



Etude A3C: « Agitation et Agressivité chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer : une étude de Cohorte »
Résultats préliminaires des 65 premiers patients inclus

Maria Soto⁽¹⁾, Adelaïde de Mauléon⁽¹⁾, Maryline Duboué⁽¹⁾, Clarisse Lafon⁽¹⁾, Sophie Hermabessière⁽¹⁾, Hélène Villars⁽¹⁾, Pascal Saidlitz⁽¹⁾, Julien Delrieu⁽¹⁾, Benjamin Zakine⁽²⁾, Fati Nourhashémi⁽¹⁾, Bruno Vellas⁽¹⁾

(1) Pôle de Gériatrie, CHU Toulouse, UMR 1027

(2) ETHYPHARM, Département Medical, Saint-Cloud

Etude A3C: « Agitation et Agressivité chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer : une étude de Cohorte »

« **L'agitation** regroupe un ensemble de manifestations telles que l'instabilité motrice, l'agressivité verbale ou physique, le refus aux soins, l'hyperactivité, le comportement moteur aberrant, l'errance, les cris, l'irritabilité et la désinhibition »

Etude A3C: Introduction

- Agitation et agressivité (A/A): fréquent en EHPAD et à domicile (20-60%)

Lyketsos et al., 2000; Selbaek et al., 2013

- Retentissement majeur: patient, famille, soignants et système de santé

- Traitements pharmacologiques disponibles peu efficaces avec graves EI

Schneider et al., 2006; Kales et al., 2012; Langballe et al., 2014; Kales et al., 2015.

Etude A3C: rationnel

- Résultats décevants des essais contrôlés randomisés:
 - absence de définition de l'A/A
 - absence de critère de jugement d'efficacité
 - effet placebo important

Soto et al., 2014

- Justification d'une cohorte spécifique des patients MA avec A/A:
 - Peu de données sur l'histoire naturelle de l'A/A
 - Cohortes disponibles

Etude A3C: Objectif principal

Contexte:

Dans la pratique courante il est recommandé d'utiliser des échelles (NPI, CMAI). Mais: Quelle est la pertinence clinique des scores mesurés?

Recommandations HAS 2009

Objectif principal: Etudier la corrélation entre:

➤ **L'évolution de la sévérité de l'A/A (NPI-C)**

de Medeiros et al., 2010

ET

➤ **La pertinence clinique du changement observé par le clinicien (mADCS-CGIC)**

Drye et al., 2012

Etude A3C: Objectifs secondaires

- Etudier la corrélation entre l'évolution de la sévérité de l'A/A avec l'échelle CMAI et la pertinence clinique du changement observé par le clinicien
- Déterminer les facteurs prédictifs pouvant influencer l'A/A
- Identifier et décrire les différents phénotypes d'agitation
- Étudier la coexistence d'autres symptômes
- Étudier la variance propre des échelles
- Évaluer le retentissement ressenti par l'aidant
- Étudier l'évolution du statut fonctionnel, cognitif et de la qualité de vie du patient
- Décrire les modalités de prise en charge médicamenteuses et non-médicamenteuses de l'A/A
- Étudier les conséquences économiques de l'A/A

Méthodologie

- **Étude de soins courants, observationnelle, multicentrique, prospective, longitudinale, de type cohorte.**

- Nombre total de patients à inclure: **330**

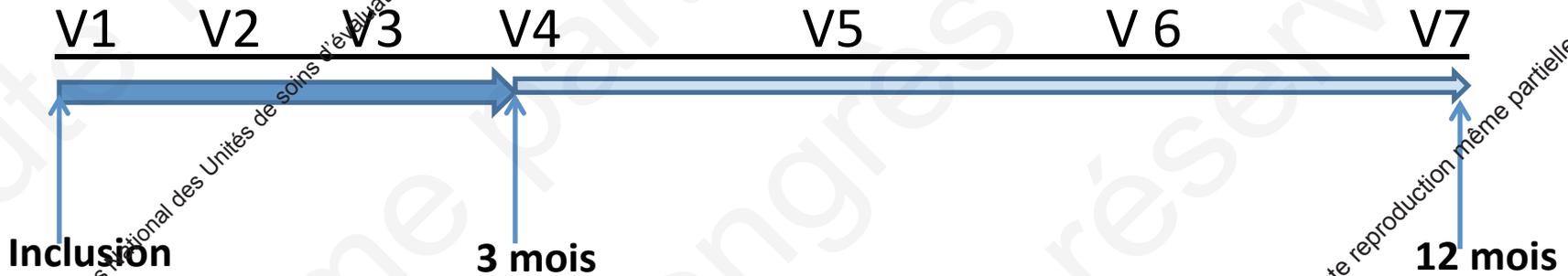
- **Dans 2 milieux de vie:**

- **100 patients en EHPAD**

- **230 patients à domicile**

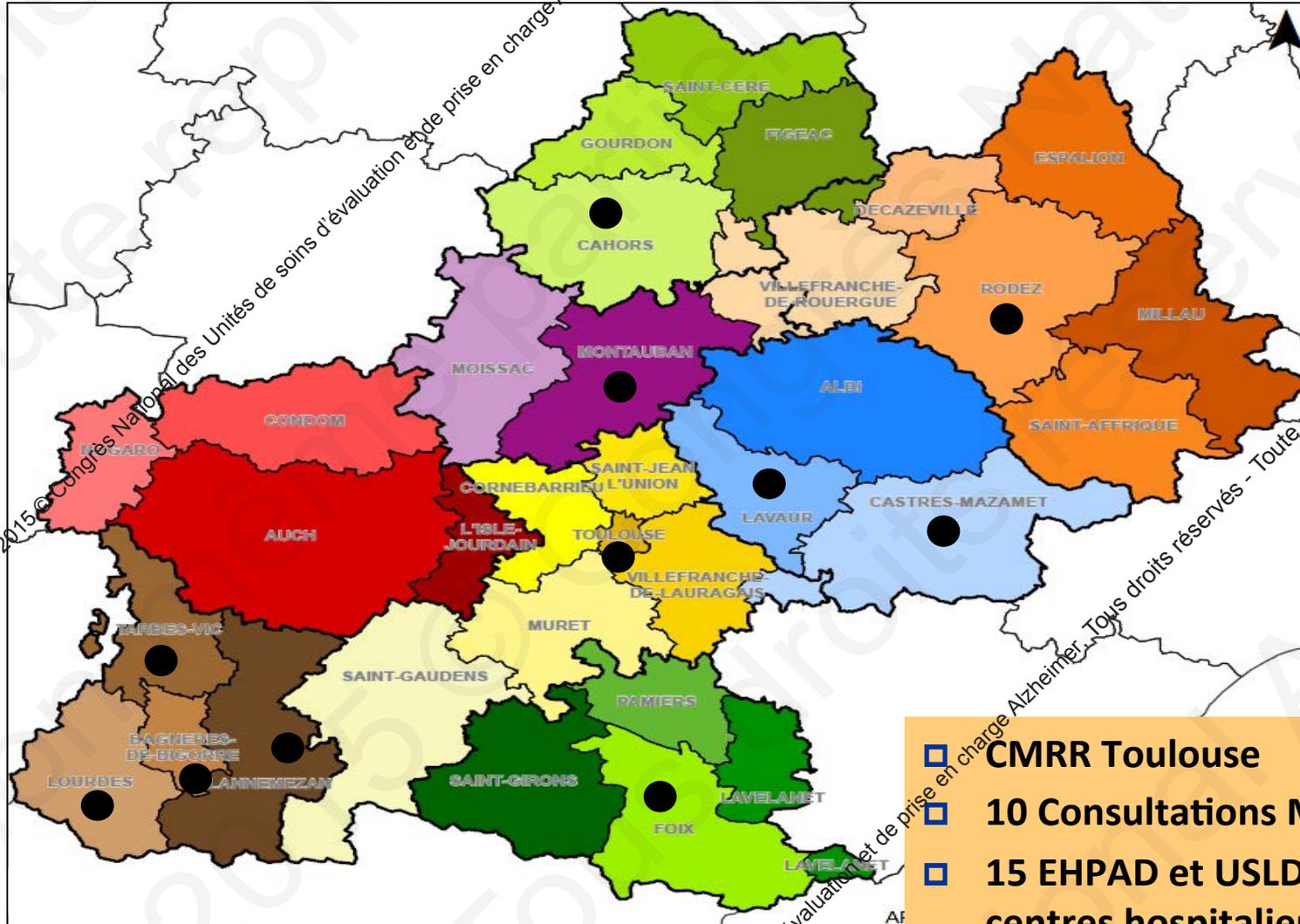
Schéma de l'étude

- Durée d'inclusion = 24 mois



- Début des inclusions à Toulouse en Novembre 2014
- Activation des autres centres Septembre 2015

Centres investigateurs en Midi-Pyrénées



- CMRR Toulouse
- 10 Consultations Mémoire
- 15 EHPAD et USLD attachés aux centres hospitaliers

Critères d'inclusion

- Patient ≥ 60 ans, homme et femme,
- Patient présentant une MA (tous stades de la maladie),
- Patient présentant SPCD type A/A (score ≥ 4 dans au moins 1 domaine A/A, désinhibition, irritabilité, et/ou comportement moteur aberrant du NPI avec score de fréquence ≥ 2),
- Accord de participation signé par patient ou représentant légal, personne de confiance ou famille,
- Patient avec couverture sociale
- Critères IPA diagnostiques de l'agitation

Critères d'inclusion

– Si patient à domicile :

- **Présence d'un aidant clairement identifié qui assume l'essentiel de la prise en charge (au moins 2 heures, 3 fois par semaine) en mesure de compléter le questionnaire,**

et

- **Disponibilité de l'aidant pour accompagner le patient lors des consultations.**

– Si patient en institution:

- **Il/elle doit y séjourner depuis plus de 60 jours avant l'inclusion.**

Critères d'exclusion

- **Pathologie cérébrale autre que MA**
- **A/A secondaire à des traitements concomitants ou à une pathologie médicale ou psychiatrique,**
- **Épisode dépressif majeur,**
- **Symptômes psychotiques de type délire et hallucination (score ≥ 4 du NPI),**
- **Participation concomitante à une autre recherche pouvant influencer la passation des tests de notre étude.**

Recueil de données

✓ **Repose essentiellement sur la passation des échelles standardisées:**

- NPI-C <http://www.cmrr-nice.fr/?p=outils-professionnels>
- CMAI
- CGI-S, mADCS –CGIG
- ADL
- MMSE
- RUD
- Qualité de vie patient

✓ **Questionnaire à l'attention de l'aidant pour évaluer l'impact sur l'aidant de la prise en charge du patient**

✓ **Traitement spécifique de la MA et des psychotropes à chaque visite**

✓ **Mesures non-pharmacologiques à chaque visite**

✓ **Antécédents et pathologies concomitantes**

2015 © Congrès National des Sociétés de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Flowchart de l'étude A3C: objectif d'inclusion: 320

Patients recrutés, n=115

Inclusion n=115

Sorte d'étude = 6

- 4 dcd
- 1 perdu de vue
- 1 retrait de consentement

Fin de suivi = 2

Follow-up

- M0 n=26
- M1 n=17
- M2 n= 22
- M3 n=24
- M6 n=5
- M9 n=7
- M12 n=5

M(i) : Mois de Suivi

2015 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Résultats préliminaires des 65 premiers patients: caractéristiques à l'inclusion

2015 © Congrès National des Unités de soins, d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2015 © Congrès National des Unités de soins, d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

Données descriptives des 65 premiers patients inclus dans l'étude A3C

Sociodémographiques		
Age (ans), médiane (p25-p75)		83.3 (79.4-87.4)
Sexe (femme), n(%)		41 (66.1%)
Lieu de vie (n=13), n(%):		
domicile		52 (80.0%)
EHPAD		13 (20.0%)
EHPAD unité spécifique		5 (7.7%)
Intervenants professionnels à domicile, n(%)		
IDE ou AS		27 (49.1%)
Kinésithérapeute		2.7 (4.2%)
Orthophoniste		2.7 (4.2%)
ESA		1.4 (2.1%)
Aidant Principal	Age (ans), médiane (p25-p75)	72 (55.8%)
	Sexe (femme), n(%)	34 (66.7%)
	Conjoint, n(%)	27 (52.9%)
	Enfant, n(%)	17 (33.3%)
	Epuisement, n(%)	28 (62.2%)

Données descriptives des 65 premiers patients inclus dans l'étude A3C

Médicales		
MMSE, médiane (p25-p75)		11 (4-15)
Stade de sévérité	Léger (MMSE >20)	5 (7.2%)
	modérée (MMSE 11-20)	35 (50.7%)
	sévère (MMSE <11)	34 (49.3%)
ADL, médiane (p25-p75)		4 (2.5-5)
Traitement spécifique Alzheimer, n(%):		
- Anticholinéserasiques		40 (70.8%)
- Memantine		25 (29.2%)
Traitement psychotrope, n(%)	Neuroleptiques	33 (22.6%)
	Antidépresseurs	44 (30.1%)
	Benzodiazépines	39 (26.7%)
	Autres	28 (19.2%)
Station unipodale anormale, n(%)		59 (84.3%)

Caractéristiques psycho-comportementales

NPI par items, n(%) :	
idées délirantes	2 (3.1%)
hallucination	0 (0.0%)
agitation/agressivité	36 (55.4%)
anxiété	35 (53.8%)
dysphorie	18 (27.7%)
exaltation de l'humeur	4 (6.2%)
apathie/indifférence	4 (6.2%)
désinhibition	28 (43.1%)
irritabilité/instabilité de l'humeur	10 (15.4%)
comportement moteur aberrant	53 (81.5%)
sonneils	45 (69.2%)
appétit/troubles de l'appétit	25 (38.5%)
	38 (58.5%)
Critères IPA, n(%)	65 (100%)
CGI-S, n(%) :	
légèrement malade	5 (7.9%)
modérément malade	19 (30.2%)
manifestement malade	27 (42.9%)
gravement malade	9 (14.3%)
parmi les plus malades	3 (4.8%)
CMAI médiane (p25-p75)	59 (52-69)
Mesures non-pharmacologiques	
Patient	13.5 (20.7%)
Aidant	8.1 (12.4%)
Environnement	12.1 (18.6%)

2015 © Congrès National des Unités de soins d'évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute

Nat. Congrès réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

évaluation et de prise en charge Alzheimer, Tous droits réservés - Toute

Discussion

- Première utilisation des critères de l'agitation de l'IPA dans une étude
- Taux faible d'intervention des professionnels (sauf IDE)
- Aidant âgé et épuisé
- Les traitements pharmacologiques sont plus fréquemment prescrits que les non-pharma
 - sur l'aidant! (12%)
 - AD (30%) vs. NRL (22%)
- Difficulté et adaptation du suivi, («double consultation»)
- Intérêt de décrire les différents phénotypes de l'agitation (analyses NPI-C en cours)

Retombées cliniques attendues

- Identifier des facteurs potentiellement modifiables associés à l'évolution de l'A/A, afin d'optimiser les modalités de prise en charge des patients
- Contribuer, grâce à une meilleure connaissance de la pertinence clinique des échelles d'évaluation de l'A/A, à optimiser la communication et la transmission des données entre les professionnels et ainsi à homogénéiser les pratiques en termes de diagnostic, d'évaluation et de traitement des SPCD perturbateurs

Retombées de recherche attendues

- Améliorer le schéma des futurs essais qui testeront l'efficacité des molécules pour le traitement de l'A/A dans la MA :
 - Déterminer le critère de jugement principal d'efficacité de référence (« gold-standard ») pour ces types d'essais.
 - Une meilleure connaissance de la variabilité interne des échelles mesurant l'A/A est également indispensable pour le calcul du nombre de sujets nécessaires.
- Obtenir une meilleure connaissance du phénotype de l'A/A aiderait:
 - à mieux caractériser l'entité clinique de l'A/A pour étudier les dysfonctionnements sous-jacents dans les régions et/ou circuits neuronaux
 - et ainsi faciliter la découverte de nouveaux traitements qui cibleront les différents sous-phénotypes de l'agitation.

Perspectives

- Etude de biomarqueurs dans les formes légers à modérées (BIO-A3C):
 - TEP amyloïde et Tau
 - IRMf, DTI
 - PL
- Sous-groupe des patients ayant une psychose cliniquement significative (hallucination et/ou délires NPI ≥ 4)

Liste des investigateurs

- **Le CHU de Toulouse:**
 - **Principal Investigateur : Dr. Maria SOTO**
 - **Co-Investigateurs : Pr. Bruno VELLAS,
Pr. Fati NOURASHÉMI,
Dr. Julien DELRIEU,
Dr. Adélaïde DE MAULÉON
Dr. Clarisse LAFFON
Dr. Sophie HERMABESSIERE
Dr. Hélène VILLARS
Dr. Ingrid BINOT**
 - **Responsable USLD : Pr. Yves ROLLAND**
 - **Pr. Sandrine Andrieu, Christophe Morin**
- **Dr Benjamin Zakine: Ethypharm**

Investigateurs associés

•Pamiers - Foix :

- Dr.Lawrence Bories
- Dr. BASSET BERGES Marie F.

•Montauban :

- Dr. SUDRES KRISTEL
- Dr. ROUSTAN

•Tarbes bigorre,

Lannemezan :

- Dr. Bordes Serge
- Dr. Yanick Gasnier

• Lourdes:

- Dr.Couderc MARTIN
- Dr Pucheu JEAN-FRANÇOIS

Rodez :

DR. Kaya Vaur Danièle

• Cahors:

- Dr. KOSTEK

• Castres :

Dr CUFU

Dr. DARDENNE

Dr. Coirault-Venard Christine

DR MN SCIOLLA

DR JN TOMBOLAHY

DR R FEUGAS

DR M HASSON

• Lavaur :

Françoise DESCLAUX

Dr Marty Jean-Pierre

