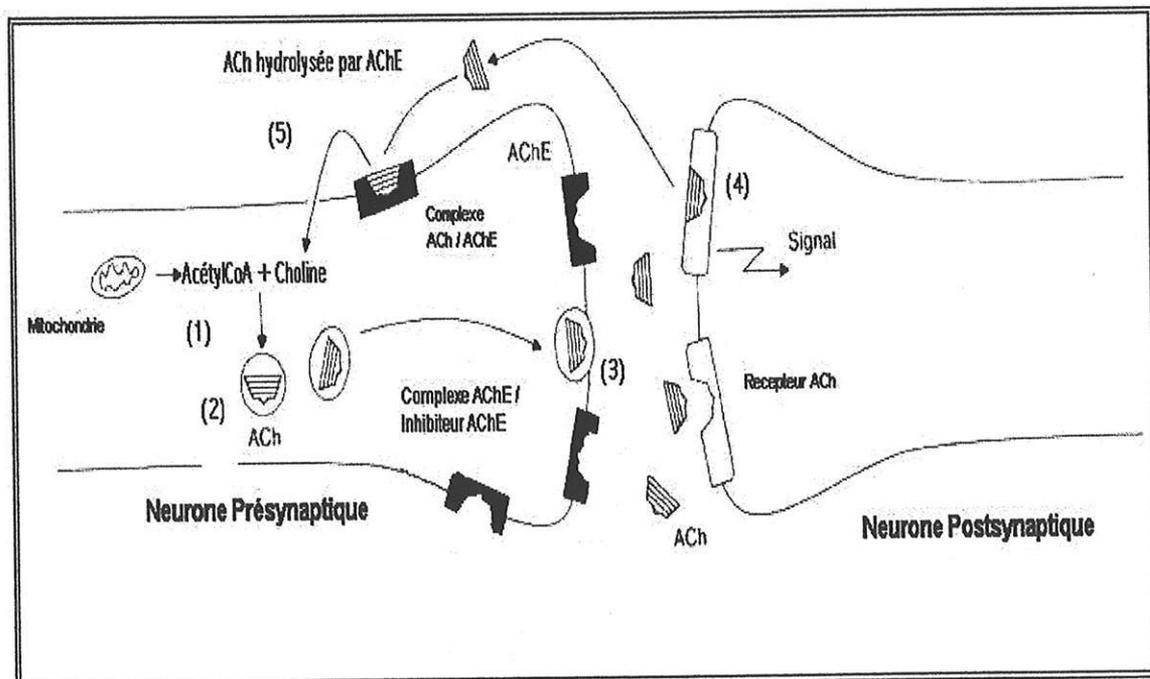
L'amélioration des fonctions cognitives grâce au traitement anticholinestérasique, qui en inhibant l'AChE augmente la concentration synaptique d'ACh, vient renforcer cette théorie du déficit cholinergique.

1.2 La neurotransmission cholinergique : rappels physiologiques.

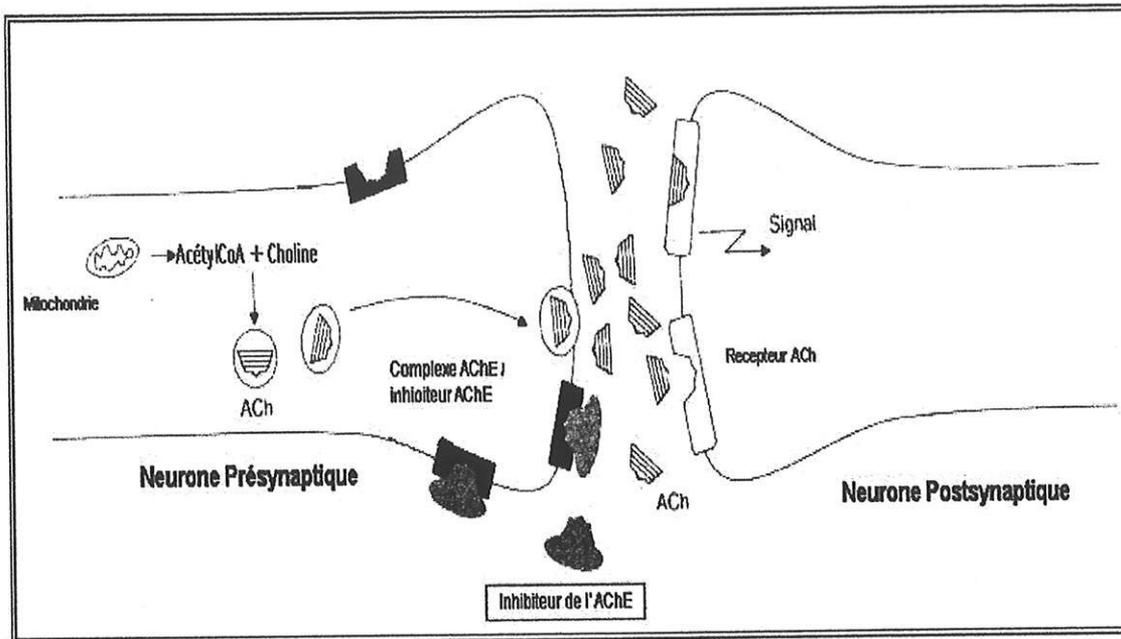
- L' ACh est un neurotransmetteur utilisé :

- Dans le système nerveux central
- Dans le système nerveux autonome parasympathique
- Dans la plaque motrice

Au niveau pré synaptique, l'ACh est produite par association de l'acétylcoenzyme A (produit par les mitochondries) et de la choline (1). Elle est stockée dans des vésicules (2) qui seront libérées dans l'espace inter synaptique lors de l'arrivée d'un Potentiel d'Action (3). Son association réversible avec un récepteur post synaptique (4) donne ensuite naissance à un nouveau potentiel d'action post synaptique. Elle est enfin « recyclée » par l'AChE et la BuChE qui l'hydrolysent en choline et acétate (5). Ces deux enzymes sont la cible des médicaments anticholinestérasiques qui les inhibent.



Les anticholinestérasiques (AC), par inhibition de l'Acétylcholinestérase (AChE), augmentent la concentration d' ACh disponible pour la transmission neuronale et neuromusculaire.



- Les récepteurs post synaptiques de l'acétylcholine sont de deux types, classés selon la capacité des alcaloïdes naturels, nicotine ou muscarine, à imiter les effets de l' ACh :

- Les récepteurs nicotiques (nAChR) :

Ils sont composés de cinq sous unités : deux sous unités α et une sous unité β , δ et γ , formant un récepteur transmembranaire lié à un canal ionique. A ce jour, il a été mis en évidence onze sous unités de nAChR : huit sous unités α et trois sous unités β . [29, 97] Les nAChR représentent le principal récepteur de neurotransmetteurs d'une « superfamille » de récepteurs liés à un canal ionique. Les récepteurs de la sérotonine, du NMDA, du GABA et de la glycine font également partie de cette famille.

Ces récepteurs sont particulièrement abondants dans le thalamus. L'expression de ces sous unités est différente selon les zones du cortex cérébral. [70]

Notons que certaines études, réalisées chez l'homme et l'animal, suggèrent que la nicotine améliorerait les capacités cognitives. [77] L'activation des nAChR serait responsable d'une modulation d'autres systèmes de neurotransmetteurs (sérotonine, glutamate, dopamine, GABA...) [22], dont certains sont connus pour avoir un rôle important dans la mémoire et l'apprentissage. De plus, les nAChR pourraient jouer un rôle dans la mémoire par modulation de la neurotransmission glutamatergique. [29]

- Les récepteurs **muscariniques** :

Il s'agit de récepteurs couplés à des protéines G. Ils sont divisés en plusieurs sous-groupes dont les principaux sont M1, M2 et M3. Leur localisation préférentielle est :

- M1 : dans l'ensemble du système nerveux central.

- M2 : récepteur présynaptique prédominant dans les régions cérébrales où se trouvent des neurones cholinergiques en abondance, et également récepteur non neuronal, présent sur les muscles lisses, l'épithélium glandulaire et le myocarde.

- M3 : présent sur les muscles lisses et les glandes sécrétoires exocrines. [49]

Ces récepteurs sont largement distribués dans le système nerveux central (SNC) et le système nerveux autonome. Au niveau du SNC, ils sont présents au niveau de la terminaison axonale, régulant la neurotransmission. On les retrouve également dans le corps et les dendrites de nombreux types de neurones cholinergiques et non cholinergiques. Ils jouent un rôle important dans la mémoire, l'apprentissage et le contrôle de la posture. [49]

Dans la DTA, les récepteurs M1 sont préservés ou très modestement diminués. En revanche, le nombre de récepteurs M2 présynaptiques est nettement diminué. [107, 49]

- **L'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase :**

- **L'AchE** est retrouvée dans la membrane synaptique (forme transmembranaire) et dans l'espace intersynaptique (forme soluble) des neurones du système cholinergique. [37]. Il existe **plusieurs isoformes d'AchE** : G1, G2 et G4.[5] La forme G2 est retrouvée dans le système nerveux périphérique, alors que la forme G1 et la forme G4 sont retrouvées dans le système nerveux central. La forme G4 est présente de manière diffuse dans le cerveau, alors que la forme G1 a une distribution préférentielle dans le cortex, l'hippocampe et l'amygdale cérébelleuse. Dans la DTA, il semble qu'il existe une diminution de la forme transmembranaire G4 d'AchE présynaptique, alors que la forme G1 ne serait pas touchée, voire augmenterait [128]. Ainsi, une inhibition préférentielle de l'isoforme G1 par les AC serait préférable pour compenser plus sélectivement le déficit cholinergique de la DTA. [144] En ce qui concerne la jonction neuromusculaire, c'est la forme G4 qui est retrouvée.

- **La BuChE** est essentiellement retrouvée dans les cellules gliales et représente 10% de l'activité cholinestérasique chez l'adulte sain. Elle semble jouer un rôle dans la régulation de la neurotransmission cholinergique et non cholinergique. [38] Son rôle précis n'est pas encore déterminé, mais cette enzyme est capable d'hydrolyser l'Ach, se substituant à l'AchE lorsque l'activité de celle-ci diminue. [87]

Notons que ces deux enzymes sont retrouvées dans les plaques séniles. Dans la DTA, l'inhibition de la BuChE ralentirait la formation des plaques séniles et la progression de la maladie. [6, 59]

1.3 Médicaments anticholinestérasiques.

Les trois molécules actuellement utilisées sont :

- Le **DONEPEZIL (ARICEPT®)** : inhibiteur puissant, sélectif de l'AchE (sélectivité 1200 fois supérieure que pour la BuChE), rapidement réversible, inhibant toutes les isoformes d'AchE, donc ayant des effets secondaires périphériques. [68, 127]

Il est fortement lié aux protéines (96 %) et présente donc un risque d'accumulation et de surdosage important, en cas d'utilisation à des doses supérieures aux doses recommandées, avec entre autres des effets secondaires cardiovasculaires dangereux et de possibles interactions médicamenteuses.

Son efficacité est démontrée dans l'amélioration des fonctions cognitives. [108,109, 25,134, 150]

- La **RIVASTIGMINE (EXELON®)** : inhibiteur puissant et lentement réversible de l'AchE et de la BuChE. L'inhibition de la BuChE serait une explication à l'absence de phénomène de tolérance pour ce produit (absence de rétrorégulation de la synthèse d'AchE. [2] Son affinité serait trois fois supérieure pour les isoformes centrales (G1 et G4) d'AchE et quatre à six fois supérieure pour l'isoforme G1. Son activité serait donc supérieure dans le cortex et l'hippocampe (zones cérébrales les plus affectées dans la DTA) où est localisée préférentiellement cette isoforme (G1) d'AchE. [131]

Son potentiel d'accumulation et d'interaction est faible car il est peu lié aux protéines (40%) et métabolisé par ses propres cibles AchE et BuChE puis éliminé par le rein, n'impliquant pratiquement pas le système enzymatique hépatique lié au cytochrome p450.

Différentes études ont démontré son efficacité à tous les stades de sévérité des démences, sur les troubles cognitifs, les activités de la vie quotidienne et les troubles du comportement. [32, 110]

- La **GALANTAMINE (REMINYL®)** : inhibiteur compétitif et réversible, 50 fois plus puissant sur l'AchE que sur la BuChE. Il n'est pas sélectif de certaines régions cérébrales et aurait même plus d'affinités pour les formes périphériques d'AchE. Son taux très faible de liaison aux protéines offre un potentiel d'accumulation très faible. Sa demi-vie courte et son absorption très rapide impliquent une prise biquotidienne. Des interactions médicamenteuses peuvent apparaître étant donné son métabolisme par le système enzymatique lié au cytochrome p450. [60]

Son efficacité est démontrée sur les troubles cognitifs, les activités de la vie quotidienne et les troubles du comportement. [133, 101, 149]

1.4 Les caractéristiques pharmacologiques de ces produits peuvent être résumées dans le tableau suivant : [45, 47, 62, 63, 39]

	DONEPEZIL	RIVASTIGMINE	GALANTAMINE
Classe	Pipéridine	Carbamate	Alcaloïde tertiaire et dérivé phénanthrène
Demi-vie	70-80 heures	0,6-2 heures	7-8 heures
Élimination	Hépatique	Rénale	Rénale et hépatique
Métabolisation par cytochrome p450	Oui	Non	Oui
Liaison aux protéines	96 %	40 %	8,4 %
Biodisponibilité orale	100 %	35 %	35 %
Interaction alimentaire	Non	Oui	Oui
Potentiel d'accumulation	Elevé	Très faible	Faible
Potentiel d'interaction autres médicaments	Modéré	Très faible	Modéré
Potentiel de tolérance	Significatif	Faible	Significatif
Enzyme inhibée	AchE seule Rapidement réversible	AchE et BuChE Lentement réversible (8-10 heures)	AchE seule Rapidement réversible (**)
Sélectivité pour AchE	Non	Sélectif pour isoforme G1	Non
Sélectivité plus centrale que périphérique	Probable ? (*)	Oui	Non
Dose initiale	5 mg x 1/jour	1,5 mg x 2/jour	4 mg x 2/jour
Augmentation des doses	à 10 mg x 1/jour en 4 semaines, selon la tolérance.	à 3 mg x 2/j en 4 semaines, éventuellement 4,5 à 6 mg x 2/jour en 4 à 8 semaines, selon la tolérance.	à 8 mg x 2/j en 4 semaines, éventuellement 12 mg x 2/jour en 4 semaines, selon la tolérance.
Dose maximum	10 mg x 1/jour	6 mg x 2/jour	12 mg x 2/jour

(*) : Donnée différente selon les études.

(**) : et modulation allostérique des récepteurs nicotiques, probablement responsable d'une stimulation de la transmission cholinergique par activation nicotinique présynaptique.

2. Instauration du traitement, augmentation des doses, surveillance et « switch ».

- Comment débiter le traitement ? [61, 47]

Il est nécessaire de :

- * Faire le diagnostic de démence et en préciser l'étiologie, lorsque c'est possible. L'évaluation des fonctions cognitives, du comportement, des activités de la vie quotidienne, est indispensable avant l'instauration du traitement, pour pouvoir estimer ultérieurement son efficacité.

- * Rechercher des contre-indications et surtout des éléments pouvant faire craindre l'apparition d'effets secondaires graves : insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance rénale chronique, antécédent d'ulcère gastro-duodéal, trouble de la conduction cardiaque...

- * Choisir la molécule: aucun produit n'a apporté la preuve d'une efficacité supérieure sur le plan des fonctions cognitives par rapport à un autre. Ainsi, le choix se fera essentiellement sur le profil pharmacologique du produit, les effets secondaires éventuellement rencontrés, la facilité d'administration (nombre de prise/jour), la présence de troubles du comportement, l'expérience de l'équipe soignante ou le choix du patient. Le coût du traitement sensiblement le même pour les 3, n'influence pas le choix. [62]

- Comment augmenter les doses ?

Selon les molécules, l'augmentation se fera comme indiqué dans le tableau. Celle-ci se fait jusqu'à la dose maximale tolérée ou la dose maximale du produit de préférence, par paliers en fonction de la tolérance.

- Quel est le rythme de la surveillance ?

- * La première évaluation se fait à un mois pour la tolérance puis à trois mois. Elle apprécie les fonctions cognitives, le comportement, et les activités de la vie quotidienne. Elle permet la décision de poursuivre ou arrêter le traitement.

- * Une réévaluation a ensuite lieu tous les six mois.

- Quels sont les critères d'arrêt du traitement ?

la décision prise par le patient ou la famille,

l'absence de compliance au traitement,

l'absence de réponse au traitement,
l'apparition d'effet(s) secondaire(s) obligeant à l'arrêt,
la progression à un stade de la maladie où le patient n'en tirera plus aucun bénéfice.

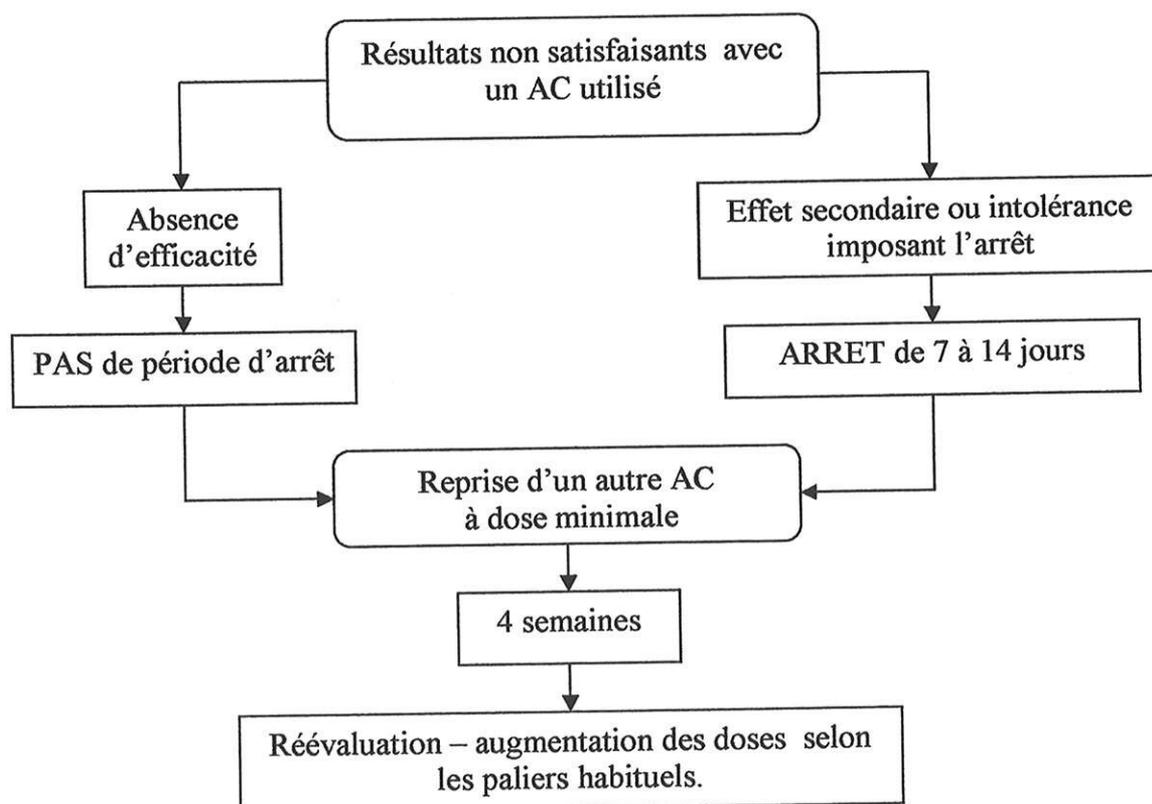
- Quand et comment faire le « Switch » ?

Il est possible de changer de molécule (« switch » des anglo-saxons) en cours de traitement si aucune réponse n'est obtenue avec la première molécule utilisée, si des effets secondaires non tolérables apparaissent, à la demande de la famille ou des soignants, ou enfin dans le but d'obtenir un bénéfice supplémentaire. [62]

En ce qui concerne les modalités de changement de molécules, certains auteurs ont montré qu'il est possible de changer le donepezil pour la rivastigmine ou la galantamine, immédiatement, ou au quatrième jour après arrêt du premier traitement, sans avoir d'effets cholinergiques importants. [45]

Cependant, il a été démontré que le fait de changer de molécule, peut être responsable d'une détérioration cognitive, même en respectant un protocole strict. [90]

Le diagramme suivant propose une conduite à tenir pour effectuer un changement de molécule.



3. Effets secondaires des anticholinestérasiques.

Compte tenu de la diversité des sites d'action du système cholinergique, il est évident que l'action des médicaments AC va avoir un effet complexe, pas seulement limité aux fonctions cognitives...

3.1 On peut distinguer des **effets secondaires** centraux et **périphériques**, ces derniers étant issus d'une stimulation parasympathique excessive. [52, 123]

- Au plan *cardiovasculaire* : la baisse de la vitesse de dépolarisation spontanée du nœud sino auriculaire, ainsi que la baisse de la vitesse de dépolarisation et l'augmentation de la période réfractaire du nœud auriculo-ventriculaire, peuvent conduire à des épisodes de **bradycardie**, pouvant aller jusqu'au Bloc Auriculo-ventriculaire du 3^{ème} degré, avec cliniquement hypotension artérielle, vertiges, malaises et syncopes. La diminution de la conduction et de la période réfractaire du muscle auriculaire peut entraîner une **arythmie auriculaire**. L'effet inotrope négatif du système parasympathique n'est a priori pas ressenti dans les effets secondaires.
- Au plan *digestif* : l'augmentation du tonus des muscles lisses, du péristaltisme intestinal, des sécrétions exocrines glandulaires, le relâchement des sphincters gastro-intestinaux viennent s'ajouter aux effets secondaires centraux » (hypothalamus, centre du vomissement) responsables des **nausées, vomissements, douleurs abdominales et diarrhée** très fréquemment retrouvés en début de traitement. L'augmentation des sécrétions de gastrine et de sécrétine implique une contre-indication du traitement en cas d'ulcère gastro-duodéal évolutif.
- Au plan *génito-urinaire* : l'**incontinence** urinaire est un effet rapporté avec le donepezil mais pas avec la rivastigmine ou la galantamine. Le mécanisme d'action est a priori parasympathique par relâchement des sphincters et contraction du trigone vésical.
- La stimulation des récepteurs nicotiques par excès d'acétylcholine au niveau de la jonction neuromusculaire peut expliquer la **fatigabilité musculaire, les myalgies et les crampes** parfois retrouvées. Cependant, seul le metrifonate,

produit non commercialisé, a été responsable de myasthénie et de dépression respiratoire.

Enfin, il semble que les effets secondaires soient prédominants au moment de l'instauration du médicament et de l'augmentation des doses. Après cette période d'adaptation, les effets secondaires s'estompent. Le phénomène de tolérance serait lié au mécanisme de «rétro régulation» des récepteurs nicotiques et muscariniques, et par synthèse de nouvelle AchE, donc par diminution de l'effet inhibiteur du médicament sur cet enzyme. En effet, à long terme, il semble qu'il existe un phénomène de tolérance, possiblement lié à un rétrocontrôle de l'expression du gène de l'AChE (augmentation du taux d'AchE). [52]

3.2 On retrouve également des effets secondaires « centraux ».

Site d'activité cholinergique	Effets secondaires	Donepezil	Rivastigmine	Galantamine
Hypothalamus	Nausées, vomissements	++	+++	++
Noyau caudé	Syndrome extrapyramidal	++	+/-	+/-
Substance réticulée	Troubles du sommeil	++	+/-	+/-
Centres cardio-respiratoires	Cardiovasculaires et respiratoires	+	+/-	+
Lobe temporal et frontal	Agitation	++	+	++

[63]

Troubles du comportement

Avec le donepezil ont été rapportés des comportements violents et agressifs, et des états d'agitation. Ces effets secondaires disparaissent à l'arrêt du traitement. [42, 145] Cependant, il est difficile de dire avec certitude s'il s'agit réellement d'effets secondaires ou d'une évolution normale de la maladie, compte tenu de la moindre efficacité du donepezil sur

les troubles du comportement. [112] Certains auteurs préconisent même d'utiliser avec précaution ce produit lorsque des troubles du comportement préexistent. [42]

Au contraire, la galantamine a montré une efficacité dans la prévention de l'apparition des troubles du comportement chez les patients porteurs de DTA modérée ou modérément sévère. [133] Cependant, à plus long terme, des effets secondaires centraux apparaissent (troubles du comportement, dépression, confusion). [63]

En ce qui concerne la rivastigmine, on observe comme avec la galantamine le même phénomène de rareté des effets secondaires centraux immédiats, mais leur apparition à long terme. [112, 111]

Syndrome extrapyramidal

Un syndrome extrapyramidal peut se rencontrer au cours de la DTA, bien que plus fréquent dans les démences à corps de Lewy et les démences secondaires à une maladie de parkinson. Il est souvent exacerbé par la prise de neuroleptiques. Parmi les traitements AC, le donepezil serait responsable de l'apparition d'un syndrome extrapyramidal, surtout s'il est associé à un neuroleptique. [81, 4] Des tremblements de repos ont été rapportés également dans 5 % des cas (versus 0,5 % pour groupe sous placebo) chez des patients sous galantamine. [101]

Les troubles du sommeil

Ils sont fréquents dans les démences. Il a été mis en évidence une augmentation significative des troubles du sommeil, 2 à 3 fois plus fréquents par rapport au placebo avec le donepezil, ainsi qu'une fréquence accrue des cauchemars et des rêves anormaux. Ces effets secondaires seraient même responsables d'une utilisation plus importante d'hypnotiques. [63]

4. Etat nutritionnel et AC.

Revue des principales études contre placebo.

Les trois tableaux suivants résument les chiffres des principales études mettant en évidence les effets secondaires digestifs des AC. Les cellules grisées montrent les résultats dont le « p » est connu et significatif.

DONEPEZIL

Doses utilisées	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales	Diarrhée	Anorexie	Asthénie	Perte de poids	Nombre de patients randomisés	Age moyen	Poids moyen	MMSE moyen	
Rogers, 1998. Arch Med Int. [108]	Placebo	8%	7%	3%	3%	5%	2%	468	73,4-74	65,7-67,8	19,4-19,8	
	5 mg	7%	9%	6%	4%	3%	2%					
	10 mg	22%	13%	13%	6%	8%	5%					
Rogers, 1998. Neurology. [109]	Placebo	4%	NR	7%	2%	2%	NR	473	72,6-74,6	NR	18,9-19,2	
	5 mg	4%		9%	2%	5%						
	10 mg	17%		17%	7%	8%						
Burns, 1999. Dement Ger cogn disord. [25]	Placebo	7%	NR	4%	1%	NR	NR	818	71-72	65-66	20	
	5 mg	7%		4%	4%							4%
	10 mg	24%		16%	16%							8%
Tariot, 2001. JAGS. [134]	Placebo	4%	5%	10%	5%	9%	10%	208	85,4-85,9	H: 70,8-72,9 F: 50-60,2	14,4	
	5-10 mg	9%	10%	15%	9%-	14%	19%					
Winblad, 1999. Neurology. [150]	Placebo	9%	5,6%	6,9%	NR	3,5%	NR	286	72,1-72,9	NR	19,26-19,37	
	5-10 mg	11,3%	2,1%	7%		7,7%						

NR : Donnée non rapportée.

RIVASTIGMINE

Doses utilisées	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales	Diarrhée	Anorexie	Asthénie	Perte de poids			Nombre de patients randomisés	Age moyen	MMSE moyen
							2% †	1% ††	1% †††			
Corey-Bloom, 1998. [32]	Placebo	11% †	3% †	NR	3% †	2% †	2% †	1% ††	699	73,8-74,9	19,5 -20	
	1-4 mg	14%	8%		8%	2%	6%	1%				
	6-12 mg	48%	20%		20%	10%	21%	4%				
Rosler, 1999. [110]	Placebo	10%	6%	3%	2%	3%	7% **	725	72	NR		
	3,7 mg	17%	8%	5%	3%	2%	9%					
	10,4 mg	50%	34%	12%	14%	10%	24%					

† : Période de titration

†† : Période d'entretien

* : 6% des patients ont perdu plus de 7 % du poids du corps

** : Perte de plus de 7 % du poids du corps. Correspond à une perte de poids de - 0,13 kg et - 1,39 kg pour les groupes traités respectivement contre un gain de + 0,72 kg pour le groupe placebo.

GALANTAMINE

Doses utilisées	Nausées	Vomissements	Douleurs abdominales	Diarrhée	Anorexie	Asthénie	Perte de poids	Nombre de patients randomisés	Age moyen	Poids moyen	MMSE moyen
Tariot, 2000. Neurology. [133]	Placebo	4,5 %	3,6 %	NR	5,5 %	3,1 %	3,5 %*	978	76-77,7	67-70	17,7-18
	8 mg	4,5 %	3,6 %		5,5 %	3,1 %	7 %				
	16 mg	13,3 %	6,1 %		5,9 %	6,5 %	6 %				
	24 mg	16,5 %	9,9 %		12,2 %	8,8 %	11 %				
Raskind, 2000. Neurology. [101]	Placebo	13,1 %	7,5 %	4,2 %	9,9 %	5,6 %	4,6 %**	636	75-75,9	67,5-67,6	19,1-19,5
	24 mg	37,3 %	20,8 %	6,6 %	12,3 %	13,7 %	10,9 %				
	32 mg	43,6 %	25,6 %	10,9 %	19,4 %	20,4 %	12,3 %				
Wilcock, 2000. BMJ. [149]	Placebo	12 %	4 %	NR	7 %	0 %	0,5 %***	653	71,9-72,7	66,2-67,2	19-19,5
	24 mg	37 %	20 %		7 %	10 %	8 %				
	32 mg	40 %	17 %		13 %	11 %	5 %				

- * : - Les chiffres indiquent le pourcentage de patients ayant perdu plus de 7 % du poids du corps
- Les patients ont une variation de poids pour chacun des groupes de respectivement : - 0,1 kg, - 0,5 kg, - 0,5 kg et - 1,3 kg.
- ** : - Variation du poids : + 0,1 kg dans le groupe placebo ; - 2,1 et - 2,5 kg dans le groupe traité.
- Les auteurs notent également qu'une perte de poids de plus de 10 % du poids du corps (statistiquement significatif) apparaît chez les patients ayant un poids de départ élevé (plus de 50 kg chez les femmes, 70 kg chez les hommes). (chiffres NR).

*** : La perte de poids est de - 1,44 kg pour le groupe traité, contre + 0,2 kg pour le groupe placebo.

Aucune étude, à ce jour, n'a trouvé une explication à la perte de poids signalée par certains auteurs. Plusieurs hypothèses ont cependant été formulées, mais il faut noter que l'évolution du profil nutritionnel n'est pas mentionné dans toutes les études, soit simplement parce que ce paramètre n'a pas été pris en compte, soit parce que les résultats n'étaient pas significatifs.

Avant tout, il semble que la perte de poids soit mise en évidence plus fréquemment avec certains AC. Ainsi, la rivastigmine et la galantamine semblent être plus fréquemment responsables de cet effet. Ces 2 produits ont même montré une relation entre dose et perte de poids. Ainsi, sous de faibles doses de rivastigmine, 6 à 9% des patients perdaient plus de 7% du poids du corps, contre 2 à 7% des patients sous placebo, et lorsque la dose de rivastigmine est élevée, la perte de poids touche 21 à 24% des patients. (cf. tableau). De la même façon, avec 16mg/jour de galantamine, 6% des patients perdaient plus de 7% du poids du corps contre 3,5% pour le groupe placebo, alors que sous 24 mg/jour ce chiffre augmente à 11%. [133] Ainsi, il semble que, même s'il peut s'agir d'un « effet classe », parmi les trois AC disponibles, la rivastigmine soit la plus pourvoyeuse d'amaigrissements, incitant à une précaution de prescription de cette molécule chez les patients présentant une dénutrition préalable.

La perte de poids et l'anorexie mises en évidence par certains essais cliniques avec les AC n'ont pas d'explication physiopathologique simple...Quelle est donc la cause de cet amaigrissement ?

L'hypothèse la plus simple pourrait être que la perte de poids soit liée aux effets secondaires d'origine digestive (nausées, vomissements...). [52] Cependant, aucune corrélation n'est clairement établie entre amaigrissement et ces effets gastro-intestinaux. L'anorexie a été relevée dans certaines études, mais aucune donnée n'est disponible quant à sa sévérité et aucun lien n'a été établi avec l'amaigrissement. Nous notons également qu'aucune donnée sur le statut nutritionnel des patients à l'instauration du traitement n'est disponible, suggérant la possibilité de sous-groupes de patients soit initialement dénutris et perdant du poids de par l'évolution de la maladie, soit initialement en surpoids et dont le poids se normaliserait par la suite. [123] D'une manière générale, les AC, par leur action positive sur les troubles cognitifs et du comportement devraient améliorer les apports alimentaires et non entraîner une dégradation. Notons enfin qu'aucune donnée n'est disponible pour ces études en ce qui concerne la prise en charge nutritionnelle de ces patients, la plupart du temps non institutionnalisés.

5. Utilisation des AC dans les autres types de démence.

Les AC ont été évalués et ont prouvé leur efficacité dans d'autres types de démences :

- Dans les démences à *Corps de Lewy*, la rivastigmine [84], et le donepezil [126, 119] ont montré leur intérêt.
- Dans une étude comparant l'efficacité des 3 AC chez des patients atteints de *démence vasculaire ou mixte*, la galantamine a montré une efficacité supérieure. [46, 88]
- Aucune efficacité n'a par contre été démontrée dans les démences fronto-temporales, la paralysie supranucléaire progressive, le syndrome de Down, le syndrome de Korsakoff, les troubles cognitifs secondaires aux traumatismes crâniens.

III - ETUDE

INFLUENCE DU TRAITEMENT ANTICHOLINESTERASIQUE SUR L'ETAT NUTRITIONNEL DES MALADES AGES INSTITUTIONNALISES ATTEINTS DE DEMENCE

1. Introduction.

Nous avons vu dans les généralités que l'état nutritionnel des patients déments a tendance à évoluer vers la dénutrition et que celle-ci est responsable d'une morbi-mortalité importante. D'autre part, les traitements anticholinestérasiques (AC) ont montré dans de nombreuses études qu'ils pouvaient être responsables d'une perte de poids, probablement d'origine plurifactorielle.

En revanche, l'impression clinique globale, en pratique quotidienne, semble différente, laissant penser que l'amélioration des fonctions cognitives sous AC, associée à une prise en charge nutritionnelle efficace, pourrait permettre une stabilisation voire une amélioration du statut nutritionnel des malades.

2. Objectifs de l'étude.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'évolution de l'état nutritionnel des sujets âgés atteints de démence traités ou non par AC, en long séjour, sur une période de six mois.

Le critère de jugement principal est représenté par l'évolution du poids, ainsi que de l'albuminémie sur 6 mois

3. Matériel et méthode.

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, comparative sur deux groupes parallèles, réalisée au sein de l'hôpital Chastaingt du CHU de LIMOGES, dans les unités de soins de longue durée.

Tous les patients de notre étude présentent une démence, classée selon les critères du NINCDS-ADRDA. [85] Tous avaient bénéficié d'un bilan éliminant une autre cause d'altération cognitive.

Seuls les patients porteurs d'une démence dégénérative, vasculaire ou vasculo-dégénérative (mixte) ont été inclus dans l'étude. Les autres types de démences, dont les démences à corps de Lewy, qui bénéficient cependant d'une AMM pour les AC, ont été exclus d'emblée.

Ces patients sont répartis en deux groupes, traités ou non par un médicament anticholinestérasique parmi les trois produits suivant : ARICEPT, EXELON ou REMINYL.

La décision de traiter ou de ne pas traiter avait été prise avant leur inclusion dans l'étude. L'absence de traitement était justifiée selon les critères suivants :

- * Apparition d'effets secondaires obligeant à l'arrêt du traitement
- * Refus du patient ou de sa famille
- * Contre-indication au traitement
- * Absence totale de bénéfice après trois mois de traitement

Les antécédents et pathologies aiguës survenues en cours d'étude ont été relevés avec attention afin d'éliminer d'autres causes de variation de l'état nutritionnel.

3.1 Les données cliniques.

- Le *poids* est la mesure la plus facile à obtenir, les patients étant pesés au minimum mensuellement. Elle est réalisée à l'aide d'une balance suffisamment large, stable et fiable, pour que la personne âgée puisse s'y tenir debout, ou une chaise balance tarée avant chaque pesée. Afin d'interpréter la mesure, il a été pris en compte à chaque fois l'état d'hydratation du patient dans le dossier clinique. Les patients présentant un trouble important de l'état d'hydratation important au moment de la mesure ont été ainsi exclus.

- La *taille* calculée par les formules de Chumlea, à partir de la mesure talon-genou, réalisée à l'aide d'un calibreur comme décrit dans les généralités. Cette valeur a permis le calcul de l'Index de Masse Corporelle (ou BMI).

- On peut déduire ensuite la variation de poids (%) à 6 mois par rapport au poids de référence.

3.2 Les paramètres biologiques d'évaluation de l'état nutritionnel:

Les paramètres suivants ont été relevés lors d'un bilan de référence puis à six - plus ou moins - un mois :

- L'albumine plasmatique
- La préalbumine plasmatique
- La Numération Formule Sanguine
- La C-Reactive Protein
- La Créatinine plasmatique a également été relevée, permettant le calcul de la clearance de la créatinine selon la formule de Cockcroft et Gault

3.3 Définition des sujets éligibles.

* Critères d'inclusion :

Sont inclus dans notre étude, les patients présents en long séjour, porteurs d'une démence dégénérative, vasculaire ou vasculo-dégénérative (mixte), sans limite d'âge, traités ou non par un médicament anticholinestérasique parmi les trois produits suivants : ARICEPT, EXELON ou REMINYL.

* Critères d'exclusion :

Les patients présentant les pathologies suivantes pouvant être à l'origine d'une dénutrition d'origine exogène ont été exclus :

- Pathologie inflammatoire chronique avec CRP supérieure à 15 mg/l
- Néoplasie en stade terminal (métastatique ou rapidement évolutive)
- Pathologies digestives chroniques inflammatoires ou résection digestive chirurgicale (gastrectomie, résections iléales, colectomie totale)
- Insuffisance cardiaque stade IV
- Insuffisance respiratoire chronique O₂ dépendante
- Cirrhose évoluée ou insuffisance hépatocellulaire
- Insuffisance rénale chronique terminale, syndrome néphrotique
- Dysthyroïdie non contrôlée
- Diabète type 1 ou 2 déséquilibrés (HbA_{1c} > 7 %)
- Variation de l'état d'hydratation (+ ou - 5 % du poids du corps) au moment de l'évaluation

- Présence d'un syndrome inflammatoire ou infectieux au moment du bilan biologique. (CRP supérieure à 15 mg/l)

Les patients bénéficiant d'une nutrition artificielle, entérale ou parentérale ont été également exclus d'emblée, dans la mesure où les apports peuvent être modulés à volonté par les intervenants pour être en adéquation avec les besoins.

3.4 Intervention nutritionnelle.

La prise en charge nutritionnelle en USLD au CH Chastaingt est divisée en 2 axes d'intervention. D'une part la prise en charge nutritionnelle « standard », d'autre part, en fonction des résultats des évaluations, l'intervention plus spécialisée d'une diététicienne.

a) La 1^{ère} étape passe par l'évaluation des apports et des besoins :

Le patient a-t-il besoin d'une prise en charge par une diététicienne ?

Un bilan nutritionnel est réalisé à l'admission du patient comprenant :

- Une évaluation clinique : poids, taille et calcul du BMI
- Une évaluation des apports alimentaires sur 3 jours
- Une évaluation biologique : albumine, préalbumine, CRP, NFS

Au terme de cette évaluation, il est décidé de faire appel ou non aux diététiciennes, selon les critères suivants :

- Apports alimentaires insuffisants
- Albumine < 28 g/l
- ou $28 \text{ g/l} < \text{Albumine} < 32 \text{ g/l}$ et Préalbumine < 0,20 g/l
- ou Préalbumine < 0,15 g/l quelque soit la valeur de l'albumine
- BMI < à 21
- Présence d'une pathologie imposant un régime spécial (régime diabétique, pauvre en K⁺, etc...)

L'évaluation a ensuite lieu au minimum tous les six mois, plus si nécessaire.

b) L'Intervention de la diététicienne :

- Aussi fréquente que nécessaire,
- Evalue les goûts du patient,
- Adapte la texture de l'alimentation,

- Décide en accord avec le praticien responsable du secteur de proposer un repas HyperProtidique et HyperCalorique, c'est à dire : 2200 kcal + 85 g protides repartis en 3 repas quotidiens, enrichis par protéines de lait avec deux collations par jour. Un produit laitier est systématique au repas du midi et du soir. Des compléments liquides HP sont proposés en plus.

- Met en place une fiche de suivi nutritionnel comportant les évaluations nutritionnelles successives et les prescriptions diététiques.

c) La prise en charge « standard ».

Elle privilégie un déroulement du repas « normal », c'est à dire de préférence en salle à manger, avec présentation successive des différents plats. Le plus souvent, il s'agit du repas de midi. Avec une aide à l'alimentation par le personnel, sans limite de temps, et surveillance de la prise alimentaire. S'y associe le choix du repas par le patient, lorsque cela est possible. Le schéma standard comporte trois repas standard et collation à 16 h, apportant en moyenne : 1900 kcal + 70 g protides.

4. Etude statistique.

4.1 Taille de l'échantillon et type d'analyse statistique.

Un premier recensement a permis de proposer 189 patients pour réaliser cette étude. Après étude des dossiers cliniques d'une part et d'autre part au vu des résultats biologiques, 103 patients ont pu être inclus dans l'étude.

Deux analyses ont été faites :

- Une analyse descriptive des deux groupes de patients traités et non traités. Ces résultats sont donnés dans la partie « résultats des statistiques descriptives ». Ils ont pu être établis sur l'ensemble des 103 patients inclus. Cette analyse permet d'apporter des éléments concernant la prévalence de la dénutrition d'origine exogène chez les patients déments dans la population étudiée.

- L'analyse par régression multiple a été réalisée sur un échantillon de 57 patients seulement. Cette perte dans la taille de l'échantillon est expliquée par la perte de données concernant certains critères biologiques et cliniques, dont essentiellement le score du MMS. En effet, pour ce score, deux types de mesures sont à prendre en considération : le score

même du MMS, quantifiant l'altération cognitive et l'absence de données correspondant en fait à un groupe de patients où l'altération cognitive est profonde et pour qui le MMS s'avère être irréalisable ou totalement inutile. Si tous les patients présentant un MMS infaisable avaient été inclus dans l'analyse par régression multiple, étant donné leur nombre important, une relation aurait pu être faussement mise en évidence entre le résultat du MMS et les variations de poids et d'albumine. Une autre analyse par statistiques non paramétriques sera à réaliser dans un second temps.

4.2 Analyse des données.

Les données ont été analysées à l'aide du logiciel S-plus de Statistical Science version 3.2 pour Windows, en utilisant :

* le test t de Student pour la comparaison d'âge, de MMS, de clearance de la créatinine (Ccreat), de poids et d'albumine dans les deux groupes ainsi que les sous-groupes.

* le test de chi deux pour comparer la répartition des sexes.

* la régression linéaire multiple (calcul des coefficients de régression) avec sélection automatique des variables les plus significatives pour tester l'influence de l'âge, du sexe, du MMS, du type de traitement anticholinestérasique, de la clearance de la créatinine, de la prise d'un traitement antidépresseur, par une benzodiazépine ou par neuroleptique sur les variations de l'albumine et de poids.

L'analyse a été effectuée sur la variation de poids (Δ POIDS) puis sur celle de l'albumine (Δ ALB). Les deux modèles utilisés sont les suivants :

$$* \Delta\text{POIDS} = a1.\text{sexe} + a2.\text{age} + a3.\text{type} + a4.\text{MMS} + a5.\text{Ccreat} + a6.\text{AD} + a7.\text{NL} + a8.\text{benzo}.$$

$$* \Delta\text{ALB} = b1.\text{sexe} + b2.\text{age} + b3.\text{type} + b4.\text{MMS} + b5.\text{Ccreat} + b6.\text{AD} + b7.\text{NL} + b8.\text{benzo}$$

Avec :

- Sexe : codé 0 pour les femmes, 1 pour les hommes
- Type : codé 0 pour le groupe des témoins non traités par AC, 1 pour le groupe cas
- AD : prise d'antidépresseur ; codé 0 si pas d'antidépresseur, 1 si prise
- NL : prise de neuroleptique ; codé 0 si pas de neuroleptique, 1 si prise
- Benzo : prise d'antidépresseur ; codé 0 si pas de benzodiazépine, 1 si prise

Cette méthode statistique a été choisie du fait du petit effectif de patients pour lesquels nous disposons de l'intégralité des données. Il est nécessaire de grouper le maximum de patients afin d'augmenter la puissance des tests statistiques, et donc de pouvoir déceler de faibles différences entre les deux groupes.

La validité de cette équation a été appréciée d'après :

- l'écart type résiduel (s)
- le rapport des variances expliquées et totales (r^2)
- le rapport des variances expliquées et résiduelles (F)

Une équation significative est caractérisée par un faible écart type, un taux de variance expliquée proche de 100, un rapport des variances expliquées et résiduelles élevé.

L'influence de chaque paramètre peut être évaluée par la valeur de coefficient de régression à son écart type qui définit une variable t de Student.

L'obtention d'un coefficient de régression a_i significatif pour l'un des facteurs âge, sexe, MMS, type de traitement anticholinestérasique, clearance de la créatinine, prise d'un traitement antidépresseur, neuroleptique ou par benzodiazépine signifie que la variation de poids ou de l'albumine est influencée par le facteur correspondant.

5. Résultats.

5.1 Résultats de l'analyse descriptive.

a) Données démographiques.

Les patients inclus dans l'étude ont été séparés initialement en deux populations en fonction de la présence ou non d'un traitement anticholinestérasique. Les deux populations ainsi déterminées, sont comparables en ce qui concerne l'âge et le sexe. 103 patients ont ainsi été inclus dans cette étude, comprenant 57 cas traités, et 46 témoins non traités.

L'âge moyen des cas est de 86 +/- 7,1 ans, celui des témoins est de 89 +/- 7,1 ans.

Le sexe ratio H/F dans notre étude est de 0,24 pour les cas, et de 0,21 pour les témoins.

Le groupe traité comprend un plus grand nombre de démences de type dégénérative, le groupe témoin un plus grand nombre de démences d'origine vasculaire.

	CAS	TEMOINS	p
AGE moyen	86 +/- 7,1 ans	89 +/- 7,1 ans.	NS
extrêmes	70-100	72-102	
hommes	11 (19%)	8 (17%)	NS
femmes	46 (81%)	46 (83%)	
TYPE DE DEMENCE			
Dégénérative	28 (49%)	17 (37%)	0,004
Mixte	18 (32%)	14 (30%)	NS
Vasculaire	7 (12%)	10 (22%)	0,02
Non étiquetée	4 (7%)	5 (11%)	NS
MMS moyen	16 +/- 5,7	12 +/- 6,7	< 0,001
infaisable	13 (23%)	26 (57%)	

b) Antécédents des patients.

Les principaux antécédents des patients ont été relevés. Ils figurent dans le tableau suivant.

	CAS	TEMOINS	Global
Hypertension Artérielle	20 (35,1%)	14 (30,4%)	34 (33%)
Diabète	2 (3,5%)	3 (6,5%)	5 (4,9%)
Fibrillation Auriculaire (AC/FA)	10 (17,5%)	7 (15,2%)	17 (16,5%)
Artérite	3 (5,3%)	1 (2,2%)	4 (3,9%)
Accident Vasculaire Cérébral	9 (15,8%)	9 (19,6%)	18 (17,5%)
Insuffisance cardiaque	7 (12,3%)	8 (17,4%)	15 (14,6%)
Insuffisance respiratoire chronique	2 (3,5%)	2 (4,3%)	4 (3,9%)
Phlébite ou Embolie pulmonaire	2 (3,5%)	3 (6,5%)	5 (4,9%)
Néoplasie guérie	5 (8,8%)	3 (6,5%)	8 (7,8%)
Pathologie Inflammatoire Chronique stable depuis plus de 6 mois	1 (1,9%)	1 (2,2%)	2 (1,9%)
Dysthyroïdie stable depuis plus de 6 mois	3 (5,3%)	5 (10,9%)	8 (7,8%)
Ulcère Gastroduodéal	2 (3,5%)	0	2 (1,9%)
Comitialité	1 (1,8%)	2 (4,3%)	3 (2,9%)
Pathologie psychiatrique chronique	1 (1,8%)	0	1 (1%)
Dépression	14 (24,6%)	7 (15,2%)	21 (20,4%)
Escarres	3 (5,3%)	3 (6,5%)	6 (5,8%)

En ce qui concerne certaines de ces données, il faut préciser que :

L'hypertension artérielle (HTA) relevée pour ces patients correspond à une HTA qui est ou a été traitée.

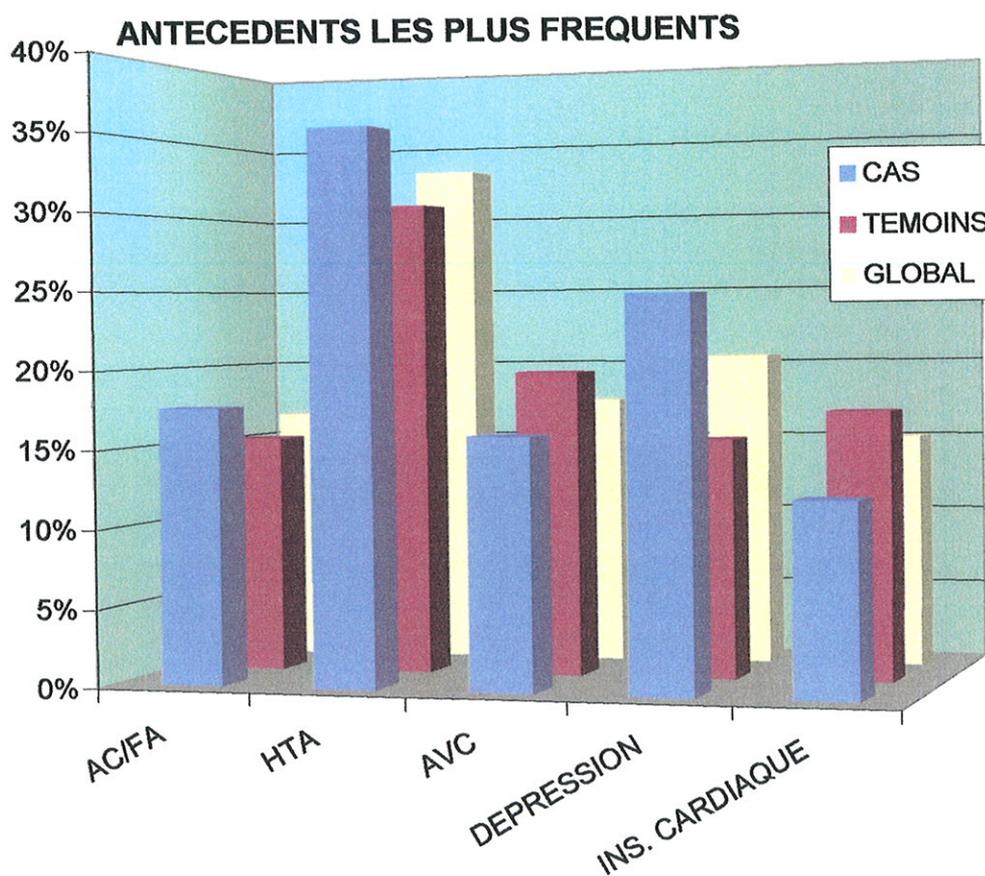
Le diabète comprend les diabètes de type I et II, insulindépendants ou non.

L'insuffisance cardiaque (Ins cardiaque) a été relevée lorsque le patient a présenté une ou plusieurs décompensation.

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ont été inclus qu'ils soient de nature ischémique ou hémorragique.

Les dysthyroïdies comprennent les hypo ou hyperthyroïdies traitées et stables depuis plus de six mois.

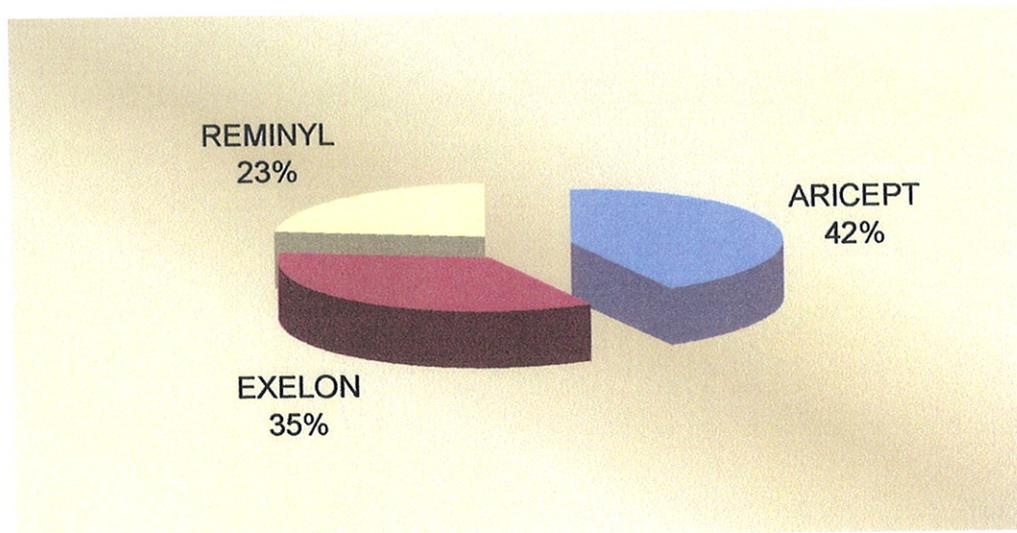
Les antécédents les plus fréquents sont repris dans le diagramme suivant :



c) Traitement anticholinestérasique et traitements associés.

Les traitements anticholinestérasiques utilisés dans le groupe des cas sont les suivants :

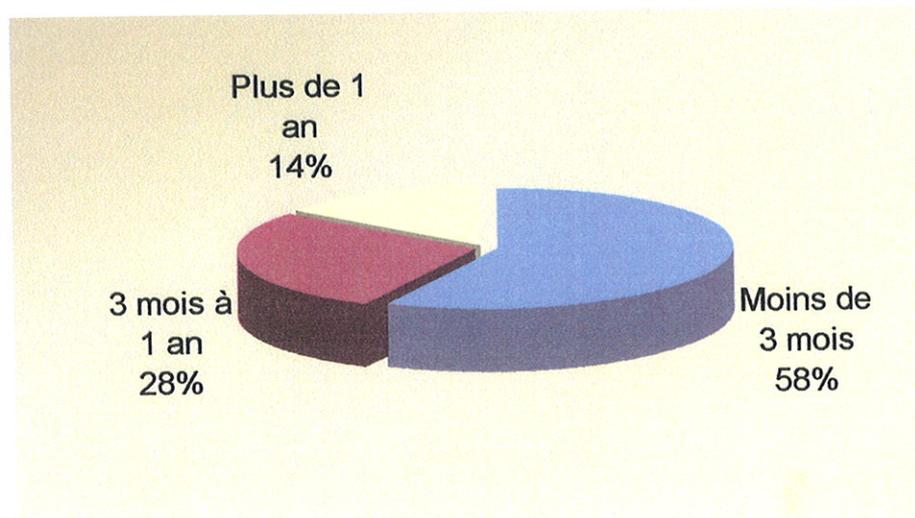
42,1% des patients (24) sont sous Donepezil (Aricept), 35,1% (20) prennent de la rivastigmine (Exelon) et 22,8% des patients (13) prennent de la galantamine (Reminyl).



La durée depuis le début du traitement a été classée selon trois possibilités :

- Moins de trois mois.
- Depuis plus de trois mois et moins d'un an.
- Depuis plus d'un an.

Le diagramme suivant donne la répartition dans le groupe des cas de la durée depuis le début du traitement :



Parmi les **traitements associés**, trois « classes » de médicaments fréquemment utilisés dans les démences ont été prises en compte.

On note une importante prescription de médicaments antidépresseurs (tous types confondus) :

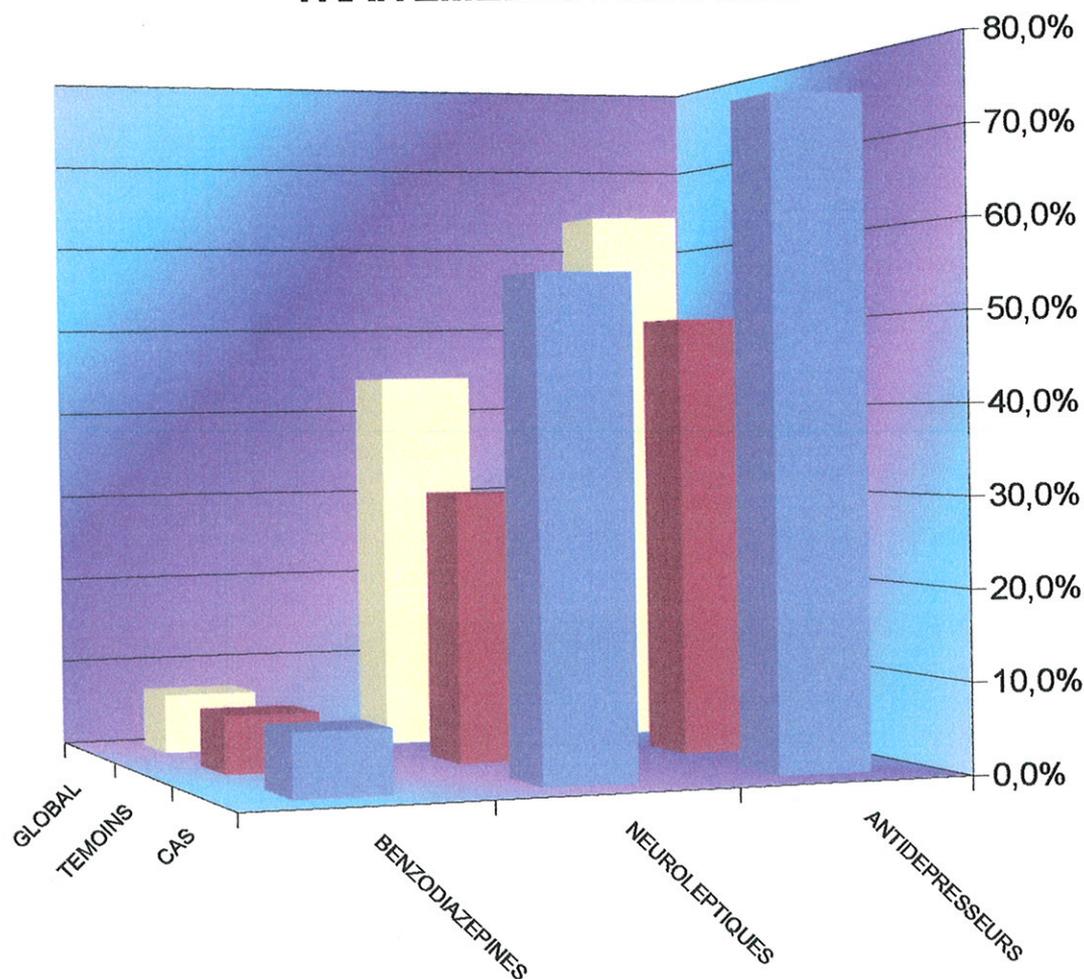
Pour le groupe des cas : 42 patients (73,7 %)

Pour le groupe des témoins : 23 patients (50 %)

En revanche, la prescription de benzodiazépines reste elle très limitée, concernant 6,8% des cas et des témoins. (6,5 % des cas et 7 % des témoins)

31 patients (54,4 %) parmi les cas et 14 patients (30,4 %) parmi les témoins ont une prescription de neuroleptiques.

TRAITEMENTS ASSOCIES



d) Fonction rénale.

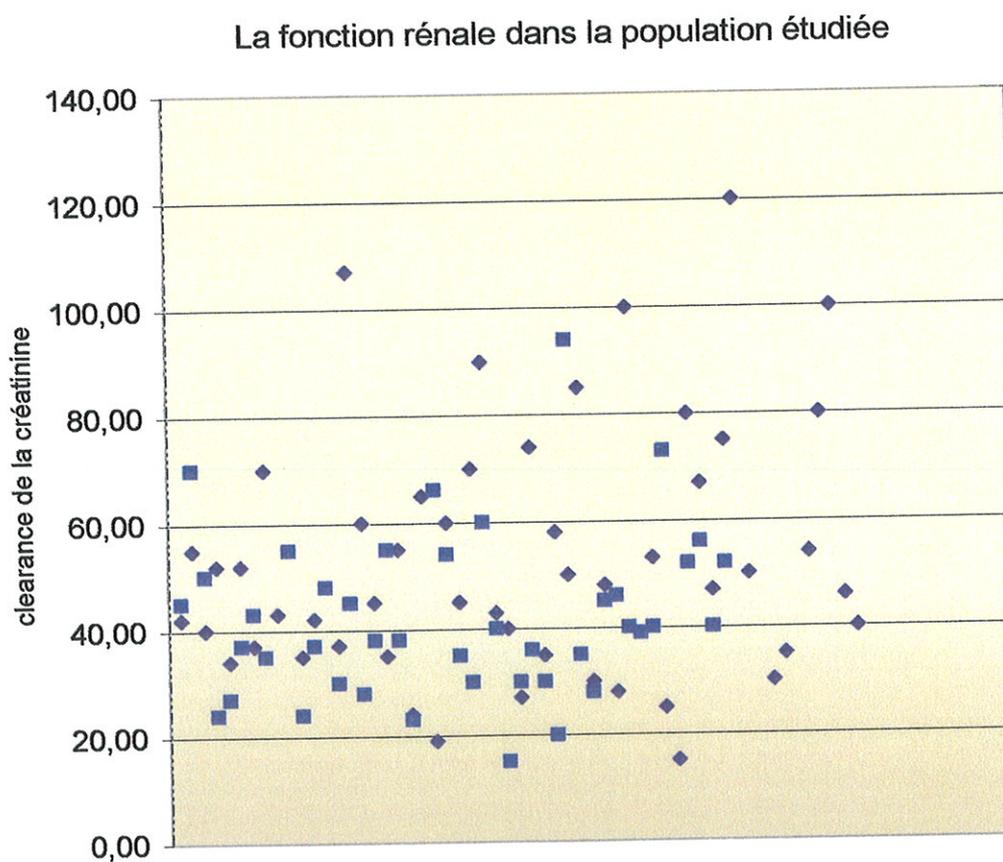
La clearance de la créatinine, calculée par la formule de Cockcroft et Gault est en moyenne de :

52,87 +/- 26,84 ml/minute pour les cas

42,05 +/- 15,49 ml/minute pour les témoins. (p = 0,011)

Soit globalement : 47,97 +/- 20,74 ml/minute.

Le diagramme suivant montre la distribution dans la population étudiée des valeurs de clearance de la créatinine, exprimée en ml/ minutes.



e) Evènements intercurrents.

Les évènements intercurrents ont été relevés et sont résumés dans le tableau suivant.

	CAS	TEMOINS	GLOBAL
Infection	12 (21,1%)	10 (21,7%)	22 (21,4%)
Episode traumatique grave (Fracture)	4 (7,0%)	1 (2,2%)	5 (4,9%)
Passage en Fibrillation auriculaire	1 (1,8%)	0	1 (1,0%)
Accident Vasculaire Cérébral	1 (1,8%)	0	1 (1,0%)
Episode de déshydratation	2 (3,5%)	0	2 (1,9%)
Complication thromboembolique	2 (3,5%)	0	2 (1,9%)
Décompensation cardiaque	2 (3,5%)	4 (8,7%)	6 (5,8%)
Syndrome dépressif	2 (3,5%)	2 (4,3%)	4 (3,9%)
Saignement digestif	0	2 (4,3%)	2 (1,9%)

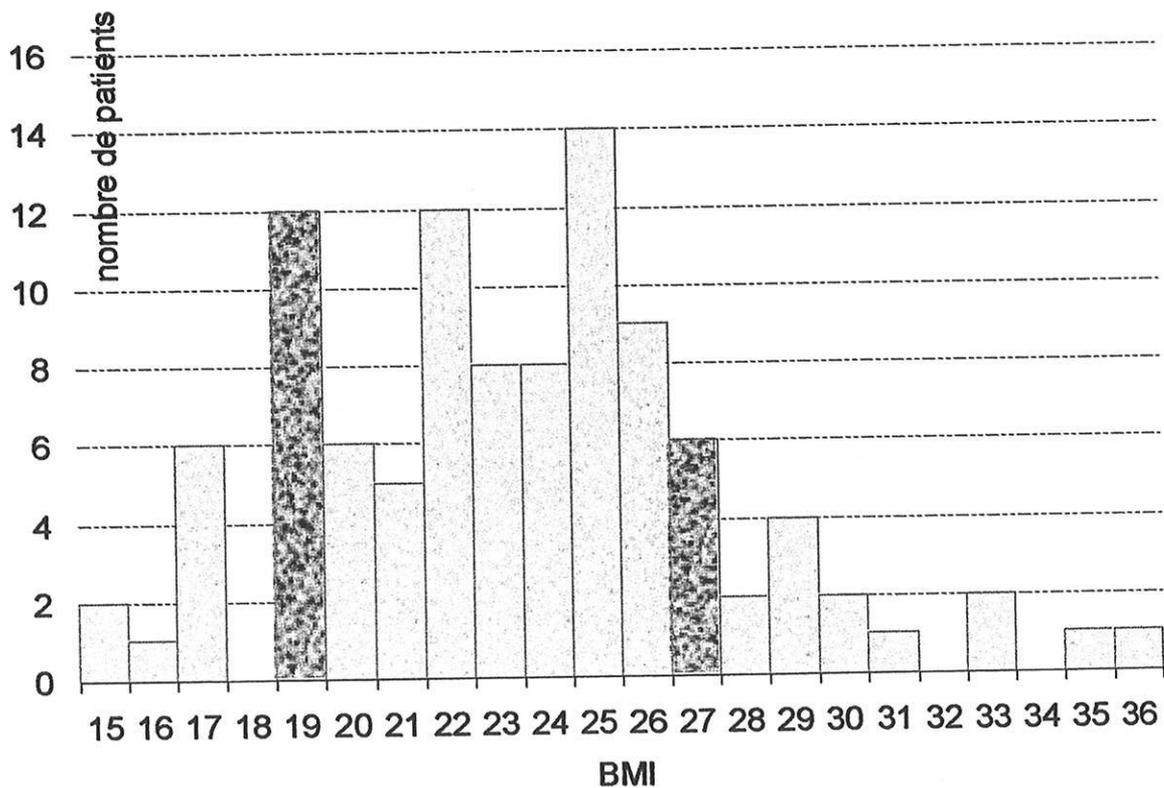
f) Evaluation de l'état nutritionnel.

- Comparaison des deux populations

Les deux populations sont comparables : le tableau suivant résume les valeurs moyennes de marqueurs nutritionnels dans les deux groupes à l'entrée dans l'étude.

	CAS	TEMOINS	p
POIDS			
Moyenne	54,71 +/- 10,77	52,86 +/- 11,38	NS
Extrêmes	35-82	28,8 - 75,2	
BMI			
Moyenne	23,5 +/- 4,25	23,1 +/- 4,22	NS
Extrêmes	15,4 - 36	13,7 - 34,8	
ALBUMINE	33,4 +/- 4,64	33,5 +/- 2,95	NS
PREALBUMINE	0,202 +/- 0,044	0,204 +/- 0,055	NS

- L'histogramme suivant montre la distribution du BMI dans l'ensemble de la population étudiée (cas et témoins) :



Les valeurs « foncées » représentent les limites du 15° et 85° percentiles :

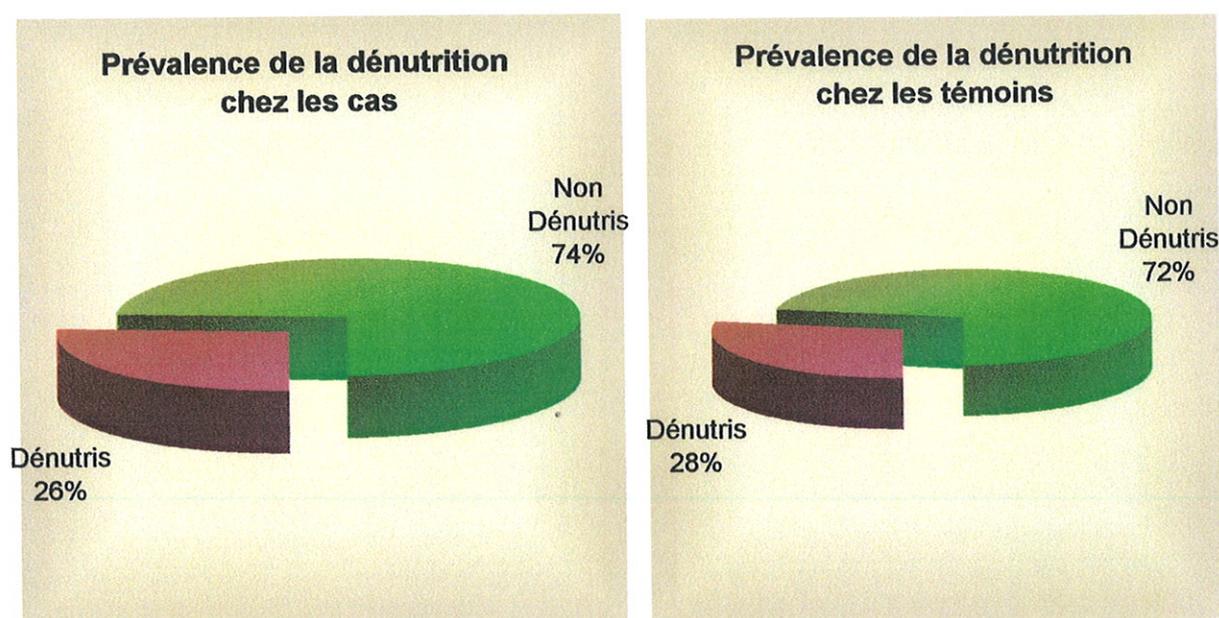
15° percentile : valeur de BMI à 19,1

85° percentile : valeur de BMI à 26,7.

- En ce qui concerne la **prévalence de la dénutrition**, nous avons utilisé comme critère une valeur de BMI de 21. Ainsi, on retrouve :

Dans le groupe des Cas : 15 patients (26,3 %) ont un BMI inférieur à 21.

Dans le groupe des Témoins : 13 patients (28,3 %) ont un BMI inférieur à 21.



Dans l'ensemble de la population, la **prévalence de la dénutrition** est donc de 27,2 %.

- Evolution du statut nutritionnel

Il n'existe aucune variation statistiquement significative dans les deux groupes de l'ensemble des marqueurs nutritionnels utilisés : poids, BMI, albumine et préalbumine.

Les tableaux suivants montrent pour chaque groupe les variations des marqueurs nutritionnels :

	CAS	TEMOINS	p
POIDS			
Initial	54,71 +/- 10,77	52,86 +/- 11,38	NS
A six mois	54,18 +/- 10,52	52,42 +/- 11,86	NS
Variation	- 0,6 %	- 0,8 %	NS
BMI			
Initial	23,5 +/- 4,25	23,1 +/- 4,22	NS
A six mois	23,3 +/- 4,27	22,9 +/- 4,49	NS
Variation	- 0,6 %	- 0,8 %	NS

	CAS	TEMOINS	P
ALBUMINE			
Initiale	33,39 +/- 4,64	33,5 +/- 2,95	NS
A six mois	33,27 +/- 4,20	33,77 +/- 3,92	NS
Variation	+ 1,0 %	+ 1,2 %	NS
Préalbumine			
Initiale	0,202 +/- 0,044	0,204 +/- 0,055	NS
A six mois	0,196 +/- 0,046	0,206 +/- 0,041	NS
Variation	- 2,2 %	+ 9,1 %	NS

- Enfin, le nombre de patients qui ont présenté une **perte** « aiguë » de poids, c'est à dire **supérieure à 5% du poids du corps** pendant cette période de six mois :

Pour les cas : 16 patients, soit 28 %.

Pour les témoins : 10 patients, soit 22 %. (p = 0,09)

5.2 Résultats de l'analyse par régression linéaire multiple.

L'analyse de régression linéaire multiple, réglée pour obtenir une valeur de p inférieure ou égale à 10 %, a porté sur 57 patients dont les données démographiques sont résumées dans le tableau suivant :

	CAS	TEMOINS	p
AGE moyen	85,9 +/- 6,98 ans	88,5 +/- 7,08 ans.	NS
extrêmes	70-100	72-102	
SEXE hommes	7 (18%)	4 (21%)	0,002
femmes	31 (82%)	15 (79%)	
MMS moyen	15,9 +/- 5,75	12,5 +/- 6,8	0,073
Clearance de la créatinine	53,3 +/- 23,9	41 +/- 13,1	0,015

Cette analyse a montré que :

- Les facteurs influençant de façon significative la **variation d'albumine (Δ ALB)** sont **le sexe, l'âge** et la prise de **benzodiazépines**.

Coefficient	Facteur	Valeur du coefficient	p
a1	Sexe	- 0,0804	0,072
a2	Age	- 0,0051	0,139
a8	Prise de benzodiazépines	- 0,1965	0,096

- Le seul facteur influençant de façon significative la **variation de poids (Δ POIDS)** est la prise de **neuroleptiques**.

Coefficient	Facteur	Valeur du coefficient	p
b7	Prise de neuroleptiques	1,7187	0,091

6. Discussion.

Notre étude met en évidence que le traitement anticholinestérasique n'influence pas l'état nutritionnel des patients institutionnalisés en long séjour dans les secteurs étudiés.

L'analyse descriptive sur les 103 patients inclus montre qu'il n'existe pas de différence statistiquement significative de variation sur six mois des marqueurs nutritionnels utilisés dans les deux groupes cas et témoins.

L'analyse par régression linéaire multiple n'a pas retenu le traitement anticholinestérasique comme facteur influençant la variation de poids ou d'albumine. En revanche, cette analyse met en évidence que :

- Le sexe masculin est associé à une baisse significative de l'albumine par rapport au sexe féminin.
- La prise de benzodiazépines fait diminuer l'albumine.
- L'augmentation de l'âge est responsable d'une baisse de l'albumine.
- La prise de neuroleptiques entraîne une augmentation du poids.

Cependant, certains éléments méritent d'être analysés afin de comprendre pourquoi nous retrouvons un résultat un peu différent de ceux des études contre placebo résumés dans les tableaux de la partie II. Dans ces études, le traitement AC semble être responsable d'une perte de poids qu'elle soit évaluée en terme de moyenne, ou en terme de perte « aiguë » de poids de 5 à 7 %. Aucune donnée concernant la prise en charge nutritionnelle des patients n'est mentionnée dans ces études. Il est donc intéressant d'analyser les différences entre nos patients et ceux des autres études, afin de comprendre pourquoi la perte de poids a été évitée.

L'âge moyen des patients inclus dans notre étude est de 86 ans pour les cas et 89 ans pour les témoins, soit presque 10 ans en moyenne de plus que ceux inclus dans les études contre placebo. Or, nous mettons en évidence l'influence de l'âge sur la variation d'albumine. Cette différence avec les autres études peut donc laisser penser qu'il existe des différences entre les patients déments du grand âge et les patients déments plus jeunes.

Le MMS moyen est également nettement plus bas dans notre étude (environ 3 à 7 points de moins), même après avoir exclu pour le calcul de la moyenne les patients dont le MMS est infaisable. L'absence de sélection du critère MMS dans la régression linéaire multiple confirme donc que la gravité ou le stade de dégradation cognitive de la démence

n'influence pas l'état nutritionnel. On peut alors se demander, au vu de certaines études, si les troubles cognitifs plus modérés ne sont pas plus souvent associés à un syndrome dépressif qui a lui-même un effet anorexigène.

Le recrutement des patients est différent : ce sont des patients institutionnalisés en Unité de Soins de Longue Durée, donc polypathologiques et fragiles, comme le montre le nombre d'évènements infectieux (21,4 % en moyenne). Le même nombre d'épisodes infectieux a été constaté dans les deux groupes. Cette différence se traduit, lorsque l'on étudie les évènements intercurrents relevés dans l'étude, par une plus grande fréquence dans le groupe de patients traités par anticholinestérasiques d'épisodes traumatiques graves, c'est à dire fracturaires. Ce groupe a probablement un risque de chute plus important du fait d'une plus grande autonomie. Une plus grande mobilité expose ces patients à un risque de chute.

Parallèlement, l'analyse des antécédents souligne aussi le côté polypathologique des patients, même s'ils sont stabilisés à l'inclusion dans l'étude. Les plus fréquents d'entre eux sont l'hypertension artérielle, l'arythmie cardiaque par fibrillation auriculaire, l'insuffisance cardiaque et les accidents vasculaires cérébraux. Ceci met en relief la grande fréquence et l'implication des facteurs de risque vasculaires dans les démences. La discordance entre la prévalence de la dépression dans le groupe étudié et le nombre peu élevé de prescription d'antidépresseurs, souligne la prescription d'antidépresseurs dans des indications différentes tels que les troubles du comportement (agitation, agressivité...). Il est intéressant de noter que malgré les effets anorexigènes connus des Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine utilisés, aucune influence significative sur l'état nutritionnel n'a été observée.

Dans l'analyse descriptive, nous avons noté une différence de représentativité du type de démence (avec une prédominance de démences vasculaires dans le groupe non traité par anticholinestérasiques). Or, il serait peut-être intéressant de voir par une analyse multifactorielle si le type de démence influence l'état nutritionnel. Cet élément n'a pas été étudié du fait du faible effectif de démences vasculaires et sera à réaliser lors de la poursuite de l'étude.

En ce qui concerne la fonction rénale, il existe également une différence significative entre les groupes. Le groupe de patients non traités avait une clearance de la créatinine globalement plus altérée d'environ 10 ml / minutes ($p=0,01$), probablement du fait d'une

atteinte vasculaire de type néphroangiosclérose plus importante. Cependant l'altération de la fonction rénale ne semble pas influencer l'état nutritionnel et n'est pas une contre-indication au traitement pour certains AC.

58% des patients de notre étude ont un traitement AC récent, c'est à dire introduit depuis moins de trois mois. Ils se trouvent donc en période d'augmentation des doses, dont on sait qu'il s'agit de la période où les effets secondaires (digestifs entre autres) sont les plus fréquents. Le manque de recul est évident et il serait intéressant de réévaluer les paramètres mesurés lorsque la dose utilisée sera stabilisée. Les résultats obtenus laissent à penser que lorsque les effets secondaires digestifs auront disparu une amélioration nutritionnelle est possible. L'analyse actuelle par régression linéaire multiple a comparé des moyennes et écart-types sur la population globale (traités et non traités). Un sous-groupe de patients serait à étudier plus spécifiquement : le groupe de patients perdant du poids à l'introduction du traitement.

Nous avons mis en évidence une relation positive entre l'augmentation de l'albumine et la prise de neuroleptiques, ce qui est un élément déjà connu. La relation entre la diminution de l'albumine et la prise de benzodiazépines est plus surprenante. Est-ce par le biais de leur effet sédatif, de leur effet sur les fonctions sensorielles ? Il n'y a pas d'explication démontrée, à notre connaissance, à cette relation. Il faudrait, pour conclure définitivement, réaliser une mesure de la prise alimentaire.

Le sex-ratio homme / femme est différent dans le groupe de patients utilisé pour la régression linéaire multiple. Cette différence peut expliquer pourquoi le sexe est retrouvé comme facteur influençant la variation d'albumine.

Enfin, si on analyse la répartition du BMI dans la population étudiée, par rapport au BMI de 21, limite jugée représentative d'un bon ou d'un mauvais pronostic, nous mettons ici en évidence que 72 à 74 % des patients ont un BMI supérieur à 21, de bon pronostic, contre 26 à 28 % de patients à pronostic défavorable. Ces résultats sont probablement liés à une prise en charge bien structurée de ces patients. Cette bonne prise en charge nutritionnelle peut donc expliquer pourquoi on ne retrouve pas de modifications du bilan nutritionnel que les patients soient traités ou non par anticholinestérasiques.

CONCLUSION

Contrairement à d'autres études de populations de patients atteints de démence, notre étude ne montre pas d'effet délétère du traitement anticholinestérasique dans une population de patients très âgés et atteints de démence. Cette étude souligne donc l'importance d'une prise en charge nutritionnelle dynamique et évaluée tout au long de l'évolution de la démence, afin de prévenir la dégradation nutritionnelle qui lui est associée.

Ces résultats préliminaires incitent donc à la poursuite de cette étude et l'inclusion d'un nombre plus important de patients pour confirmer les résultats obtenus.

ANNEXES

APPORTS EN PROTEINES ET EN CALORIES
des aliments de consommation courante
Déjeuner ou Dîner

Aliments		Protéines (en g)	Kcalories
Potage	1 bol	2	120
Hors d'oeuvres de légumes assaisonnés	1 coupelle	1	100
Hors d'oeuvres de féculents	1 coupelle	2	140
Charcuterie ou poisson vinaigrette	1 part	7	150
Viande	1 part	18	250
Poisson	1 part	18	250
Oeufs	1 part	18	250
Jambon cuit	1 part	10	140
Plat composé {viande + légume ou féculent)	1 part	12	300
Féculents (pommes de terre, pâtes, riz, légumes secs)	1 part	4	180
Légumes verts	1 part	2	120
Mixé	1 part	17	300
Purée de légumes	1 part	5	210
Fromage (moyenne) (40 g)	1 part	8	120
Yaourt sucré	1 part	4	90
Suisses sucrés (2)	1 part	7	150
Fromage blanc (50 %) sucré 100 g	1 part	7	150
Flan (1 ramequin).	1 part	5	120
Compote sucrée ou fruit au sirop	1 part	1	100
Fruit moyen cru ou cuit	1 part	1	90
Pâtisserie (moyenne)	1 part	6	300
Pain (60 g)	1	4	150
Pain de mie	1 part	1	180
Jus de fruit ou vin ou sirop + eau	1 verre	0	60

APPORTS EN PROTEINES ET EN CALORIES
des aliments de consommation courante
Petit-déjeuner ou collation

Aliments		Protéines (en g)	Kcalories
Café au lait ou thé au lait sucré (200 ml)	1 bol	3	100
Chocolat au lait	1 bol	4	150
Café- Thé – Tisane sucrés	1 bol	0	40
Lait sucré	1 bol	6	140
Bouillie	1 bol	10	230
1 Pain	60 g	4	150
1 Biscotte		1	40
Pain de mie	1 part	1	180
Viennoiserie (moyenne)	1 part	3	150
Biscuits secs	1 sachet	1	60
Beurre	1	0	70
Confiture	1	0	70
Protifar	1 mesure	2	9
Brioche	1	3	150
Compléments nutritionnels	1	11,5	150

Date													
Consommation		<input type="checkbox"/>											
	Petit-déjeuner												
	Identification du soignant												
		P	T			P	T			P	T		
DÉJEUNER	ENTRÉE												
	VIANDE												
	LÉGUMES												
	FROMAGE/LAITAGE												
	DÉSSERT												
	Identification du soignant												
		P	T			P	T			P	T		
	Goûter												
	Identification du soignant												
		P	T			P	T			P	T		
DINER	POTAGE												
	VIANDES												
	LÉGUMES												
	FROMAGE/LAITAGE												
	DESSERT												
	Identification du soignant												
		P	T			P	T			P	T		

Identification du soignant :

P = aide partielle. Installation du patient, ouvrir les conditionnements, couper la viande..., stimulation pendant le repas

T = aide Totale. Installation du patient et le faire manger.

Identification du soignant (initiales Nom-Prénom) :

Acte effectué

Acte effectué renvoyant à une cible

Pour l'évaluation de la consommation, cocher les cases correspondantes :

Rien

Un peu plus de la moitié

Un peu moins que la moitié

Tout

(uniquement partie consommée)



Evaluation de l'état nutritionnel

Mini Nutritional Assessment MNA™

Nom: _____ Prénom: _____ Sexe: _____ Date: _____
 Age: _____ Poids, kg: _____ Taille en cm: _____ Hauteur du genou, cm: _____

Répondez à la première partie du questionnaire en indiquant le score approprié pour chaque question. Additionnez les points de la partie Dépistage, si le résultat est égal à 11 ou inférieur, complétez le questionnaire pour obtenir l'appréciation précise de l'état nutritionnel.

Dépistage

A Le patient présente-t-il une perte d'appétit?
A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?
0 = anorexie sévère
1 = anorexie modérée
2 = pas d'anorexie

B Perte récente de poids (<3 mois)
0 = perte de poids > 3 kg
1 = ne sait pas
2 = perte de poids entre 1 et 3 kg
3 = pas de perte de poids

C Mouvabilité
0 = du lit au fauteuil
1 = autonome à l'intérieur
2 = sort du domicile

D Maladie aiguë ou stress psychologique lors des 3 derniers mois?
0 = oui 2 = non

E Problèmes neuropsychologiques
0 = démence ou dépression sévère
1 = démence ou dépression modérée
2 = pas de problème psychologique

F Indice de masse corporelle (IMC = poids / (taille)² en kg/m²)
0 = IMC < 19
1 = 19 ≤ IMC < 21
2 = 21 ≤ IMC < 23
3 = IMC ≥ 23

Score de dépistage (sous-total max. 14 points)

12 points ou plus normal pas besoin de continuer l'évaluation
11 points ou moins possibilité de malnutrition continuez l'évaluation

Evaluation globale

G Le patient vit-il de façon indépendante à domicile?
0 = non 1 = oui

H Prend plus de 3 médicaments
0 = oui 1 = non

I Escarros ou plaies cutanées?
0 = oui 1 = non

J Combien de véritables repas le patient prend-il par jour?
0 = 1 repas
1 = 2 repas
2 = 3 repas

K Consomme-t-il?
• Une fois par jour au moins des produits laitiers? oui non
• Une ou deux fois par semaine des œufs ou des légumineuses? oui non
• Chaque jour de la viande, du poisson ou de la volaille? oui non
0,0 = si 0 ou 1 oui
0,5 = si 2 oui
1,0 = si 3 oui

L Consomme-t-il deux fois par jour au moins des fruits ou des légumes?
0 = non 1 = oui

M Combien de verres de boissons consomme-t-il par jour? (eau, jus, café, thé, lait, vin, bière...)
0,0 = moins de 3 verres
0,5 = de 3 à 5 verres
1,0 = plus de 5 verres

N Manière de se nourrir
0 = nécessite une assistance
1 = se nourrit seul avec difficulté
2 = se nourrit seul sans difficulté

O Le patient se considère-t-il bien nourri? (problèmes nutritionnels)
0 = malnutrition sévère
1 = ne sait pas ou malnutrition modérée
2 = pas de problème de nutrition

P Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?
0,0 = moins bonne
0,5 = ne sait pas
1,0 = aussi bonne
2,0 = meilleure

Q Circonférence brachiale (CB en cm)
0,0 = CB < 21
0,5 = 21 ≤ CB ≤ 22
1,0 = CB > 22

R Circonférence du mollet (CM en cm)
0 = CM < 31 1 = CM ≥ 31

Evaluation globale (max. 16 points)

Score de dépistage

Score total (max. 30 points)

Appréciation de l'état nutritionnel

de 17 à 23,5 points risque de malnutrition

moins de 17 points mauvais état nutritionnel

Ref.: Guigoz Y, Velhas B and Garry PJ. 1994. Mini Nutritional Assessment: A practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Focus and Research in Gerontology*, Supplement #2:15-29.

Robertaio L, Herker J, Guigoz Y and Velhas B. Comprehensive Geriatric Assessment (CGA) and the MNA: An Overview of CGA, Nutritional Assessment, and Development of a Shortened Version of the MNA. In: "Mini Nutritional Assessment (MNA): Research and Practice in the Elderly". Velhas B, Garry PJ and Guigoz Y, editors. Nestlé Nutrition Workshop Series, Clinical & Performance Programme, vol. 1, Karger, 1996, in press.

CRITERES NINCDS-ADRDA POUR LE DIAGNOSTIC DE MALADIE D'ALZHEIMER (Mc Khann et al, 1984)

I -Maladie d'Alzheimer probable

- a) Les critères pour le diagnostic clinique de maladie d'Alzheimer probable incluent :
- une démence établie sur l'examen clinique et étayée par une échelle de type Mini-Mental-status, Blessed dementia Scale ou d'autres, et confirmée par des tests neuropsychologiques,
 - des déficits portant sur au moins deux fonctions cognitives,
 - une altération progressive de la mémoire et d'autres fonctions cognitives,
 - l'absence de trouble de la vigilance,
 - un début entre 40 et 90 ans, le plus souvent après 65 ans et une absence d'affections générales ou cérébrales qui pourraient par elles-mêmes être responsables de troubles cognitifs.
- b) Le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable s'appuie sur :
- la présence d'une aphasie, d'une apraxie, d'une agnosie,
 - une diminution des activités de la vie quotidienne et des perturbations du comportement,
 - des antécédents familiaux de troubles similaires (surtout si une confirmation histologique a été apportée),
 - les résultats des examens complémentaires :
 - .LCR normal,
 - .EEG normal ou présentant des altérations non spécifiques (ondes lentes),
 - .mise en évidence d'une atrophie cérébrale au CT-scan progressant sur plusieurs examens.
- c) D'autres manifestations cliniques sont compatibles avec le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable (après exclusion des autres causes de démence) :
- présence de plateaux dans la progression de la maladie,
 - symptômes associés à type de: dépression, insomnie, incontinence, délire, illusions, hallucinations, réactions de catastrophe verbales, émotionnelles ou physiques, désordres sexuels, troubles neurologiques notamment lorsque la maladie est à un stade avancé (Hypertonie, myoclonies, troubles de la marche...),
 - crise d'épilepsie à un stade avancé,
 - scanner normal pour l'âge.
- d) Certains éléments rendent aléatoires le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable :
- début soudain,
 - signes neurologiques focaux (hémiparésie, déficit sensitif, diminution du champ visuel, troubles de la coordination précoces),
 - crises d'épilepsie ou troubles de la marche dès le début de la maladie.

II -Maladie d'Alzheimer possible

Le diagnostic de maladie d'Alzheimer possible peut être porté :

- en présence d'un syndrome démentiel, en l'absence d'autres étiologies de démence, comme en présence de formes atypiques quant au mode de début, la présentation ou révolution.
- en présence d'une seconde affection systémique ou cérébrale qui pourrait causer la démence mais qui n'est pas considérée comme responsable de la démence,
- en présence d'un déficit cognitif isolé, graduellement progressif, en l'absence d'autre cause identifiable.

III -Maladie d'Alzheimer certaine

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

- les critères cliniques pour le diagnostic de maladie d'Alzheimer probable,
- la mise en évidence d'altérations histopathologiques caractéristiques obtenue par biopsie ou autopsie.

BIBLIOGRAPHIE

1. Alzheimer A. Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde. *Allg Z Psychiatr Psych-Gericht Med* 1907; 64: 146-148.
2. Amici S, Lanari A, Romani R, Antognelli C, Gallai V, Parnetti L. Cerebrospinal fluid acetylcholinesterase activity after long-term treatment with donepezil and rivastigmine. *Mech Ageing Dev* 2001; 122(16): 2057-62.
3. Andrieu S, Reynish W, Nourashemi F, Ousset PJ, Grandjean H, Grand A, et al. Nutritional risk factors for institutional placement in Alzheimer's disease after one year follow up. *The journal of nutrition, Health & Aging*. 2001; 5(2): 113-117.
4. Arai M. Parkinsonian onset in a patient concurrently using tiapride and donepezil. *Intern Med* 2000; 39(10): 863.
5. Atack JR, Perry EK, Bonham JR, Candy JM, Perry RH, et al. Molecular forms of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in the aged human central nervous system. *J Neurochem* 1986; 47: 263-277.
6. Ballard CG. Advances in the treatment of Alzheimer's disease: benefits of dual cholinesterase inhibition. *Eur Neurol* 2002; 47(1): 64-70.
7. Barret-connor E, Edelstein SL, Corey-Bloom J, Wiedeholt WC. Weight loss precedes dementia in community-dwelling older adults. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(10): 1147-52.
8. Bartalena L, Robbins J. Thyroid hormone transport proteins. *Clin Lab Med* 1993; 13(3): 583-98.
9. Barthus RT, Dean RL, Beer B, Lippa AS. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 1982; 217(4558): 408-14.
10. Beck AM, Ovesen L, Osler M. The "Mini Nutritional Assessment" (MNA) and the "Determine Your Nutritional Health" Checklist (NSI Checklist) as predictors of morbidity and mortality in an elderly Danish population. *Br J Nutr* 1999; 81(1): 31-6.
11. Bedard M, Molloy DW, Bell R, Lever JA. Determinants and detection of low Body Mass Index in community dwelling older adults with Alzheimer's disease. *International Psychogeriatrics* 2000; 12(1): 87-98.
12. Behl C. Vitamin E and other antioxidants in neuroprotection. *Int J Vitamin Nutr Res* 1999; 69(3): 213-219.
13. Bell IR, Edman JS, Selhub J, Morrow FD, Marby DW, Kayme HL. Plasma homocysteine in vascular disease and in nonvascular dementia of depressed elderly people. *Acta Psychiatr Scand* 1992; 86(5): 386-90.
14. Berkhout AMM, Cools HJM, Van Houwelingen HC. The relationship between difficulties in feeding oneself and loss of weight in nursing-home patients with dementia. *Age ageing* 1998; 27(5): 637-41.
15. Berlinger WG, Potter JF. Low Body Mass Index in demented outpatients. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(10): 973-8.

16. Bierer LM, Haroutunian V, Gabriel S, Knott PJ, Carlin LS, Purohit DP et al. Neurochemical correlates of dementia severity in Alzheimer's disease: relative importance of cholinergic deficits. *J Neurochem* 1995; 64(2): 749-60.
17. Billington CJ, Briggs JE, Harker S, Grace M, Levine AS. Neuropeptide Y in hypothalamic paraventricular nucleus: a center coordinating energy metabolism. *Am J Physiol* 1994; 266(6 Pt 2): R1765-70.
18. Boles JM, Renault A, Menez JF, Garo B, Youinou P. Dénutrition et immunité respiratoire. *Nutr Clin Metabol* 1994; 8: 39-44.
19. Bonarek M, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Deschamps V, Iron A, Dubroca B, Dartigues JF. Relationships between cholesterol, apolipoprotein E polymorphism and dementia: a cross sectional analysis from the PAQUID study. *Neuroepidemiology* 2000; 19(3): 141-8.
20. Bottiglieri T. Folate, vitamin B12, and neuropsychiatric disorders. *Nutr Rev* 1996; 54(12): 382-90.
21. Boylston E, Ryan C, Brown C, Westfall B. Preventing precipitous weight loss in demented patients by altering food texture. *J Nutr Elder* 1996; 15(3): 43-8.
22. Brioni JD, Decker MW, Sullivan JP, Arneric SP. The pharmacology of nicotine and noval cholinergic channel modulators. *Adv Pharmacol* 1997; 37: 153-214.
23. Brodowicz GR, Mansfield RA, McClung MR, Althof SA. Measurement of body composition in the elderly : dual-energy X-ray absorptiometry, underwater weighing, bioelectrical impedance analysis, and anthropometry. *Gerontology* 1994; 40: 332-9.
24. Bruhat A, Bos C, Sibony-Prat J, Bojic N, Pariel-Madlessi S, Belmin J. L'assistance nutritionnelle chez les malades âgés dénutris. *Presse Med* 2000; 29 (39) : 2191-201.
25. Burns A, Rossor M, Hecker J, Gauthier S, Petit H, Moller H-J et al. The effects of donepezil in Alzheimer's disease : results from a multinational trial. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999; 10: 237-44.
26. Burns A, Marsh A, Bender DA. Dietary intake and clinical anthropometric and biochemical indices of malnutrition in elderly demented patients and non-demented subjects. *Psychol Med* 1989; 19(2): 383-91.
27. Castell JV, Gomez-Lechon MJ, David M, Andus T, Geiger T, Trullenque R et al. Interleukin-6 is the major regulator of the acute phase synthesis in adult human hepatocytes. *FEBS Lett* 1989; 242(2): 237-9.
28. Chandra RK, Puri S. Nutritional support improves antibody responses to influenza vaccine in the elderly. *Br Med J* 1985; 291(6497): 705-6.
29. Changeux JP, Bertrand D, Corringier PJ, Dehaene S, Edelstein S, Lena C, Le Novere N et al. Brain nicotinic receptors : structure and regulation, role in learning and reinforcement. *Brain Res Rev* 1998; 26(2-3): 198-216.
30. Chumlea WC, Roche AF, Steinbaugh ML. Estimating stature from knee high for persons 60 to 90 years of age. *J Am Geriatr Soc* 1985; 33: 116-20.

31. Clarke R, Smith AD, Jobst KA, Refsum H, Sutton L, Ueland PM. Folate, vitamin B12, and serum total homocystein levels in confirmed Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1998; 55(11): 1449-55.
32. Corey-Bloom J, Anand R, Veach J. A randomized trial evaluating the efficacy and safety of ENA 713 (rivastigmine tartrate), a new acetylcholinesterase inhibitor, in patients with mild to moderately severe Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychopharmacol* 1998; 1: 55-65.
33. Cornoni-Huntley JC, Harris TB, Everett DF, Albanes D, Micozzi MS, Miles TP, Feldman JJ. A overview of body weight of older persons, including the impact on mortality. The National Health and Nutrition Examination Survey I - Epidemiologic Follow-up Study. *J Clin Epidemiol.* 1991; 44(8): 743-53.
34. Coyle JT, Price DL, DeLong MR. Alzheimer's disease : a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science.* 1983; 219(4589): 1184-90.
35. Coyne ML, Hoskin L. Improving eating behaviors in dementia using behavioral strategies. *Clin Nurs Res* 1997; 6(3): 275-90.
36. Cronin-Stubbs D, Beckett LA, Scherr PA, Field TS, Chown MJ, Pilgrim DM et al. Weight loss in people with Alzheimer's disease : a prospective population based analysis. *Br Med J.* 1997; 314: 178-9.
37. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors : a new class of psychotropics compounds. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 4-15.
38. Darvesch S, Grantham DL, Hopkins DA. Distribution of butyrylcholinesterase in the human amygdala and hippocampal formation. *J Comp Neurol* 1998; 393(3): 374-90.
39. Darvesh S, Wals R, Kumar R, Caines A, Roberts S, Mageed D, et al. Inhibition of human cholinesterases by drugs used to treat Alzheimer's disease. *Alzheimer disease associated disorders.* 2003; 17(2): 117-126.
40. Deifen JB, van der Beek EJ, Orlebeke JF, van den Berg H. Vitamin B-6 supplementation in elderly men: effects on mood, memory performance and mental effort. *Psychopharmacology* 1992; 109(4): 489-96.
41. Doody RS. Practice parameter : management of dementia (an evidence-based review). *Neurology* 2001; 56: 1154-6.
42. Dunn NR, Pearce GL, Shakir SA. Adverse effects associated with the use of donepezil in general practice in England. *J Psychopharmacol* 2000; 14(4): 406-8.
43. Dureuil B, Aubier M. Dénutrition et décompensations respiratoires aiguës lors des bronchopathies chroniques obstructives (49-61). In : Aubier M, Robert D. *Décompensations aiguës des bronchopathies chroniques*, Masson Ed., Paris, 1988.
44. Eaton M, Mitchell-Bonair IL, Friedmann E. The effect of touch on nutritional intake of chronic organic brain syndrome patients. *J Gerontol* 1986; 41(5); 611-6.
45. Emre M. Switching cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *Int J Clin Pract* 2002; 127S: 64-72.

46. Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, Bullock R, Lilienfeld S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer disease combined with cerebrovascular disease : a randomized trial. *Lancet* 2002; 183-1290.
47. Farlow M. A clinical overview of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr* 2002; 14(suppl 1): 93-126.
48. Fiatarone MA, O'Neill EF, Ryan ND, Clements KM, Solares GR, Nelson ME et al. Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people. *N Eng J Med* 1994; 330: 1769-75.
49. Flynn DD, FerrariDiLeo G, Mash DC, Levery AL. Differential regulation of modular subtypes of muscarinic receptors in Alzheimer's disease. *J Neurochem* 1995; 64(4): 1888-91.
50. Franzoni S, Frisoni GB, Boffelli S, Rozzini R, Trabucchi M. Good nutritional oral intake is associated with equal survival in demented and non-demented very old patients. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(11); 1366-70.
51. Gandar R. Protein binding of steroids. *Rev Fr Gynecol Obstet.* 1984; 79(2): 79-84, 87-9.
52. Gauthier S. Cholinergic adverse effects of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Drugs Aging.* 2001; 18(11): 853-62.
53. Gillette-guyonnet S, Nourashemi F, Andrieu S, de Glisezinski I, Ousset PJ, Rivière D, et al. Weight loss in alzheimer disease. *Am j Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 637S-42S.
54. Goichot B, Schlienger JL, Grunenberger F, Pradignac A, Sapin R. Thyroid hormone status and nutrient intake in the free-living elderly. Interest of reverse triiodothyronine assessment. *Eur J Endocrinol.* 1994; 130(3): 242-3.
55. Gonzales-Gross M, Marcos A, Pietrzik K. Nutrition and cognitive impairment in the elderly. *British Journal Nutrition.* 2001; 86: 313-21.
56. Gray-Donald K, Payette H, Boutier V. Randomized clinical trial of nutritional supplementation shows little effect on fonctionnal status among free-living frail elderly. *J Nutr* 1995; 125(12): 2965-71.
57. Grundman M, Corey-Bloom J, Jernigan T, Archibald S, Thal LJ. Low body weight in Alzheimer's disease is associated with mesial temporal cortex atrophy. *Neurology.* 1996; 46(6): 1585-91.
58. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. The Mini Nutritionnal Assessment (MNA) : a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Facts Res Gerontol* 1994; 2: 15-32.
59. Guillozet AL, Smiley JF, Mash DC, Mesulam MM . Butyrylcholinesterase in the life cycle of amyloid plaques. *Ann Neurol* 1997; 42(6): 909-18.
60. Harvey AL. The pharmacology of galanthamine and its analogues. *Pharmacol Ther* 1995; 68(1): 113-28.
61. Herrmann N. Cognitive pharmacotherapy of Alzheimer's disease and other dementias. *Can J Psychiatry.* 2002; 47(8): 715-22.

62. Hogan D, Patterson C. Treatment of Alzheimer's disease and other dementias – Review and comparison of the cholinesterase inhibitors. *Can J Neurol Sci* 2002; 29: 306-14.
63. Inglis F. The tolerability and safety of cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *Int J Clin Pract.* 2002; suppl 127: 45-63.
64. Keller HH, Ostbye T. Do nutrition indicators predict death in elderly Canadians with cognitive impairment ? *Can J Public Health* 2000; 91(3): 220-4.
65. Keller HH, Gibbs AJ, Boudreau LD, Goy RE, Pattillo MS, Brown HM. Prevention of weight loss in dementia with comprehensive nutritional treatment. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: 945-51.
66. Knupfer L. Differences in olfactory test performance between normal aged, Alzheimer and vascular type dementia individuals. *Int Geriatr Psychiatry* 1994; 1: 3-14.
67. Krasinski SD, Russell SM, Samloff IM, Jacob RA, Dallal GE, McGandy RB, Hartz SC. Fundic atrophic gastritis in an elderly population : effect on haemoglobin and serum nutritional indicators. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34(11): 800-6.
68. Kuhl DE, Minoshima S, Frey KA, Foster NL, Kilbourn MR, Koeppe RA. Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Ann Neurol* 2000; 48(3): 391-5.
69. Lauque S, Arnaud-Battandier A, Mansourian R, Guigoz Y, Paintin M, Nourashemi F, Vellas B. Protein-energy oral supplementation in malnourished nursing-home residents. A controlled trial. *Age Ageing.* 2000; 29: 51-6.
70. Lena C, Changeux JP. Pathological mutations of nicotinic receptors and nicotine-based therapies for brain disorders. *Curr Opin Neurobiol.* 1997; 7(5): 674-82.
71. Lesourd BM. Immunologic aging. Effect of denutrition. *Ann Biol Clin.* 1990; 48(5): 309-18.
72. Lesourd B. Conséquences nutritionnelles des cytokines : facteur de gravité des hypercatabolismes chez le sujet âgé. *Age & Nutrition* 1992; 3(2): 100-9.
73. Lesourd B. Nutrition and immunity in the elderly. Modification of immune responses with nutritional treatment. *Am J Clin Nutr.* 1997; 66: S478-84.
74. Lesourd BM, Mazari L, Ferry M. The role of nutrition in immunity in the aged. *Nutr Rev.* 1998; 56: S113-25.
75. Lesourd B, Ferry M. Le sujet âgé. In : Leverage X, Cosnes J, Erry P, Hasselmann M, eds. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* Paris : Mariette Guéna, 1998: 647-63.
76. Lethem R, Orrell M. Antioxidants and dementia. *Lancet.* 1997;349(9060): 1189-90.
77. Levin ED. Nicotinic systems and cognitive function. *Psychopharmacology.* 1992; 108(4): 417-31.
78. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamine in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318(26): 1720-8.
79. Linder MC, Wooten L, Cerveza P, Cotton S, Shulze R, Lomeli N. Copper transport. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(suppl 5): 965S-971S.

80. Lloyd-Jones DM, Wilson PW, Larson MG, Leip E et al. Lifetime risk of coronary heart disease by cholesterol levels at selected ages. *Arch Intern Med.* 2003; 163(16): 1966-72.
81. Magnuson TM, Keller BK, Burke WJ. Extrapyrarnidal side effects in a patient treated with risperidone plus donepezil. *Am J Psychiatry* 1998; 155(10): 1458-9.
82. Martin D, Francis J, Protetch J, Huff FJ. Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement : report of a pilot study. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40(2): 168-72.
83. Martin A. Antioxidant, vitamins E and C and risk of Alzheimer's disease. *Nutr Rev.* 2003; 61(2): 69-73.
84. McKeith I, Del Ser T, Spano P, Emre M, Wesnes K, Anand R, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with lewy bodies : a randomized, double blind, placebo-controlled international trial. *Lancet* 2000; 356: 2031-6.
85. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA work group. *Neurology* 1984; 34(7): 939-44.
86. Mesulam MM, Geula C. Butyrylcholinesterase reactivity differentiates the amyloid plaques of aging from those of dementia. *Ann Neurol* 1994; 36: 722-7.
87. Mesulam MM, Guillozet A, Shaw P, Quinn B. Widely spread butyrylcholinesterase can hydrolyze acetylcholine in the normal and Alzheimer brain. *Neurobiol dis* 2002; 9(1): 88-93.
88. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Bava A. Rivastigmine in subcortical vascular dementia : An open 22-month study. *J Neurol Science* 2002; 203-204: 141-6.
89. Morley JE, Kraenzle D. Causes of weight loss in community nursing home. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42(6): 583-5.
90. Morris JC. Therapeutic continuity in Alzheimer's disease : switching patients to galantamine. *Clin Ther* 2001; 23(suppl A): A1-A40.
91. Mosoni L, Valluy MC, Serrurier B, Prugnaud J, Obled C, Paturaud Mirand P. Altered response of protein synthesis to nutritional state and endurance training in old rats. *Am J Physiol* 1995; 268(2 Pt 1): E328-35.
92. Nilsson K, Gustafon L, Faldt R, Andersson A, Brattstrom L, Lindgren A et al. Hyperhomocysteinemia - a common finding in a psychogeriatric population. *Eur J Clin Investig* 1996; 26(10): 853-9.
93. Olin AO, Osterberg P, Hadell K, Armyr I, Jerstrom S, Ljungqvist O. Energy-enriched hospital food to improve energy intake in elderly patients. *J Parent Enter Nutr* 1996; 20(2): 93-7.
94. Ozier Y. Role of substitution albumin therapy in drugs, hormones, electrolytes and miscellaneous substances transport. *Ann Fr anesth Reanim.* 1996; 15(4): 532-42.
95. Pannemans DLE, Halliday D, Westertep KR. Whole-body protein turnover in elderly men and women : responses to two protein intakes. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(1): 33-8.

96. Parnetti L, Bottiglieri T, Lowenthal D. Role of homocysteine in aged-related vascular and non-vascular diseases. *Aging (Milano)* 1997; 9(4): 241-57.
97. Perry EK, Martin-Ruiz CM, Court JA. Nicotinic receptor subtypes in human brain related to aging and dementia. *Alcohol* 2001; 24: 63-8.
98. Poehlman ET, Toth MJ, Goran MI, Carpenter WH, Newhouse P, Rosen CJ. Daily energy expenditure in free-living non-institutionalized Alzheimer's patients : a doubly labeled water study. *Neurology*; 1997; 48(4): 997-1002.
99. Prentice AM, Leavesley K, Murgatroyd PR, Coward WA et al. Is severe wasting in elderly mental patients caused by an excessive energy requirement ? *Age Ageing*. 1989; 18(3): 158-67.
100. Rana S, Bray J, Menzies-Gow N. Short-term benefits of post-operative oral dietary supplements in surgical patients. *Clin Nutr* 1992; 11:337-44.
101. Raskind MA, Peskind ER, Wessel T, Yuan W. Galantamine in Alzheimer's disease : A 6-month, randomized controlled trial with a 6-month extension. *Neurology* 2000; 54: 2261-8.
102. Razay G, Wilcock GK. Hyperinsulinaemia and Alzheimer's disease. *Age ageing*. 1994; 23(5): 396-399.
103. *Revue du Praticien (La)*. Monographie: Maladie d'Alzheimer. 1998; 48(17): 1873-1927.
104. Reynish W, Andrieu S, Nourashemi F, Vellas B. Nutritional factors and Alzheimer's disease. *J Gerontol : Med Sciences* 2001; 11(56A): M675-M680.
105. Reynolds EH. Folic acid, ageing, depression and dementia. *Br Med J* 2002; 324: 1512-5.
106. Riggs KM, Spiro A, Tucker K, Rush D. Relations of vitamin B-12, vitamin B-6, folate, and homocysteine to cognitive performance in the Normative Aging Study. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 306-14.
107. Rodriguez-Puertas R, Pascual J, Vilaro T, Pazos A. Autoradiographic distribution of M1, M2, M3, and M4 muscarinic receptor subtypes in Alzheimer's disease. *Synapse* 1997; 26(4): 341-50.
108. Rogers SL, Doody RS, Mohs RC, Friedhoff LT. Donepezil improves cognition and global function in Alzheimer's disease : A 15-week, double blind, placebo-controlled study. *Arch Inter Med* 1998; 158(9): 1021-31.
109. Rogers SL, Farlow MR, Doody RS, Mohs R, Friedhoff LT. A 24-week, double blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 136-45.
110. Rosler M, Anand R, Cicin-Sain A, Gauthier S, Agid Y, Dal-Bianco P et al. Efficacy of rivastigmine in patients with Alzheimer's disease : international randomized controlled trial. *BMJ* 1999; 318: 633-40.
111. Rosler M, Retz W, Retz-Junginger P, Dennler HJ. Effects of two-year treatment with cholinesterase inhibitor rivastigmine on behavioural symptoms in Alzheimer's disease. *Behav Neurol* 1998; 11(4); 211-6.
112. Rosler M. The efficacy of cholinesterase inhibitors in treating the behavioural symptoms of dementia. *Int J Clin Pract* 2002; Suppl 127: 20-36.

113. Rossi A, Ganassini A, Tantucci C, Grassi V. Aging and the respiratory system. *Aging (Milano)*. 1996; 8(3): 143-61.
114. Russel R, Dhar GJ, Dutta SK, Rosenberg IH. Influence of intraluminal pH on folate absorption : studies in control subjects and in patients with pancreatic insufficiency. *J Lab Clin Med* 1979; 93(3): 428-36.
115. Russel RM, Krasinski SD, Samloff IM, Jacob RA, Hartz SC, Brovender SR. Folic acid malabsorption in atrophic gastritis. Possible compensation by bacterial folate synthesis. *Gastroenterology* 1986; 91(6): 1476-82.
116. Sahyoun NR, Jacques PF, Dallal G, Russell RM. Use of albumine as a predictor of mortality in community dwelling and institutionalized elderly populations. *J Clin Epidemiol* 1996; 49(9): 981-8.
117. Sahyoun NR, Jacques PF, Russell RM. Carotenoids, vitamins C and E, and mortality in an elderly population. *Am J Epidemiol* 1996; 144(5): 501-11.
118. Sahyoun NR, Lin CL, Krall E. Nutritional status of the older adult is associated with dentition status. *J Am Diet Assoc* 2003; 103(1): 61-6.
119. Samuel W, Caligiuri M, Galasko D, Lacro J, Marini M, McClure FS et al. Better cognitive and psychopathologic response to donepezil in patients prospectively diagnosed as dementia with lewy bodies : a preliminary study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 15(9): 794-802.
120. Sandman PO, Adolfsson R, Nygren C, Hallmans G, Winblad B. Nutritional status and dietary intake in institutionalized patients with Alzheimer's disease and multiinfarct dementia. *J Am Geriatr Soc* 1987; 35(1): 31-8.
121. Sasaki E, Saito K, Ohta Y, Ishiguro I, Nagamura Y et al. Specific binding of L-tryptophan to serum albumin and its function in vivo. *Adv Exp Med Biol*. 1991; 294: 611-4.
122. Schneider LS. Cholinergic deficiency in Alzheimer's disease. Pathogenic model. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6(2 suppl 1): S49-55
123. Schneider LS. Treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitors. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2001; 17(2): 337-58.
124. Selhub J, Jacques PF, Wilson PWF, Rush D, Rosenberg IH. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population. *JAMA*. 1993; 270: 2693-8.
125. Selhub J, Bagley LC, Miller J, Rosenberg IH. B vitamins, homocysteine, and neurocognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl): 614S-20S.
126. Shea C, MacKnight C, Rockwood K. Donepezil for treatment of dementia with lewy bodies: a case series of nine patients. *Int Psychogeriatr* 1998; 10(3): 229-38.
127. Shigeta M, Homma A. Donepezil for Alzheimer's disease : pharmacodynamic, pharmacokinetic, and clinical profiles. *CNS Drug Rev*. 2001; 7(4): 353-68.
128. Siek Gc, Katz LS, Fishman EB, Korosi TS, Marquis JK. Molecular forms of acetylcholinesterase in subcortical areas of normal and Alzheimer's disease brain. *Biol Psychiatr* 1990; 27(6): 573-80.

129. Snowdown D. Serum folate and the severity of atrophy of the neocortex in Alzheimer disease : findings from the nun study. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 993-8.
130. Spector AA. Fatty acid binding to plasma albumin. *J Lipid Res.* 1975; 16(3): 165-79.
131. Spencer CM, Noble S. Rivastigmine : A review of its use in Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 1998; 13(5): 391-411.
132. Stern L. Bilirubin binding. *Birth Defects Orig Artic Ser* 1976; 12(2): 321-4.
133. Tariot PN, Solomon PR, Morris JC, Kershaw P, Lilienfeld S, Ding C, et al. A 5-month randomized, placebo-controlled trial of galantamine in AD. *Neurology* 2000; 54: 2269-76.
134. Tariot PN, Cummings JL, Katz IR, Mintzer J, Perdomo CA, Schwan EM, Whalen E. A randomized, double blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of donepezil in patients with Alzheimer's disease in the nursing home setting. *J Am Geriatr Soc.* 2001; 49: 1590-9.
135. Taylor MJ, Carney S, Geddes J, Goodwin G. Folate for depressive disorders. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2): CD003390.
136. Thomas P, Hazif-Thomas C, Clement JP. Démence, dépression et malnutrition. Influence des thérapies antidépressives sur l'état nutritionnel des personnes âgées. *Age & Nutrition* 2001; 12(3): 170-176.
137. Thomas P, Clement JP, Hazif-Thomas C, Leger JM. Family, Alzheimer's disease and negative symptoms. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16(2): 192-202.
138. Tiemeier H, Van Tuijil HR, Hofman A, Meijier J et al. Vitamin B12, Folate, and homocysteine in depression : the Rotterdam Study. *Am J Psychiatry* 2002; 159(12): 2099-101.
139. Valenti G. Neuropeptide changes in dementia : pathogenetic implications and diagnostic value. *Gerontology* 1996; 42(5): 241-56.
140. Van Nes MC, Herrmann FR, Gold G, Michel JP, Rizzoli R. Does the mini nutritional assessment predict hospitalisation outcomes in older people ? *Age Ageing* 2001; 30: 221-6.
141. Wallace J, Shwartz R, Lacroix A, Uhlmann RF, Pearlman RA. Involuntary weight loss in older outpatients : incidence and clinical significance. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43(4): 329-337.
142. Wang SY, Fukagawa N, Hossain M, Ooi WL. Longitudinal weight changes, length of survival, and energy requirements of long term-care residents with dementia. *J Am Geriatr Soc* 1997; 45(10): 1189-95.
143. Wang SY. Weight loss and metabolic change in dementia. *J Nutr Health Aging.* 2002; 6(3): 201-5.
144. Weinstock M. Selectivity of cholinesterase inhibition. *CNS Drugs* 1999; 307-323.
145. Wengel SP, Roccaforte WH, Burke WJ, Bayer BL, McNeilly DP, Knop D. Behavioral complications associated with donepezil. *Am J Psychiatry* 1998; 155(11): 1632-3.
146. White H, Pieper C, Schmarcker K, Fillenbaum G. Weight change in Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(3): 265-72.

147. White H, Pieper C, Schmarder K. The association of weight change in Alzheimer's disease with severity of disease and mortality : a longitudinal analysis. *J Am Ger Soc* 1998; 46(10): 1223-7.
148. Whitehouse PJ, Price DL, Clark AW, Coyle JT, DeLong MR. Alzheimer's disease : evidence for selective loss of cholinergic neurons in the nucleus basalis. *Ann Neurol* 1981; 10(2): 122-6.
149. Wilcock G, Lilienfeld S. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease : Multicentre randomized controlled trial. *Br Med J* 2000; 321: 1-7.
150. Winblad B, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, Wimo A, et al. A one-year, randomized, placebo-controlled, study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57: 489-95.
151. Wolf-Klein GP. Weight loss in Alzheimer's disease. An international review of literature. *Int Psychogeriatr* 1994; 6: 135-42.
152. Yarasheski KE, Zachwieja JJ, Campbell JA, Bier DM. Effect of growth hormone and resistance exercise on muscle growth and strenght in older men. *Am J Physiol* 1995; 268(2 Pt 1): E268-76.
153. Young K, Binns MA, Greenwood CE. Meal delivery practices do not meet needs of alzheimer patients with increased cognitive and behavioral difficulties in a long-term care facility. *J Gerontol Med Sciences*; 2001; 56A(10): M656-M661.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	9
I. ETAT NUTRITIONNEL DES PATIENTS AGES DEMENTS	11
1. Evaluation de l'état nutritionnel du sujet âgé	11
1.1 Paramètres de mesure utilisés en gériatrie clinique	12
a) Les paramètres cliniques anthropométriques	12
* Le poids	12
* Le BMI (Body Mass Index)	12
* Les autres mesures anthropométriques	14
* L'évaluation des apports alimentaires	14
* Besoins nutritionnels d'un sujet âgé	15
b) Les paramètres biologiques	15
* L'albumine	15
* La pré albumine	16
* La C-Reactive Protein	17
* La Numération Formule Sanguine	17
* Les dosages de vitamine B12 et folates	17
* La cholestérolémie	17
* Les tests de dépistage de la malnutrition	17
1.2 Dénutrition endogène et exogène	18
2. Prévalence de la malnutrition, évolution du statut nutritionnel	19
2.1 Prévalence de la malnutrition au cours des démences	19
2.2 Evolution du statut nutritionnel des sujets âgés atteints de démence	19
3. Causes et conséquences de la dégradation de l'état nutritionnel du sujet âgé dément	21
3.1 Facteurs de risque et causes de dénutrition chez les déments	21
✓ Modifications physiologiques liées à l'âge	21
✓ Insuffisances d'apports	22
✓ L'hypercatabolisme	23
✓ Cause(s) plus spécifique(s) à l'amaigrissement constaté chez les patients déments	23
✓ Carences vitaminiques :	24
* Carences en vitamines B6, B12 et folates	24
○ Prévalence	24
○ Corrélations entre carences et déficit cognitif	24
○ Mécanisme des carences en vitamines B	25
○ Mécanismes physiopathologiques proposés dans l'installation des déficits cognitifs d'origine carencielle	25
* Autres vitamines	26

3.2 Conséquences de la dénutrition du sujet âgé	26
- malnutrition et mortalité	26
- La fonte musculaire	26
- Les conséquences hormonales et immunitaires	27
- Les conséquences digestives	29
- Les chutes	29
- Les escarres	20
- La toxicité médicamenteuse	30
- Les conséquences sur l'appareil respiratoire	30
- Les carences en vitamines et oligoéléments	30
4. Prise en charge nutritionnelle des sujets âgés atteints de démence	31
- Texture des aliments	31
- Horaire de la prise alimentaire	31
- Rôle du personnel soignant	31
- Ratio personnel-patient	32
- Supplémentation orale	32
- Prescriptions médicamenteuses	33
II. TRAITEMENTS ANTICHOOLINESTÉRASIQUES	34
1. Mécanismes d'action des anticholinestérasiques	35
1.1 L'hypothèse du déficit cholinergique de la maladie d'Alzheimer	35
1.2 La neurotransmission cholinergique : rappels physiologiques	36
- L'acétylcholine	36
- Les récepteurs post-synaptiques	37
• Les récepteurs nicotiniques	37
• Les récepteurs muscariniques	38
- L'acétylcholinestérase et la butyrylcholinestérase	38
1.3 Médicaments anticholinestérasiques	39
- Le DONEPEZIL (ARICEPT®)	39
- La RIVASTIGMINE (EXELON®)	39
- La GALANTAMINE (REMINYL®)	40
1.4 Caractéristiques pharmacologiques	40
2. Instauration du traitement, augmentation des doses, surveillance et « switch »	42
- Comment débiter le traitement ?	42
- Comment augmenter les doses ?	42
- Quel est le rythme de la surveillance ?	42
- Quels sont les critères d'arrêt du traitement ?	42
- Quand et comment faire le « Switch » ?	43

3. Effets secondaires des anticholinestérasiques	44
3.1 Effets secondaires périphériques	44
• Au plan cardiovasculaire	44
• Au plan digestif	44
• Au plan génito-urinaire	44
• Jonction neuromusculaire	44
3.2 Effets secondaires « centraux »	45
Troubles du comportement	45
Syndrome extrapyramidal	46
Les troubles du sommeil	46
4. Etat nutritionnel et anticholinestérasiques	46
5. Utilisation des anticholinestérasiques dans les autres types de démence	51
III. ETUDE : INFLUENCE DU TRAITEMENT ANTICHOLINESTERASIQUE SUR L'ETAT NUTRITIONNEL DES MALADES AGES INSTITUTIONNALISES ATTEINTS DE DEMENCE	52
1. Introduction	53
2. Objectifs de l'étude	53
3. Matériel et méthode	53
3.1 Les données cliniques	54
3.2 Les paramètres biologiques	55
3.3 Définition des sujets éligibles	55
3.4 Intervention nutritionnelle	56
a) Evaluation des apports et des besoins	56
b) Intervention de la diététicienne	56
c) Prise en charge « standard »	57
4. Analyse statistique	57
4.1 taille de l'échantillon et type d'analyse statistique	57
4.2 Analyse des données	58
5. Résultats	60
5.1 Résultats de l'analyse descriptive	60
a) Données démographiques	60
b) Antécédents des patients	61
c) Traitement anticholinestérasique et traitements associés	63
Les traitements anticholinestérasiques utilisés	63
Durée depuis le début du traitement	63
Traitements associés	64
d) Fonction rénale	65

e) Evènements intercurrents	66
f) Evaluation de l'état nutritionnel	67
- Comparaison des deux populations	67
- Distribution du BMI dans la population étudiée	67
- Prévalence de la dénutrition	68
- Evolution du statut nutritionnel	68
- Perte « aiguë » de poids	69
5.2 Résultats de l'analyse par régression linéaire multiple	70
6. Discussion	71
CONCLUSION	74
ANNEXES	76
BIBLIOGRAPHIE	82
TABLE DES MATIERES	93

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 181

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

Résumé: Plusieurs études ont étudié la variation de poids chez les patients déments, à tous les stades de la maladie. Les causes sont probablement plurifactorielles. Les conséquences de la dénutrition sont responsables d'une morbi-mortalité importante. Les médicaments anticholinestérasiques (AC), désormais utilisés à tous les stades de la maladie ont été associés à une perte de poids significative.

Patients et méthode: Notre étude a inclus 103 patients déments institutionnalisés. Nous avons comparé les variations de poids et d'albumine de 57 patients traités et 46 non traités.

Résultats: L'analyse descriptive ne montre pas de variation significative de poids ou d'albumine entre les 2 groupes. L'analyse par régression linéaire multiple des facteurs influençant la variation de poids (Δ POIDS) et d'albumine (Δ ALB) ne trouve pas d'influence du traitement AC. Elle montre par contre l'influence négative de l'âge, du sexe masculin, et de la prise de benzodiazépines sur Δ ALB et l'influence positive de la prise de neuroleptiques sur Δ POIDS.

Conclusion: Le traitement AC n'influence pas l'état nutritionnel des patients âgés déments institutionnalisés. L'inclusion d'un plus grand nombre de patients sur une durée plus longue est cependant nécessaire avant de conclure.

Mots clés : Statut nutritionnel – Démence - Anticholinestérasiques