

# LA LETTRE DES UNITÉS DE SOINS ALZHEIMER N°26

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

I.S.S.N. 1146-0318

Mars 2010

## 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'unités de court séjour Alzheimer, moyen séjour psycho gériatrique, d'hôpitaux de jour, de centres de jour Alzheimer, de CM, de CMRR, et plus récemment de MAIA ou d'unités renforcées en EHPAD (PASA et unités protégées). 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. Il s'agit d'offrir une réponse graduée et adaptée à chaque situation. Nous devons par ailleurs veiller à ce que les différentes spécialités médicales continuent à travailler ensemble et rester mobiliser face aux défis représentés par la recherche clinique qui reste une étape indispensable à une véritable amélioration du pronostic de la maladie. Le renforcement des CMRR par la mise en place de techniciens de recherche clinique devrait par exemple leur permettre de répondre à ces défis. Ce numéro spécial présente des données récentes de la littérature scientifique qui peuvent apporter des éléments de réponse pour la prise en charge quotidienne des personnes âgées présentant une MA et de leurs aidants.*

### I - L'EXERCICE PHYSIQUE RENFORCE LA RÉPONSE AU VACCIN ANTIGRIPPAL

Dans leur étude, Woods et al<sup>(1)</sup> ont étudié la relation entre l'exercice physique et la réponse au vaccin antigrippal. Cent quarante-quatre personnes de plus de 65 ans (âge moyen 70 ans), sédentaires et vivant à domicile ont été suivies pendant 10 mois. Après tirage au sort, les sujets ont été séparés en 2 groupes. Les sujets du premier groupe pratiquaient des exercices à visée cardiovasculaire comme la marche ou le vélo deux fois par semaine. Dans l'autre groupe, le programme d'activité physique se limitait à des exercices d'assouplissement et d'équilibre. La réponse vaccinale a été mesurée par le taux d'anticorps protecteurs dans le sang. Un test d'effort était également réalisé. Sur les 160 participants inclus, 144 soit 90% ont terminé l'étude avec une excellente observance (83%). L'activité physique modérée, mais pas les exercices d'assouplissement, a conduit à une meilleure réponse vaccinale 24 semaines après l'injection et à l'amélioration des performances cardiovasculaires à l'effort. Le même nombre de cas d'infections respiratoires a été observé dans les 2 groupes, mais elles étaient moins sévères chez les sujets qui suivaient le programme d'activité physique à visée cardiovasculaire.

### II - TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE L'APATHIE DANS LES PATHOLOGIES NEURODÉGÉNÉRATIVES: REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

L'objectif de la revue systématique de la littérature de Drijgers et al<sup>(2)</sup> était d'évaluer l'efficacité des traitements pharmacologiques de l'apathie chez les patients souffrant d'une pathologie neurodégénérative. Les résultats de la recherche bibliographique ont permis d'inclure 35 études : 2 méta-analyses, 13 essais contrôlés randomisés, 14 études ouvertes, 5 séries de cas et un « case report ». Au total, dans 8 études, l'apathie était le critère de jugement principal. Vingt quatre études évaluaient les effets d'inhibiteurs de

\* 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

l'acétylcholinestérase, 5 ceux du méthylphénidate et 6 portaient sur d'autres traitements. La plupart des essais contrôlés randomisés concernant les inhibiteurs de l'Acétylcholinestérase montraient une amélioration légère mais significative de la symptomatologie apathique. Néanmoins, selon les auteurs, de larges études contrôlées randomisées évaluant les effets de traitements sur l'apathie comme objectif principal s'avèrent nécessaires.

### **III - UTILISATION DU LITHIUM DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER: UNE ÉTUDE MULTICENTRIQUE, RANDOMISÉE CONTRÔLÉE EN SIMPLE AVEUGLE CONTRE PLACEBO**

Il a été récemment montré que le lithium contrôlerait une enzyme impliquée dans la phosphorylation de la protéine tau, la GSK-3 (Glycogen Synthase kinase-3). L'inhibition de cette activité enzymatique pourrait ainsi avoir un effet thérapeutique dans la maladie d'Alzheimer (MA). L'objectif de l'étude de Hamper<sup>(3)</sup> est de tester l'effet à court terme du lithium chez des patients atteints de MA au stade léger ( $21 \leq \text{MMS} \leq 26$ ). Soixante dix neuf patients atteints de MA au stade léger ont été recrutés sur 6 centres spécialisés entre novembre 2004 et juillet 2005. Les patients ont été randomisés en deux groupes : un groupe traité par Lithium (n=38) et un groupe sous placebo (n=33). Le suivi a été de 10 semaines. A noter que pour le groupe lithium, les 6 premières semaines étaient occupées par une phase de titration, l'objectif de lithémie étant situé entre 0,5 et 0,8 mmol/L. Le critère de jugement principal était le dosage de la protéine tau phosphorylée dans le LCR et la mesure de l'activité de la GSK-3 au niveau lymphocytaire. Les critères de jugement secondaires étaient le dosage dans le LCR de la protéine tau totale et A $\beta$ 1-42, ainsi que le dosage plasmatique de l'A $\beta$ 1-42, le score à l'ADAS-Cog au MMS et au NPI. Au total, 71 patients (âge moyen 68 ans) ont été traités, et 67 patients ont pu finir l'étude. Aucun effet significatif du lithium n'a été retrouvé sur le dosage dans le LCR de la protéine tau phosphorylée ou sur la mesure de l'activité de la GSK-3 au niveau lymphocytaire. Il en est de même pour les autres marqueurs biologiques utilisés, aucun ne montrant de différence significative entre les deux groupes. En ce qui concerne les échelles cognitives ou comportementales, aucune différence n'était également retrouvée entre le groupe lithium et le groupe placebo (ADAS-Cog (p=0,11), MMS (p=0,47), NPI (p=0,87)). Le nombre d'effets secondaires a été un peu plus important dans le groupe lithium mais de façon non significative (p=0,15). L'intensité des effets secondaires était répartie équitablement entre faible et modéré.

### **IV - L'ÉVOLUTION CLINIQUE DES DÉMENCES SÉVÈRES**

Mitchell<sup>(4)</sup> et Sachs<sup>(5)</sup> ont étudié l'évolution pendant 18 mois de 323 patients présentant une démence sévère avec un score initial de 7 à la GDS et un MMS moyen de 5, dans 22 EHPAD de la région de Boston. 54,8% des patients sont décédés ce qui représente un taux comparable à celui des cancers au stade métastatique et à l'insuffisance cardiaque sévère. Le décès était le plus souvent lié à une pneumonie, des épisodes fébriles et des problèmes d'alimentation. Parmi les sujets décédés, 40,7% ont eu une intervention lourde (hospitalisation, alimentation parentérale ou par sonde gastrique) au cours des trois derniers mois de leur vie. Parmi les familles des patients, 20% seulement étaient au courant que le risque de décès était très élevé à court terme et 18% seulement rapportent que ce pronostic leur avait été présenté par un médecin. Le risque d'intervention lourde dans les 3 derniers mois de survie était huit fois moindre quand les familles étaient au courant du pronostic défavorable. Elles acceptaient ainsi beaucoup mieux les soins palliatifs.

### **V - PRÉSERVER LA SANTÉ DES AIDANTS DE PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE D'ALZHEIMER : IMPACT D'UNE INTERVENTION DESTINÉE AUX CONJOINTS**

L'objectif de l'essai randomisé conduit par Mittelman et al<sup>(6,7)</sup> était d'étudier l'effet d'une intervention de soutien psychosocial (versus prise en charge habituelle) sur l'état de santé perçu de 406 conjoints aidants de patients atteints de maladie d'Alzheimer (MA) vivant au domicile, recrutés entre 1987 et 1997 dans une clinique de la ville de New York et suivis durant 9,5 ans. L'intervention consistait en des sessions de soutien et d'accompagnement individuelles et familiales, la participation à un groupe de parole, ainsi qu'un dispositif de soutien téléphonique. Le groupe bénéficiant de l'intervention avait un état de santé perçu significativement supérieur au groupe de comparaison dès le 4ème mois et cette différence se maintenait durant 2 ans après ajustement sur l'état de santé perçu à l'inclusion, l'éventuel décès du patient, son placement en institution, la dépressivité et la satisfaction de l'aidant vis-à-vis du soutien social. Un résultat identique était observé pour le nombre de pathologies déclarées par l'aidant.

## **VI - FACTEURS IMPLIQUÉS DANS LES DISCORDANCES ET LES CONCORDANCES DE SOMMEIL ENTRE LE PATIENT ALZHEIMER ET SON AIDANT**

Près d'un tiers des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) sont affectés par des troubles du sommeil. Les modifications du comportement qui en découlent sont souvent à l'origine de l'institutionnalisation des patients. Deux tiers des aidants sont eux aussi sujets à des troubles du sommeil. L'équipe de Mc Curry<sup>(8,9)</sup> a mesuré la concomitance des troubles du sommeil chez le patient et l'aidant, la variabilité de ces troubles au cours du temps et les facteurs associés à la concomitance ou non des troubles du patient chez le patient et l'aidant. Un enregistrement par actigraphie a été réalisé durant une semaine chez 44 couples patients-aidants participant à l'étude NITE. Le but était de mesurer l'activité des patients et des aidants, l'indice d'éclairement, et l'efficacité du sommeil des patients et des aidants. Les facteurs supposés associés à des troubles du sommeil ont été colligés chez le malade et l'aidant : données démographiques (âge, sexe, durée d'évolution des troubles cognitifs), utilisation d'hypnotiques, partage ou non de la même chambre, MMSE, dépression (mesurée par la Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD) et le Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), le SF-36, et le Dementia Management Strategies Scale (DMSS) utilisé pour mesurer la fréquence à laquelle l'aidant a recouru à des techniques dites actives d'encouragement ou de critique. Pour chaque nuit de la semaine, chaque sujet (patient ou aidant) a été classé en bon ou mauvais dormeur en fonction de l'efficacité du sommeil (supérieure ou non à 85%). Trois groupes ont ainsi été obtenus : patients et aidants « bons dormeurs », patients et aidants « mauvais dormeurs », patients « bons dormeurs » / aidants « mauvais dormeurs » ou patients « mauvais dormeurs » / aidants « bons dormeurs ».

Les aidants étaient en majorité des femmes, plus jeunes que les patients. Les aidants se réveillaient moins souvent et passaient moins de temps au lit que les malades. Les patients étaient atteints d'une forme modérément sévère de la maladie (MMSE moyen de 12,6/30). Les scores de dépression étaient élevés chez les patients et les aidants. Chez les patients, le coefficient de corrélation d'une nuit à l'autre le plus élevé était celui de l'heure du coucher, et le plus faible, celui du temps de sommeil total par nuit. Chez les aidants, inversement, la corrélation la plus faible correspondait à l'heure du coucher, et la plus élevée à celle du temps de sommeil total par nuit. Ces données doivent cependant être pondérées du fait de l'extrême variabilité des mesures intra et inter groupes. Aucun effet de l'âge, du sexe ou de la prise d'hypnotiques n'a été observé. Les facteurs de risque de mauvaise nuit pour les patients et les aidants étaient une démence sévère et d'évolution longue, une dépression et un score SF-36 diminué. Les patients prenant des hypnotiques avaient un risque 6 fois plus élevé de passer une mauvaise nuit. Pour les aidants, les hommes avaient 9 fois plus de risque de passer une mauvaise nuit que les femmes, et le risque de passer une mauvaise nuit augmentait si la nuit précédente avait été mauvaise, et si l'aidant avait utilisé une prise en charge dite active ou fondée sur la critique. Les facteurs de risque de discordance étaient la dépression du patient et l'utilisation d'une prise en charge fondée sur l'encouragement. Quelque soit le mode de comparaison entre les deux groupes, ni le fait de partager la même chambre, ni le fait que l'aidant soit déprimé, ne pouvaient préjuger de la concordance ou de la discordance de qualité de sommeil. Toutes ces variables ont été retrouvées avec un seuil d'efficacité du sommeil à 85% et donc plus élevé que ce qui est normalement retrouvé chez les sujets âgés (80%).

En conclusion, il existe une grande variabilité de la qualité du sommeil d'une nuit à l'autre pour le patient et l'aidant. Les facteurs de mauvaise qualité de sommeil pour le patient sont la démence sévère, la dépression et la prise d'hypnotiques, et pour l'aidant, le sexe masculin, le mauvais sommeil la nuit précédente, et une thérapie fondée sur la critique. Le partage de la même chambre, et la dépression de l'aidant, ne sont pas responsables d'une nuit de mauvaise qualité pour l'un ou l'autre des sujets (que ce soit l'aidant ou le patient).

## **VII - TRADUCTION DU PROGRAMME D'INTERVENTION REACH AUPRÈS DES AIDANTS POUR UNE UTILISATION PAR LES AGENCES RÉGIONALES DU VIEILLISSEMENT : LE PROGRAMME REACH OUT**

Différentes études ont été réalisées dans le cadre du programme REACH montrant une amélioration significative de la qualité de vie des aidants et une diminution des cas de dépression lorsque l'on mettait en place une prise en charge interventionnelle globale et multidimensionnelle auprès du couple aidant-malade. Toutefois, la lourdeur du programme d'intervention le rendait peu applicable en pratique courante. Une adaptation et une simplification de ce programme ont été réalisées et appelées REACH OUT (Resources for Enhancing Alzheimer's Caregiver Health Offering Usefull Treatments); la faisabilité et l'efficacité de ce

programme ont été étudiées en pratique courante. Il s'agit d'une étude comparative avant et après traitement sans groupe témoin<sup>(10)</sup>. Deux cent soixante-douze aidants reconnus pour avoir un fardeau significatif (48 % d'époux (ses), 46 % d'enfants) ont été inclus. Ces aidants devaient prendre en charge des patients âgés de plus de 60 ans, ayant un diagnostic de démence et vivant à domicile. Ils ont bénéficié de 4 visites à domicile et de 3 contacts téléphoniques sur une période de 4 mois ainsi que d'un programme d'intervention (information au sujet de la maladie, santé de l'aidant, sécurisation de l'environnement, gestion des troubles du comportement, gestion du stress). L'analyse a porté sur 236 couples aidants-aidés. Une amélioration subjective du fardeau de l'aidant, de l'état de santé de l'aidant, de l'humeur et du soutien social, ainsi qu'une réduction du sentiment de frustration et des conduites à risque de l'aidant, une réduction des troubles du comportement et de l'humeur du patient ont été notées. La faisabilité du programme a été jugée acceptable par les aidants et le personnel intervenant qui se déclarent satisfaits des interventions. Les auteurs concluent que la prochaine étape est l'intégration du programme d'intervention dans les services courants délivrés par les organismes d'aide à domicile.

### **VIII - FACTEURS LIÉS À LA QUALITÉ DE VIE DE PATIENTS ALZHEIMER : COMPARAISON ENTRE PERCEPTION DES PATIENTS ET DES AIDANTS**

Dans leur étude, Conde-Sala et al<sup>(11)</sup> se sont intéressés à l'étude des déterminants de la qualité de vie chez des patients déments recrutés via un service hospitalier spécialisé. La qualité de vie était évaluée par la QOL-AD. Cette échelle est composée de 2 questionnaires ; le premier s'intéresse à la qualité de vie du malade auquel on demande d'estimer 13 aspects comme sa santé physique, son humeur, sa forme, ses relations familiales... Le deuxième questionnaire est à destination de l'aidant, on lui demande d'évaluer la qualité de vie du malade en se mettant à sa place. Chaque aspect est coté de 1 (mauvais) à 4 (excellent), un score élevé indiquant une bonne qualité de vie. D'autres variables ont été prises en compte dans l'évaluation : les troubles comportementaux (NPI), les activités de la vie quotidienne (DAD), le statut cognitif (MMSE) du malade, la qualité de vie de l'aidant (SF-12) et son fardeau (zarit). Les malades estimaient avoir une meilleure qualité de vie que l'estimation faite par les aidants pour presque tous les items (sauf l'item cadre de vie). Le score total montrait une estimation significativement différente (34.4 vs 31.3,  $p < 0.001$ ). Les patients estimant avoir une meilleure qualité de vie étaient des hommes, mariés, vivant avec leurs conjoints et dans leurs propres maisons. On retrouvait exactement les mêmes variables pour l'évaluation faite par les aidants. Une association significative était observée entre l'estimation d'une mauvaise qualité de vie par les malades et la dépression, l'apathie et le score total à la NPI. Étonnement, le statut cognitif des patients n'était pas corrélé à la qualité de vie estimée par les patients ou par les aidants. La qualité de vie du malade est estimée meilleure par le malade et l'aidant lorsque ce dernier est plus âgé. En effet, les enfants aidants évaluent une moins bonne qualité de vie du malade que les conjoints aidants (30.5 vs 32.9,  $p < 0.01$ ). Un fardeau élevé de l'aidant était significativement associé avec une moins bonne qualité de vie estimée par le malade ( $p = 0.022$ ) et par l'aidant ( $p < 0.001$ ).

**Références :** (1) Woods JA et al. J Am Geriatr Soc. 2009;57:2183-2191; (2) Drijgers RL et al. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009 28(1):13-22; (3) Hampel H et al. Journal of Clinical Psychiatry 2009 70(6):922-931; (4) Mitchell SL et al. New England Journal of Medicine 2009 361(16):1529-1538 ; (5) Sachs GA. New England Journal of Medicine 2009 361(16):1595-1596; (6) Mittelman S et al. Am J Geriatr Psychiatry 2007 ; 15, 9 : 780-789 ; (7) Gardette V. Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif, Recherche et pratique clinique 2009, vol 14 : 241-245; (8) McCurry SM et al. Sleep 2008 ; 31,5 : 741-780 ; (9) Cochen V. Maladie d'Alzheimer et déclin cognitif, Recherche et pratique clinique 2009, vol 14 : 246-248; (10) Burgio LD et al. The Gerontologist 2009; 49 (1): 103-116 ; (11) Conde-Sala JL et al. International Journal of Geriatric Psychiatry. 2009;24(6):585-94.