

LA LETTRE DES UNITÉS DE SOINS ALZHEIMER N°20

Supplément de la Lettre Mensuelle de l'Année Gériatologique
réalisé avec le soutien des laboratoires EISAI/PFIZER

I.S.S.N. 1146-0318

Février 2009

VERS UNE AMÉLIORATION DE LA PRISE EN CHARGE DES COMPLICATIONS DE LA MALADIE D'ALZHEIMER DANS LES UNITÉS DE SOINS ALZHEIMER

La maladie d'Alzheimer (MA) fait partie de ces affections qui par leur poids considérable vont modifier nos filières de soins. Déjà de très nombreuses unités de soins Alzheimer ont vu le jour, qu'il s'agisse d'unité de court séjour Alzheimer, moyen séjour psycho gériatrique, d'hôpitaux de jour, de centres de jour Alzheimer, d'unités Alzheimer dans les EHPAD, et plus récemment des CMP et des CMRR. Un des enjeux actuels est d'apporter des éléments nouveaux qui permettront à ces structures de proposer selon leur spécificité un projet thérapeutique adapté à la prise en charge de la MA et de ses complications. Depuis 11 ans déjà, date du premier congrès national sur les unités de soins Alzheimer, la prise en charge de la MA a considérablement évolué comme en témoignent les résultats de la cohorte REAL.FR qui a permis de suivre durant 4 ans, 686 patients atteints de la MA vivant au domicile. L'histoire naturelle de la maladie est en constante évolution. Son diagnostic est porté de plus en plus précocement, les patients vivent de plus en plus longtemps du fait de l'amélioration de la prise en charge, et de nouvelles complications apparaissent. Les efforts doivent cependant être soutenus pour améliorer le diagnostic, le traitement des complications de la maladie et notamment des troubles psychiatriques tels que l'agressivité, le délire, l'agitation, la dépression qui font de nos jours la gravité de la maladie. Il est par ailleurs essentiel de développer les essais thérapeutiques en France compte tenu de l'émergence de nombreuses molécules prometteuses. Ces thématiques ont été abordées lors du 6ème congrès national sur les unités spécifiques de soins Alzheimer qui s'est déroulé à Paris les 19 et 20 décembre dernier. Nous présenterons dans ce supplément des données concernant l'évolution des caractéristiques des patients hospitalisés dans l'Unité de Soins Aigus Alzheimer du CHU de Toulouse depuis sa création. Puis, nous aborderons l'importance du diagnostic dans les stades légers de la MA.

Enfin, nous présenterons le Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC), un outil de recherche de plainte suspecte d'évoquer une MA.

I - L'UNITÉ DE SOINS AIGUS ALZHEIMER DU GÉRONTOPOLE DE TOULOUSE : DIX ANS D'EXPÉRIENCE

La première unité de soins aigus Alzheimer a été créée à Toulouse en 1996 avec trois missions majeures : le diagnostic des cas difficiles, la gestion des complications aiguës et le traitement des pathologies intercurrentes. Dans sa présentation, Soto⁽¹⁾ a décrit les caractéristiques cognitives, fonctionnelles, nutritionnelles et sociales des patients admis dans l'unité de soins aigus Alzheimer de Toulouse du 1er janvier 1997 au 31 décembre 2007. Au total, 6434 hospitalisations ont été analysées. L'unité de soins aigus Alzheimer concernée est une unité de 20 lits de soins aigus (8 lits pour les patients présentant des troubles du comportement sévères, et 12 lits réservés à des patients présentant des troubles du comportement moins perturbateurs ou à un stade de la maladie plus léger), située dans le service de gériatrie du CHU de Toulouse. Cette unité prend en charge des sujets âgés présentant une MA, mais aussi d'autres types de démences, qui sont hospitalisés à l'occasion de la survenue de complications ou de pathologies associées.

Une évaluation géronto-psychiatrique détaillée est effectuée à l'admission de chaque patient afin d'identifier différentes problématiques spécifiques. Ainsi, tous les patients bénéficient d'une évaluation cognitive et non cognitive comprenant : un examen clinique, le Mini-Mental Status Examination (MMSE) ainsi qu'une batterie complète de tests neuropsychologiques. Les capacités fonctionnelles des sujets sont évaluées grâce à l'échelle Activities Daily Living (ADL). Le statut nutritionnel est évalué à l'aide de l'Index de Masse Corporelle et du Mini-Nutritional Assessment (MNA). De plus, la prise alimentaire journalière, les caractères anthropométriques et le taux plasmatique d'albumine sont évalués. Les troubles de l'équilibre et les risques de chutes sont évalués par le test d'appui unipodal qui fait partie du test de Tinetti. L'inventaire

* Éditions SERDI, Secrétariat Scientifique : Tél. 05 61 75 79 12, Fax 05 61 75 11 28 - E-mail: serdi@serdi-fr.com, Site Web: <http://www.serdi-fr.com> -
Directeur de la Publication : P.M. Vellas - Reproduction interdite-Tous droits réservés

neuropsychiatrique (NPI) est utilisé pour évaluer les troubles psycho-comportementaux de la démence. Tous les patients bénéficient par ailleurs d'une évaluation sociale prenant en compte le niveau d'éducation, les revenus, le type d'habitation, l'utilisation de services de soins à domicile et l'accès à des aides de vie, la disponibilité de la famille ou la présence d'un aidant principal.

L'âge moyen des 6434 patients hospitalisés est de $80,5 \pm 7,9$ ans. Il s'agit de patients le plus souvent de sexe féminin (63,9%), présentant des formes modérées à modérément sévères (score au MMSE compris entre 15 et 21=24% ; score inférieur à 15 = 58,6%) de la maladie. On observe ces dernières années une augmentation des hospitalisations de patients en provenance des institutions (35,4% en 2007 contre 22,7% en 1997). Les motifs d'hospitalisation dans l'unité de soins semblent également évolués. Actuellement, la majorité des hospitalisations concernent les complications de la démence, et notamment les troubles du comportement (~ 50%), et les troubles de la mobilité (~ 20%). L'agitation et l'agressivité représentent les deux troubles du comportement motivant le plus fréquemment une hospitalisation. En termes d'autonomie, les hospitalisations concernent des patients de plus en plus dépendants pour les activités de base de la vie quotidienne (diminution de la médiane des scores à l'ADL de 4,5 en 1998 à 3,8 en 2007). La proportion de patients présentant une forme modérée de la maladie (MMSE 15-21) reste relativement stable au cours de ces dix ans. Par contre, on observe une diminution des hospitalisations des formes légères (MMSE>21) au détriment des formes modérément sévères et sévères (MMSE<15). Enfin, le pourcentage de patients hospitalisés dénutris ou à risque de dénutrition augmente régulièrement depuis 1997 (respectivement : 34% en 2007 contre 21,9% en 1997, et 61,7% en 2007 contre 54,7 en 1997). Globalement, la durée moyenne de séjour augmente progressivement depuis 1999 (11,5 jours en 2007 contre 6 jours en 1999).

En conclusion, la première unité de soins aigus Alzheimer a été créée à Toulouse en 1996 avec trois missions majeures : le diagnostic des cas difficiles, la gestion des complications aiguës et le traitement des pathologies intercurrentes. L'unité accueille actuellement de plus en plus de patients présentant des troubles sévères du comportement, comme notamment l'agressivité, pour lesquels les réhospitalisations précoces sont souvent fréquentes. Avec l'amélioration et le développement de la prise en charge de la MA, l'unité de soins aigus Alzheimer joue un rôle différent aujourd'hui de celui qu'elle jouait il y a 10 ans. Cette évolution de l'unité est le reflet des besoins et des demandes des médecins traitants, des maisons de retraite, des familles, et des services d'urgence, devant une maladie entraînant des complications très complexes. Face à cette évolution, le Gérotopôle de Toulouse a mis en place la première équipe mobile de suivi des démences sévères. Cette équipe mobile, composée d'un médecin et d'une infirmière, a pris en charge 184 (41,3%) patients parmi les 445 patients hospitalisés au sein de l'unité de soins aigus Alzheimer de janvier à novembre 2008. Une réflexion est engagée sur l'évaluation de l'équipe mobile, notamment en terme de performances. D'autres actions de ce type seront engagées en 2009 avec notamment l'ouverture, au cours du premier semestre 2009, d'une unité cognitivo-comportementale dans le cadre du plan présidentiel sur la maladie d'Alzheimer.

II - QUELLES SONT LES PROCÉDURES PERMETTANT LE DIAGNOSTIC DE LA MALADIE D'ALZHEIMER AU STADE LÉGER ?

L'amélioration des pratiques diagnostiques de la maladie d'Alzheimer (MA) doit être envisagée parallèlement au développement des thérapeutiques plus efficaces. Actuellement, nous disposons de thérapeutiques médicamenteuses symptomatiques ayant fait leurs preuves dans le traitement de la MA et ce, dès le stade léger. Plusieurs approches pharmacologiques visant à ralentir l'évolution de la maladie, basées sur la modulation de la production du peptide amyloïde et de sa dégradation, sur sa polymérisation, ainsi que sur l'immunothérapie (active et passive), sont aujourd'hui à l'étude. Il a été mis en évidence que durant les 9 années qui précèdent le diagnostic de la MA, il existe un déclin cognitif progressif avec un continuum entre le stade pré-démence (prodromal), actuellement dilué au sein du concept hétérogène de troubles cognitifs légers ou MCI, et les autres stades de la maladie. Ainsi, le stade léger de la MA où les syndromes peuvent être sous-évalués, représente une période « charnière » de la maladie où le patient entre au stade de démence avec un retentissement du trouble cognitif sur les activités de la vie quotidienne⁽²⁾.

Quels que soient les critères diagnostiques considérés, le diagnostic de la maladie d'Alzheimer (MA) au stade léger est un diagnostic difficile à poser qui nécessite **une évaluation détaillée des fonctions cognitives et une évaluation clinique et paraclinique précise**. Cette démarche diagnostique est au mieux réalisée dans un contexte spécialisé, idéalement dans des centres mémoire pour réaliser une évaluation détaillée des fonctions cognitives et disposant de médecins ayant une large expérience du diagnostic de cette maladie (Figure 1).

Dans le cadre des soins primaires, il est important d'identifier les symptômes de cette maladie et d'orienter vers des centres spécialisés les patients chez lesquels ce diagnostic est suspecté sur la base d'un premier test d'évaluation cognitive suffisamment sensible et spécifique, facile à réaliser et d'interprétation facile. Le MMSE sous sa forme consensuelle établie par le GRECO doit être utilisé. Ce test standardisé permet d'évaluer de manière globale les fonctions cognitives mais est cependant insuffisant pour établir seul le diagnostic de MA. Son interprétation est complexe car les seuils pour interpréter le score obtenu dépendent du niveau d'éducation et de l'âge. D'autres tests et batteries peuvent être utilisés lors d'une première consultation. L'épreuve des 5 mots ou le Memory Impairment Screen (MIS) peuvent également être utilisés lors d'un premier screening par le praticien en consultation, pour évaluer de manière spécifique la mémoire antérograde verbale. Au stade léger de la MA, il est toutefois indispensable et systématique de faire réaliser un bilan

psychométrique détaillé par un professionnel spécialisé en neuropsychologie.

Les signes cognitifs inauguraux de la MA sont le plus souvent les troubles de la mémoire épisodique et des fonctions exécutives. Il n'y a pas de consensus sur les tests neuropsychologiques à réaliser pour porter le diagnostic de MA. Cependant, la mise en évidence objective d'un déficit de la mémoire épisodique (déficit du rappel avec intrusions non normalisé par des conduites de facilitation) est indispensable. Les tests de rappel différé discriminent les patients atteints de MA à un stade léger des sujets sains avec une précision de plus de 90%. **L'utilisation d'une stratégie faisant appel à un encodage spécifique (par exemple sémantique) avec une évaluation distincte du rappel libre et du rappel indicé permet de différencier les patients avec une MA à un stade démentiel léger, où le syndrome amnésique d'allure hippocampique est déjà présent, des sujets sains même si leur score MMSE est identique.** Parmi les tests de mémoire épisodique verbale comportant un indicage et un rappel différé, **le test de Grober et Buschke (RL/RI-16), le California Learning Verbal Test (CVLT),** peuvent être réalisés lors d'une évaluation neuropsychologique détaillée. Dans la plupart des cas, même aux stades les plus précoces de la maladie, le déficit mnésique est associé à d'autres atteintes des fonctions cognitives. Ainsi, un trouble des fonctions exécutives, du langage, des praxies et des gnosies, doit être recherché pour porter le diagnostic de MA selon les critères DSMIV. Par ailleurs, l'évaluation des fonctions instrumentales semble indispensable pour le diagnostic des formes atypiques « néocorticales ». L'atteinte d'un autre domaine cognitif (en présence d'une altération mnésique isolée) n'est pas nécessaire selon les nouveaux critères révisés en 2007.

Le diagnostic de MA est alors établi par le médecin à la lumière de l'examen clinique somatique et du bilan neuropsychologique interprétés en fonction de l'anamnèse et du contexte clinique.

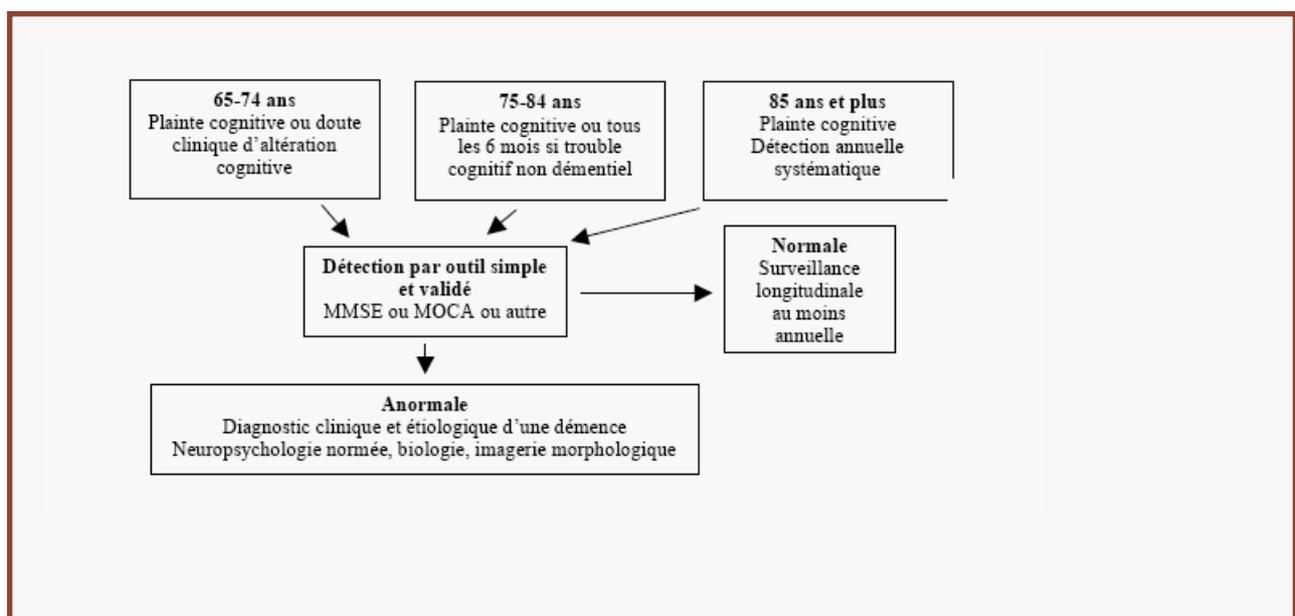
La réalisation d'un examen d'imagerie structurale cérébrale est indispensable au diagnostic de la MA quelque soit le stade de la maladie. **Au stade léger, l'IRM encéphalique doit être réalisée de manière systématique.** Cet examen permettra de ne pas méconnaître l'existence de lésions cérébro-vasculaires importantes ou d'autres causes de démence « curables » ou « neurochirurgicales », et de pouvoir évaluer plus précisément les structures temporales internes atrophiées, notamment les formations hippocampiques. L'IRM avec volumétrie quantitative du lobe temporal interne permettrait de distinguer les patients MA à un stade léger et très léger des sujets sains du même âge. Cependant, cette analyse n'est pas, pour le moment, disponible en routine et pratique clinique quotidienne. L'analyse visuelle qualitative doit pour le moment lui être préférée en portant un intérêt particulier aux régions temporales internes.

La réalisation d'une imagerie fonctionnelle, la TEP (tomographie par émission de positions) et la TEMP (tomographie par émission monophotonique), ne doit pas être systématique lors d'une suspicion de MA au stade léger, mais plutôt réservée en présence de cas atypiques ou de doute diagnostique clinique. De manière générale, en pratique clinique quotidienne, la TEMP de perfusion cérébrale sera préférée à la TEP devant son faible coût et sa meilleure disponibilité bien que moins sensible et moins spécifique.

Enfin, le dosage des biomarqueurs dans le liquide céphalo-rachidien en pratique clinique est recommandé dans le cas des formes atypiques de façon à augmenter la certitude du diagnostic, en cas de doute diagnostique avec des pathologies psychiatriques de façon à signer l'organocité lorsque le dosage des biomarqueurs est positif, et enfin chez les sujets jeunes (plus spécifiques).

Figure 1

Arbre décisionnel et place des différents examens cliniques et paracliniques dans la démarche diagnostique de la MA à un stade léger



III - LE QUESTIONNAIRE DE PLAINTE COGNITIVE (QPC) : UN MOYEN DE REPÉRER EN PREMIÈRE LIGNE LA PLAINTÉ SUSPECTE DE MALADIE D'ALZHEIMER ?

La plainte mnésique est un symptôme subjectif qui peut être prédictrice de démence en dehors même d'anomalies aux tests. Le questionnaire QPC est un questionnaire qui permet un entretien semi dirigé à la recherche de plaintes fréquentes dans la maladie d'Alzheimer (MA) débutante et modérée (score de MMSE entre 18 et 26)⁽³⁾. Les premières difficultés de la maladie concernent la mémoire (troubles évoquant une amnésie hippocampique) et le comportement (repli, modification des activités antérieures). De ce fait, le QPC est volontairement ciblé sur la recherche clinique des premières difficultés de la maladie avérée. Il s'intéresse particulièrement à deux plaintes cognitives très fréquentes au début de la maladie : l'orientation spatiale et le manque de mot. Ce test doit être réalisé avec le sujet sans présence d'un tiers. Il est possible de le réaliser uniquement avec le proche si c'est lui qui « rapporte la plainte ». Le questionnaire a été validé en hétéro-questionnaire.

Questionnaire de Plainte Cognitive (QPC)

- | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| A- Avez-vous ressenti un changement de votre mémoire au cours des 6 derniers mois | OUI/NON |
| B- Avez-vous l'impression que votre mémoire fonctionne moins bien que celle des sujets de votre âge | OUI/NON |
| Avez-vous ces 6 derniers mois (et ce, de façon plus importante qu'avant) (question posée avant chaque item) | |
| 1- RESENTI l'impression d'enregistrer moins bien les événements et/ou entendu plus souvent vos proches dire « je te l'ai déjà dit » | OUI/NON |
| 2- OUBLIÉ un rendez-vous important | OUI/NON |
| 3- PERDU vos affaires plus souvent et/ou plus longtemps que d'habitude | OUI/NON |
| 4- RESENTI des difficultés plus grandes à vous orienter et/ou le sentiment de ne pas connaître un endroit où vos proches vous ont dit que vous étiez déjà venu | OUI/NON |
| 5- OUBLIÉ complètement un événement y compris lorsque vos proches vous l'ont raconté et/ou lorsque vous avez pu revoir des photos de celui-ci | OUI/NON |
| 6- RESENTI l'impression de chercher les mots en parlant (sauf les noms propres) et d'être obligé d'utiliser d'autres mots, de vous arrêter de parler ou de dire plus souvent que d'ordinaire « truc » ou « machin » | OUI/NON |
| 7- REDUIT certaines activités (ou demandé de l'aide à un proche) de peur de vous tromper : activités personnelles (papiers administratifs, factures, déclaration d'impôt, etc...) ou associatives | OUI/NON |
| 8- OBSERVÉ une modification de votre caractère avec un repli sur soi, une réduction des contacts avec autrui voir le sentiment d'avoir moins d'intérêt pour les choses ou moins d'initiative | OUI/NON |

Bilan ou surveillance à instituer :

Score = 3 OUI ou +

Et/ou une réponse « oui » à la question 5

ET/ou deux réponses « oui » aux questions A, 4, 5, 7, 8

Références: (1). Soto M. Communication orale présentée lors du 6ème congrès national sur les unités spécifiques de soins Alzheimer, Paris 19 et 20 décembre 2008 ; (2). Delrieu J et al. « Position paper » sur la maladie d'Alzheimer au stade léger. Communication présentée lors du 6ème congrès national sur les unités spécifiques de soins Alzheimer, Paris 19 et 20 décembre 2008 ; (3). Thomas Antérion C. Communication présentée lors du 6ème congrès national sur les unités spécifiques de soins Alzheimer, Paris 19 et 20 décembre 2008.