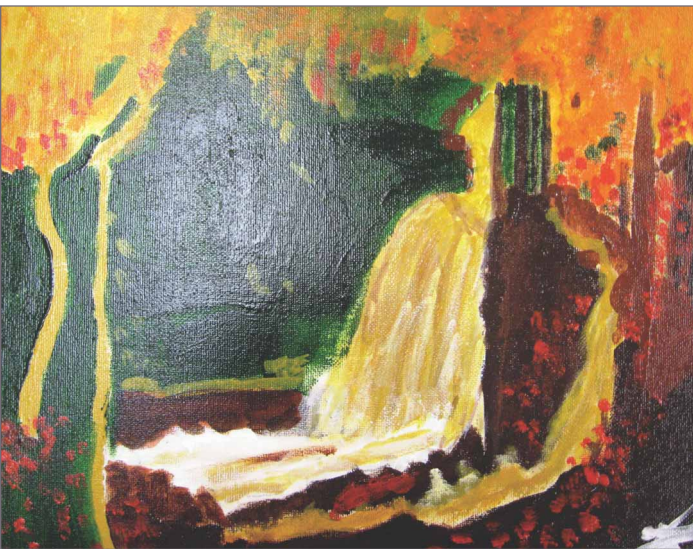


# de la maladie d'Alzheimer et autres démences



Une scène d'automne par Ken MacManus  
Acrylique sur toile, 2009  
11x14

## **THÈME ABORDÉ :** **Approches thérapeutiques**

### **Le point sur une décennie de pharmacothérapie** 4

*Marie-Pierre Thibodeau, M.D. et  
Fadi Massoud, M.D.*

### **Médicaments candidats : Approche pharmacologique à la MA** 10

*Serge Gauthier, M.D., FRCPC*

### **Les traitements non pharmacologiques : une approche différente de la MA** 13

*Virginie Gardette, M.D., Nicola Coley, M.Sc.  
et Sandrine Andrieu, M.D., Ph.D.*

### **Mythes véhiculés dans les médias** 23

*Peter Lin, M.D., CCFP*

### **Musique et mémoire à long terme chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer** 31

*Jack Diamond, B.Sc., MB, BS, Ph.D.*

# de la maladie d'Alzheimer et autres démences



L'artiste Ken MacManus (1919-2010)  
Photographie offerte par Shelley Klammer  
(Centre George-Derby) et la Society for the Arts in  
Dementia Care

## Sur la page couverture...

Quand il a été admis au Centre George-Derby de Burnaby, en Colombie-Britannique, Ken MacManus est devenu un artiste pour la première fois, et ses projets artistiques ont été pris en charge par le personnel du studio d'art. Quelques mois plus tard, Ken a découvert qu'il était un peintre paysagiste de talent : « Je ne savais pas que j'étais un bon artiste! Avoir su, j'aurais peint toute ma vie », disait-il.

Ken a étudié le Groupe des Sept en profondeur, exprimant une prédilection particulière pour Tom Thompson, un maître-peintre paysagiste. Il a été fortement influencé par ce groupe de peintres et a souvent réinterprété leur travail d'une manière plus douce. Le style confiant de la peinture de Ken qui utilisait des croquis fait au crayon et des applications audacieuses de la couleur donne l'impression qu'il peignait depuis de nombreuses années. Il a démontré une grande passion pour son art et a passé plusieurs heures à observer la composition et la couleur. Ken est décédé le 11 juin 2010.

## Comité de rédaction

### PRÉSIDENT

**Peter N. McCracken, M.D., FRCPC**

Professeur émérite de médecine,  
Département de gériatrie,  
Université de l'Alberta  
Edmonton (Alberta)

**Paul J. Coolican, M.D., CCFP, FCFP**

Médecin de famille, *St. Lawrence Medical Clinic*  
Morrisburg (Ontario)  
Membre du personnel médical,  
*Winchester District Memorial Hospital*  
Winchester (Ontario)

**Shannon Daly, inf., M.N.**

Infirmière en chef,  
*Edmonton South Side Primary  
Care Network*  
Edmonton (Alberta)

**Serge Gauthier, M.D., CM, FRCPC**

Professeur de neurologie et de  
neurochirurgie, de psychiatrie et de  
médecine, Université McGill  
Centre McGill d'études sur le vieillissement  
Montréal (Québec)

**Bernard Groulx, M.D., CM, FRCPC**

Psychiatre en chef,  
Hôpital Sainte-Anne-de-Bellevue  
Professeur agrégé,  
Université McGill  
Centre McGill d'études sur le vieillissement  
Montréal (Québec)

**Nathan Herrmann, M.D., FRCPC**

Professeur, Université de Toronto  
Chef, Service de gérontopsychiatrie  
Centre des sciences de la santé Sunnybrook  
Toronto (Ontario)

**Peter J. Lin, M.D., CCFP**

Ancien directeur médical,  
Centre pour la santé et le bien-être,  
Université de Toronto à Scarborough  
Directeur, initiatives de projets de soins de  
santé primaires, Centre canadien de  
recherche en cardiologie  
Directeur médical, *Lincorp Medical Inc.*  
Toronto (Ontario)

**Kenneth J. Rockwood, M.D., MPA, FRCPC**

Professeur de gériatrie et de neurologie,  
Chaire Kathryn Allen Weldon  
Professeur de recherche sur la maladie  
d'Alzheimer,  
Université Dalhousie  
Directeur, Réseau canadien d'application de  
la recherche sur les démences  
Halifax (Nouvelle-Écosse)

Le Comité de rédaction examine en toute liberté les articles publiés dans cette revue et est responsable de leur exactitude. Les annonceurs n'exercent aucune influence sur la sélection ou le contenu des articles publiés.

## Équipe de rédaction

**Paul F. Brand**

Directeur de la publication

**Russell Krackovitch**

Directeur de la rédaction,  
projets spéciaux

**Katherine Ellis**

Rédactrice junior

**Catherine de Grandmont**

Rédactrice-révisure  
(français)

**Donna Graham**

Coordonnatrice de la  
production

**Dan Oldfield**

Directeur de la  
conception graphique

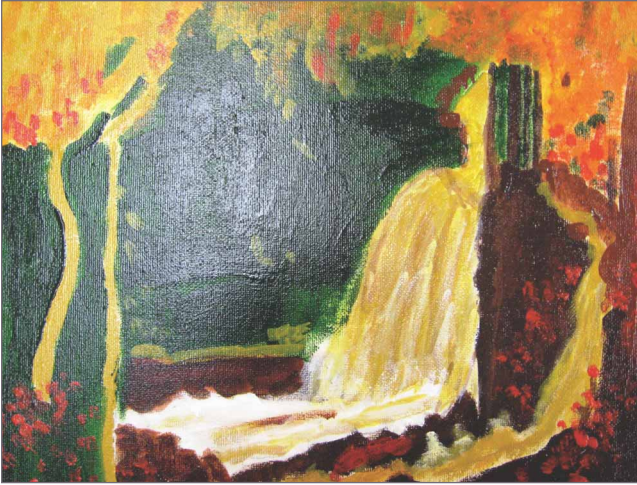
**Jennifer Brennan**

Services administratifs

**Robert E. Passaretti**

Éditeur

Copyright 2010 STA HealthCare Communications inc. Tous droits réservés. Ce document est publié par STA HealthCare Communications inc. Les opinions exprimées dans ce document sont celles des auteurs et elles ne reflètent pas nécessairement celles de l'éditeur. Les médecins doivent tenir compte de l'état de chaque patient et doivent consulter les monographies de produit approuvées officiellement avant de poser un diagnostic, de prescrire un traitement ou d'appliquer un procédé d'après les suggestions faites dans ce document, enregistrement n° 40063348.



Artiste : Ken MacManus  
Acrylique sur toile, 2009  
11x14

## Les multiples défis de la maladie d'Alzheimer

Par Kenneth Rockwood, M.D., MPA,  
FRCPC

La maladie d'Alzheimer pose à la société un défi de taille, particulièrement en raison de la dépendance progressive des patients envers leurs aidants (famille ou soignants) au fur et à mesure de l'évolution de la démence. Cette dépendance n'est pas uniquement liée à la progression du nombre de plaques et d'enchevêtrements, ou à l'augmentation du taux d'un nombre toujours grandissant de marqueurs biologiques. En fait, les patients sont affectés par des maladies physiques concomitantes, dans un contexte social particulier, tandis que leur cognition, leur fonctionnement et leur mémoire se détériorent sous l'effet de la démence.

Le présent numéro de la *Revue canadienne de la maladie d'Alzheimer* et autres démences reflète les multiples dimensions de la démence. Il souligne que nous devons, comme professionnels de la santé, disposer d'un répertoire de solutions étendu et solide.

Dans leur article, les docteurs Marie-Pierre Thibodeau et Fadi Massoud font une mise à jour sur les inhibiteurs de la cholinestérase et la mémantine qui, souvent, réduisent la dépendance et améliorent la cognition et le comportement. Le Dr Serge Gauthier, quant à lui, expose les perspectives offertes par les nouveaux médicaments, notamment les « agents modifiant le cours de la maladie », dont l'impact sur les marqueurs biologiques pourrait servir d'indice d'efficacité.

L'article « Les traitements non pharmacologiques : une approche différente de la MA », par les docteurs Virginie Gardette, Nicola Coley et Sandrine Andrieu, souligne l'utilité des approches non pharmacologiques dans les domaines de la cognition, du comportement et de l'interaction sociale.

Finalement, le Dr Peter Lin, personnalité médiatique expérimentée, nous aide à comprendre les mythes médiatiques entourant la démence et le Dr Jack Diamond, directeur scientifique de la Société Alzheimer, souligne comment l'étude des effets de la musique dans la démence, en plus de nous offrir une modalité de traitement, nous aide à mieux comprendre les fonctions cognitives.

On a longtemps cru que la compétence des soignants n'avait guère d'importance dans la démence, les patients n'ayant besoin, semblait-il, d'aucune expertise particulière. Toutefois, quelques moments de réflexion (et la lecture du présent numéro) nous font prendre conscience des nombreux défis que la démence pose aux soignants. Ceux-ci doivent disposer de connaissances étendues dans de nombreux domaines afin de faire face aux besoins multiples des patients affectés par ces maladies tant redoutées.

# Le point sur une décennie de pharmacothérapie

Les médicaments actuellement employés dans le traitement des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (MA) ne modifient pas le cours de la maladie, mais offrent plutôt un soulagement des symptômes en stabilisant le fonctionnement, la cognition et le comportement. Malgré l'évolution des traitements pharmacologiques au cours des 10 dernières années, la communauté médicale attend toujours la nouvelle molécule qui s'attaquera à la maladie à un stade plus précoce et permettra d'en freiner sa progression.

*Par Marie-Pierre Thibodeau, M.D. et Fadi Massoud, M.D.*

La maladie d'Alzheimer (MA) est la maladie neurodégénérative la plus fréquente chez les adultes vieillissants. À travers le monde, on estime que plus de 35 millions de personnes souffriront de démence en 2010, ce qui correspond à plus d'un nouveau cas toutes les sept secondes<sup>1</sup>. Le Rapport mondial de 2009 sur la maladie d'Alzheimer a pour sa part prédit que la prévalence mondiale de la démence allait doubler presque tous les 20 ans, avec un nombre estimé de 65,7 millions de cas diagnostiqués en 2030 et 115,4 millions en 2050<sup>1</sup>. À l'heure actuelle, plus de 500 000 Canadiens ont reçu un diagnostic de démence, ce

qui représente un Canadien sur 11 de plus de 65 ans et près de quatre sur 11 de plus de 85 ans. À mesure que la population actuelle vieillira – la première vague des « baby-boomers » aura 65 ans en 2011 – la proportion de personnes affectées par la démence augmentera considérablement.

Les coûts et le fardeau significatifs ainsi imposés au système de soins de santé canadien continueront également de s'alourdir. Le coût annuel de la démence au Canada a été évalué à 15 milliards de dollars en 2008 et atteindra les 153 milliards de dollars d'ici 2038, si rien n'est fait<sup>2</sup>. De plus, pour la démence seulement, le nombre d'heures que les aidants naturels consacrent aux soins devrait plus que tripler, pour passer d'environ 231 millions d'heures en 2008 à 756 millions d'heures en 2038. Les aidants naturels font face à de lourdes contraintes physiques et psychologiques : de 40 % à 75 % d'entre eux reçoivent éventuellement un diagnostic de maladie psychologique et de 15 % à 32 % souffrent de dépression<sup>3</sup>.

Depuis plusieurs années, les scientifiques à travers le monde essaient de s'attaquer à ces problèmes en

cherchant les moyens de modifier la progression de la MA. Les 10 dernières années ont permis la mise au point de médicaments qui soulagent les symptômes de la MA, mais les médecins espèrent encore une molécule qui modifiera le cours de la maladie en s'y attaquant à un stade plus précoce. En 2010, les patients et les médecins peuvent raisonnablement s'attendre à ce que l'avenir nous donne accès à de tels médicaments.

Le présent article passe en revue les recommandations actuelles relatives au traitement pharmacologique de la MA et aborde de façon critique l'efficacité et la tolérabilité des IChE (inhibiteurs de la cholinestérase) et des antagonistes NMDA (*N-methyl-D-aspartic acid*). Il présente en outre certains médicaments récemment mis au point avec plus ou moins de succès ou qui font actuellement l'objet d'études.

## Mécanismes de la maladie

Avant d'aborder les différents traitements disponibles, il est important de comprendre la physiopathologie de la MA, car celle-ci est à la source des approches thérapeutiques.

---

Marie-Pierre Thibodeau, M.D.  
Gériatre,  
Centre hospitalier de l'Université  
de Montréal (CHUM)  
Montréal, Québec

---

Fadi Massoud, M.D.  
Interniste-gériatre,  
Professeur agrégé,  
Département de médecine,  
Université de Montréal,  
Centre hospitalier de l'Université  
de Montréal (CHUM)  
Montréal, Québec

L'hypothèse la plus largement acceptée pour expliquer la maladie est la cascade amyloïde. Selon cette théorie, le métabolisme anormal du précurseur de la protéine amyloïde (PPA) par les  $\beta$ - et  $\gamma$ -sécrétases conduit à l'agrégation de l'A $\beta$ 42, un fragment insoluble qui se dépose en plaques (Figure 1).

La formation de ces plaques amyloïdes précipite entre autres les phénomènes pathologiques suivants :

- formation d'enchevêtrements neurofibrillaires (ENF) en raison de l'hyperphosphorylation de la protéine tau;
- réponse inflammatoire;
- perturbations des connexions synaptiques (entraînant une réduction des neurotransmetteurs, surtout de l'acétylcholine);
- oxydation;
- mort des neurones porteurs d'enchevêtrements et;
- symptômes cliniques de démence.

Cette hypothèse demeure controversée et d'autres mécanismes seraient possiblement en cause. La principale théorie à s'y opposer place l'hyperphosphorylation de la protéine tau au centre de la physiopathologie. Des données plus récentes ont aussi suggéré l'importance de la contribution de la maladie vasculaire dans la pathologie la MA<sup>4</sup>.

### Inhibiteurs de la cholinestérase (ICHÉ)

Les médicaments actuellement offerts n'affectent pas le processus physiopathologique sous-jacent de la maladie, mais plutôt sa conséquence, soit la perte d'acétylcholine. Avant la mise au point des ICHÉ actuellement utilisés, les chercheurs ont étudié les précurseurs de l'acétylcholine et les agonistes cholinergiques. La plupart des essais ont échoué en raison du manque d'efficacité ou d'effets secondaires intolérables.

**Tacrine.** La tacrine a été le premier ICHÉ à être commercialisé en 1993 et n'a été approuvé pour utilisation au Canada qu'en vertu d'un programme d'accès spécial. Il a rapidement été retiré du marché en raison de sa piètre biodisponibilité (quatre doses par jour) et de problèmes d'hépatotoxicité. Depuis lors, trois autres médicaments ont été approuvés pour le traitement de la MA. Ils sont décrits ci-dessous.

**Donépézil.** Le donépézil, un inhibiteur réversible et sélectif de l'acétylcholinestérase (IACHÉ) est le premier et le plus étudié des ICHÉ de seconde génération. Doté d'une bonne biodisponibilité, il est métabolisé par les enzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450, et il est associé à un risque potentiellement plus élevé d'interactions médicamenteuses. Le donépézil a une longue demi-vie d'élimination plasmatique de 70 heures, ce qui lui permet d'être administré une seule fois par jour (die). La dose recommandée est de 10 mg par jour et la dose efficace la plus faible est de 5 mg par jour. La FDA vient toutefois d'approuver son usage jusqu'à 23 mg.

**Rivastigmine.** La rivastigmine inhibe de façon pseudo-irréversible les acétylcholine- et butyrylcholine-estérases. La portée clinique de ce double mode d'action reste à élucider. Le médicament comporte un risque moindre d'interactions parce qu'il est métabolisé par des estérases urinaires et excrété dans l'urine. Compte tenu de sa demi-vie brève, la rivastigmine doit être administrée deux fois par jour (b.i.d.) par voie orale. Depuis 2007, elle est offerte en timbre transdermique administré quotidiennement. La dose minimale efficace est de 3 mg b.i.d. par voie orale (dose maximale : 6 mg b.i.d.), tandis que les doses minimales efficaces et maximales du timbre sont de 10 cm<sup>2</sup>.<sup>5</sup>

**Galantamine.** La galantamine est un IACHÉ sélectif et réversible, qui

agit aussi à titre de modulateur allostérique des récepteurs nicotiques, mais l'avantage supplémentaire de ce mécanisme reste encore à être élucidé. La demi-vie d'élimination du médicament est de six heures, mais il existe une préparation à libération prolongée qui permet une posologie unique quotidienne. La dose efficace minimale est de 16 mg par jour et la dose maximale est de 24 mg par jour. Comme le donépézil, la galantamine est métabolisée par les enzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450 et est associée à un risque potentiellement plus élevé d'interactions médicamenteuses.

### Antagoniste NMDA

L'emploi de la mémantine repose sur la théorie de l'excitotoxicité glutamatergique selon laquelle une augmentation anormale et soutenue du glutamate peut entraîner une atteinte neuronale.

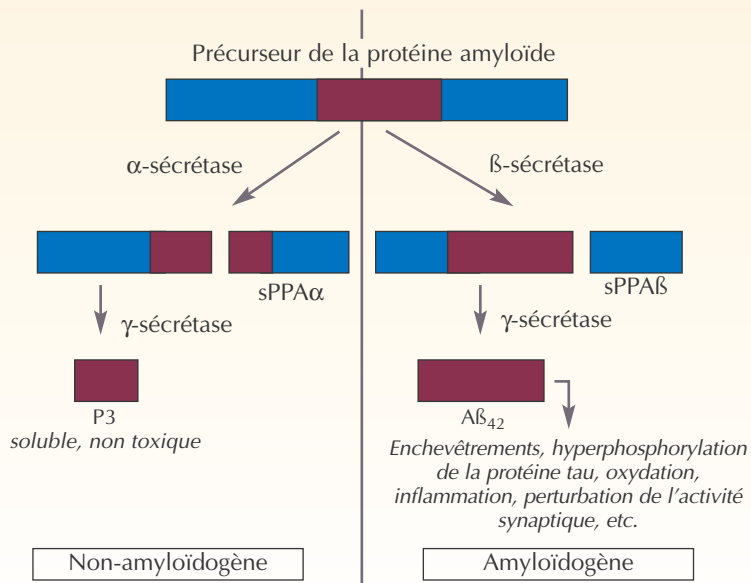
La mémantine, un bloqueur des récepteurs NMDA, est un antagoniste faible à modéré non compétitif qui inhibe la fixation du glutamate à son récepteur. Il peut être administré une fois par jour ou en deux doses fractionnées. Ce médicament est métabolisé par le rein. La prudence est donc de mise lorsqu'on le prescrit à des patients qui souffrent d'insuffisance rénale. La dose thérapeutique minimale du médicament est de 10 mg par jour et la dose maximale, de 20 mg par jour.

### Objectifs du traitement

Lorsqu'on amorce un traitement avec un ICHÉ ou la mémantine, les objectifs du traitement doivent être clairement établis avec le patient et sa famille. Les ICHÉ et la mémantine ne sont pas des médicaments « miracles »! Ils ne modifient pas le cours de la maladie, mais permettent plutôt de stabiliser l'état du patient et de retarder son déclin (bien que certains sujets puissent démontrer une amélioration transitoire de leurs

Figure 1

## Cascade amyloïde



Adapté de Massoud F, et coll. *Current Neuropharmacology* 2010; 8:69-80.

symptômes). Les médecins doivent donc établir des attentes réalistes en tenant compte des bienfaits modestes qui seront maintenant décrits.

### Efficacité des IChE

Les IChE ont fait l'objet d'analyses portant sur leurs effets sur la cognition, le fonctionnement, l'impact global, le comportement et le fardeau pour les aidants. La plupart des études sur cette classe d'agents était d'une durée de 24 semaines. Peu d'études ont porté sur des comparaisons directes<sup>6</sup> entre les diverses molécules et aucune n'a clairement démontré une différence significative en terme d'efficacité (p. ex., donépézil vs rivastigmine a été la seule étude à double insu), bien qu'on ait noté quelques différences quant aux effets secondaires (la rivastigmine en ayant causé plus que le donépézil). La plupart de ces études souffraient de lacunes méthodologiques significatives, ce qui complique davantage leur interprétation.

**Effets positifs sur la cognition.** Les effets sur la cognition sont généralement évalués à l'aide d'échelles telles l'ADAS-Cog (*AD Assessment Scale Cognitive Subscale*; une échelle qui va de 0 à 70 points) ou le MMSE (*Mini-Mental State Examination* ou mini-examen de l'état mental). Dans une revue Cochrane de 13 études<sup>7</sup>, l'effet global des IChE a été de -2,7 points à l'échelle ADAS-Cog, avec un changement cliniquement significatif estimé à quatre points. De plus, des essais ont individuellement fait état d'un effet variant de -1,4 à -3,9 points<sup>8-10</sup>. L'amélioration maximale s'observe généralement après trois mois de traitement, la cognition revenant aux valeurs de départ (c.-à-d., avant le début du traitement) à 12 mois.

**Effets sur le fonctionnement.** Les effets sur le fonctionnement se mesurent à l'aide d'échelles comme l'échelle ADCS-ADL (*AD Cooperative Study Activities of Daily Living Inventory*; de 0 à 78 points) ou

l'échelle DAD (*Disability Assessment for Dementia*; 0 % à 100 %). Contrairement à la cognition, le fonctionnement est plus susceptible de se stabiliser que de s'améliorer avec le traitement par IChE. De façon typique, le patient ne regagne pas les facultés perdues. Les méta-analyses individuelles les plus récentes sur le donépézil, la rivastigmine et la galantamine ont montré des bienfaits significatifs comparativement au placebo sur une période de 24 semaines<sup>7-10</sup>.

**Effets sur le comportement.** Des bienfaits sur le comportement mesurés au moyen de l'échelle NPI (*Neuropsychiatric Inventory*; jusqu'à 12 points pour 10 domaines [total de 120 points]) ont été notés chez des patients traités par galantamine et donépézil comparativement au placebo lors d'études d'une durée de six mois (-2,44 points). Dans le cadre de ces études, les IChE ont généralement empêché l'émergence de nouveaux comportements et contribué à atténuer les symptômes déjà existants chez les patients. Une étude réalisée par Holmes et coll. a démontré que les symptômes comportementaux réapparaissaient chez les patients atteints de MA lorsqu'on suspendait leur traitement par IChE (c.-à-d., déclin à l'échelle NPI)<sup>11</sup>. De plus, un allègement du fardeau des aidants a été noté lorsque les sujets prenaient du donépézil ou de la galantamine, comme en témoigne une réduction du temps consacré aux soins. Les bienfaits de la rivastigmine sur le comportement ont principalement été observés chez les patients qui souffraient de démence à corps de Lewy et de maladie de Parkinson.

**Effet global.** On mesure l'effet global à l'aide de l'échelle CIBIC-plus (*Clinician Interview Based Impression of Change*; échelle graduée de 1 à 7, 7 correspondant à une détérioration). En tant que classe, les IChE donnent lieu à des avantages statistiquement significa-

Tableau 1

### Caractéristiques pharmacologiques des médicaments actuellement disponibles pour la MA

	<b>Donépézil</b>	<b>Galantamine</b>	<b>Rivastigmine</b>	<b>Mémantine</b>
<b>Mode d'action</b>	IChE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IChE</li> <li>• Modulateur allostérique des récepteurs nicotiques</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IChE</li> <li>• Inhibiteur de la butyrylcholinestérase</li> </ul>	NMDA et antagoniste
<b>Métabolisme</b>	Enzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450	Enzymes 2D6 et 3A4 du cytochrome P450	Estérase urinaire	Rénal
<b>Demi-vie d'élimination</b>	70 heures	7 à 8 heures	1 à 2 heures	60 à 80 heures
<b>Posologie quotidienne</b>	5 mg, 10 mg	8 mg, 16 mg, 24mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 mg, 6 mg, 9 mg ou 12 mg (en 2 doses orales fractionnées)</li> <li>• 5 cm<sup>2</sup> and 10 cm<sup>2</sup> (timbre transdermique)</li> </ul>	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg (1 ou 2 doses)
<b>Dose quotidienne minimale efficace</b>	5 mg	16 mg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 6 mg par voie orale (2 doses fractionnées)</li> <li>• 10 cm<sup>2</sup> (timbre transdermique)</li> </ul>	10 mg (1 ou 2 doses)

Adapté de Massoud F, et coll. *Current Neuropharmacology* 2010; 8:69-80.

tifs par rapport au placebo à six mois<sup>6</sup>. Le nombre de sujets à traiter (NNT) est de 12 pour l'obtention d'une amélioration minimale et de 7 pour une stabilisation ou mieux. Le NNH (*Number needed to harm*) est de 12 pour qu'un patient de plus manifeste un effet indésirable<sup>12</sup>. D'autres bienfaits mentionnés lors de groupes de consultation auprès de médecins ont été les suivants : augmentation de l'attention, de l'initiative, des interactions sociales et de la participation aux tâches domestiques<sup>13</sup>.

La plupart des études sur la mémantine ont été réalisées chez des patients souffrant de démence de modérée à sévère et son usage est recommandé dans cette population seulement<sup>14,15</sup>. Toutefois, selon des études récentes, ce médicament pourrait comporter des avantages supplémentaires si on l'associe à des IChE dans les formes moins avancées de la maladie. À six mois, l'usage de la mémantine, seule ou en combinaison avec un IChE, a démontré des bienfaits sta-

tistiquement significatifs sur la cognition, le fonctionnement et l'impression globale chez des patients atteints de démence de modérée à sévère<sup>16,17</sup>.

En conclusion, les IChE et la mémantine ont démontré des effets modestes mais bien réels en terme de cognition, comportement, fonction et effet global à six mois. Seulement deux études randomisées d'une durée de 12 mois ont été réalisées avec le donépézil et ont fait état d'avantages soutenus sur les plans du fonctionnement et de l'évaluation globale<sup>18,19</sup>. Les volets ouverts d'autres études ont aussi regardé les effets à long terme et ont fait état de quelques bénéfiques. Malgré leur nature observationnelle et l'absence de vrais placebos, ces études donnent à penser que les avantages des IChE pourraient s'étendre à plus de 6 à 12 mois et fournissent aux médecins un argument pour maintenir le traitement au-delà de cette période.

D'autres molécules ont fait l'objet d'études récemment et n'ont pas donné

lieu à des avantages convaincants ou soutenus. Il s'agit notamment de la vitamine E, des acides gras oméga-3, des statines, du ginkgo biloba, des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de l'usnée chinoise.

Même si des médicaments existent pour le traitement de la maladie d'Alzheimer, il est important de garder à l'esprit le rôle clé des interventions non pharmacologiques auprès des patients. Parmi celles-ci : l'évaluation de la sécurité du milieu de vie, le bien-être des aidants, l'exercice et le maintien des activités sociales et intellectuelles. Il faut également tenir compte de la prévention dans l'approche générale à la démence, mais ceci excède la portée de notre propos. Nous rappellerons simplement l'importance d'exercer un contrôle sur les facteurs de risque vasculaires.

### Effets secondaires des IChE

Les effets secondaires les plus souvent associés aux IChE sont de nature

digestive. Il s'agit notamment d'anorexie, de nausées et de selles molles. Parmi les autres effets secondaires, mentionnons les crampes aux jambes, les cauchemars, la bradycardie, la syncope et l'incontinence. Selon une revue Cochrane, ces réactions indésirables sont significativement plus fréquentes avec les IChE qu'avec le placebo (72 % vs 57 %)<sup>7,12</sup>. Toutefois, lorsque le traitement est commencé à faible dose et augmenté graduellement, l'incidence des IChE est grandement réduite. La prévalence des effets secondaires chute à 20 % en titrant lentement la dose et ces effets sont généralement bénins et transitoires<sup>7</sup>.

La seule contre-indication absolue aux IChE est l'hypersensibilité à l'un ou l'autre des ingrédients qui entrent dans leur composition. Pour les patients qui présentent un problème de conduction cardiaque (autre que le bloc de branche droit), les médecins doivent faire preuve de prudence puisque ces patients ont été exclus des essais cliniques. Avant d'instaurer un traitement par IChE, il semble donc sécuritaire et raisonnable de faire subir aux patients un électrocardiogramme, surtout à ceux qui ont des antécédents de maladie cardiaque. Et, tel que mentionné précédemment, il faut ajuster les doses de mémantine chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale chronique.

### Début et arrêt du traitement

Tous les patients atteints de démence devraient avoir droit à un essai thérapeutique. Le choix de l'agent repose sur son profil d'effets secondaires, sa facilité d'utilisation et les croyances du patient et de son médecin<sup>20</sup>. Selon les recommandations de la Troisième conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence, les circonstances suivantes justifient l'arrêt du traitement<sup>20</sup> :

- le patient et/ou son substitut décident de le cesser;
- le patient refuse de prendre le médicament;
- le patient est si peu fidèle à son traitement qu'il serait inutile ou nuisible de le poursuivre;
- le traitement ne semble pas agir après un essai raisonnable;
- le patient manifeste des réactions indésirables intolérables;
- les comorbidités du patient font en sorte que le maintien du traitement comporte un risque inacceptable ou est inutile (p. ex., maladie terminale); ou
- la démence du patient progresse jusqu'à un stade où il n'y plus aucun avantage significatif à tirer de la poursuite du traitement.

À la suite de l'arrêt du traitement, il faut surveiller étroitement les patients pour tout signe de déclin significatif de leur cognition, de leur fonctionnement ou pour toute apparition/aggravation de problèmes d'ordre comportemental. Si le patient présente de telles difficultés, son médecin traitant devrait envisager la reprise du traitement médicamenteux.

**Surveillance de la réponse.** Chaque patient répond différemment au traitement. Il faut donc établir des attentes réalistes et surveiller la réponse en tenant compte des objectifs fixés. On recommande habituellement une évaluation clinique structurée trois mois après l'amorce du traitement puisque cela correspond à l'atteinte de l'effet maximal observé lors des essais cliniques. On peut revoir les patients tous les 6 à 12 mois par la suite.

**Prise en charge de la maladie lorsqu'elle progresse.** Lorsque les symptômes continuent de s'aggraver malgré un traitement avec un IChE, plusieurs options s'offrent au médecin. Tout d'abord, il doit s'assurer que la dose maximale efficace et tolérée est uti-

lisée; sinon, il peut essayer un autre agent dans la classe des IChE. Il n'est pas avantageux d'ajouter un second IChE au traitement courant du patient, puisque cela ne fait qu'exacerber les effets secondaires en n'ajoutant que très peu de bienfaits additionnels. Si la maladie du patient est de modérée à grave, la mémantine peut être ajoutée en association avec l'IChE ou en monothérapie. Si un brusque déclin de l'état du patient est noté, il faut toujours écarter un diagnostic de délirium avant d'attribuer l'aggravation de son état à la progression de la maladie.

**Rapport coût:efficacité.** Peu d'études ont porté sur le rapport coût:efficacité et, le cas échéant, elles ne font état d'aucun avantage ou inconvénient associé au donépézil, quelques soient les services de santé utilisés. Des modèles prédictifs ont aussi été élaborés, mais il est difficile de tirer des conclusions concrètes facilement applicables à la pratique clinique<sup>21</sup>.

### Traitement modifiant la maladie

Tel que mentionné plus tôt, les traitements actuellement offerts aux patients atteints de MA ne soignent pas la maladie, mais en allègent plutôt les symptômes. La recherche s'attarde aujourd'hui à des traitements modifiant la maladie, qui agissent soit sur les anomalies de la protéine amyloïde, soit sur celles de la protéine tau, par le biais d'approches thérapeutiques différentes.

**Traitements anti-amyloïdes.** Une meilleure élimination de l'A $\beta$ 42 au moyen de traitements immunologiques par immunisation passive ou active fait présentement l'objet d'études. Après l'apparition de réactions indésirables graves associées à l'emploi de l'immunisation active (plusieurs cas de méningoencéphalite), les chercheurs ont mis au point une seconde génération de vaccins actuellement testés<sup>22</sup>. D'autres études immunologiques de phase III



sur l'immunisation passive par perfusion d'anticorps monoclonaux dirigés contre la protéine amyloïde (p. ex., bapineuzumab et immunoglobulines intraveineuse)<sup>23</sup> sont en cours.

La diminution de la production et de l'agrégation A $\beta$  est un autre mécanisme susceptible d'aider à cibler la pathologie amyloïde. La communauté médicale espérait beaucoup du tramiprosate, une molécule qui inhibe l'agrégation de la protéine amyloïde, mais cette dernière ne s'est pas révélée efficace lors d'un essai de phase III.

En outre, des études sur des inhibiteurs de la gamma-sécrétase ont donné des résultats décevants en raison de la non-sélectivité et de l'inhibition complète de cet agent souvent associé à de graves effets secondaires en raison de son interférence avec la différenciation lymphocytaire qui modifie la structure des cellules caliciformes intestinales.

Le tarenflurbil a été le premier agent d'une classe ayant pour rôle de moduler l'activité de la gamma-sécrétase. Une importante étude de phase III d'une durée de 18 mois n'a fait état d'aucun avantage du traitement et le programme de mise au point a été suspendu<sup>24</sup>. Lilly a également annoncé en août 2010 l'arrêt d'une étude avec une telle molécule.

Il n'est pas attendu que les inhibiteurs de la  $\beta$ -sécrétase donnent lieu aux mêmes risques que les inhibiteurs de la  $\gamma$  sécrétase et ils sont considérés comme les plus prometteurs de tous. Ils n'ont malheureusement pas encore été mis au point.

**Traitements anti-tau.** L'un des éléments du chlorure de méthylthioninium, un inhibiteur de la phosphorylation de la protéine tau est une forme de bleu de méthylène qui exerce un effet sur l'agrégation de la protéine tau et le fonctionnement

mitochondrial, ce qui pourrait jouer un rôle important dans le traitement de la MA<sup>25</sup>. Une étude de phase II sur ce médicament a montré en 2008 des résultats très prometteurs; en effet, il aurait ralenti de 81 % la progression de la MA sur une année<sup>26</sup>. Nous sommes dans l'attente des essais de phase III.

Les autres agents anti-protéine tau étudiés dans le cadre d'essais pilotes incluent le lithium et le valproate. Ces essais ont été soit négatifs, soit associés à des effets secondaires inacceptables. Le paclitaxel n'a pas encore démontré son efficacité.

**Autres mécanismes.** Les effets bénéfiques potentiels de la latrépirdine, un antihistaminique capable de stabiliser les mitochondries, ont d'abord été rapportés dans des études animales russe en 2000. En 2008, les résultats d'un essai clinique de phase II, publiés dans *The Lancet*, étaient

***Tous les patients atteints de démence devraient avoir droit à un essai thérapeutique. Le choix de l'agent repose sur son profil d'effets secondaires, sa facilité d'utilisation et les croyances du patient et de son médecin***<sup>20</sup>.

aussi très prometteurs<sup>27</sup>. Toutefois, en mars 2010, Pfizer et Medivation ont annoncé les résultats décevants de deux études de phase III. Dans l'étude CONNECTION, la latrépirdine n'a pas atteint ses issues primaires ou secondaires d'efficacité en terme de cognition (ADAS-Cog) et de fonctionnement global (CIBC-plus). Cette incapacité de démontrer une efficacité pourrait s'expliquer par l'absence de déclin dans le groupe sous placebo. La latrépirdine a été bien tolérée lors de l'étude CONNECTION et lors d'une autre étude d'innocuité et de tolérabilité de phase III confirmant la tolérabilité de l'agent utilisé en monothérapie ou en

association avec d'autres médicaments approuvés pour la MA. Quatre études de phase III randomisées-contrôlées à double insu. avec la latrépirdine sont encore en cours.

### Conclusions

La recherche des 10 dernières années a évolué rapidement et permet aujourd'hui aux médecins d'offrir à leurs patients un traitement symptomatique de leur maladie d'Alzheimer au moyen des IChE et/ou de la mémantine. Plus récemment, l'amélioration de nos connaissances sur la physiopathologie de la MA a contribué à la mise au point de nouvelles cibles thérapeutiques. Malgré les résultats décevants des essais de phase III les plus récents, nous pouvons continuer d'espérer que la recherche mettra au jour de nouveaux agents modifiant le cours de la maladie. De plus, les progrès continuels

dans le diagnostic de la MA nous permettent également d'espérer bientôt réussir à diagnostiquer la maladie à un stade précoce, voir asymptotique et offrir un traitement empêchant le dépôt de protéines pathologiques. Un jour, nous considérerons les 10 années écoulées comme le début d'une ère nouvelle pour les patients atteints de MA. D'ici là, la recherche doit continuer.

### Références :

- Rapport mondial Alzheimer 2009. Accessible à l'adresse [www.alz.co.uk/research/worldreport/](http://www.alz.co.uk/research/worldreport/). Consulté en mai 2010.
- Raz-de-marée : Impact de la maladie d'Alzheimer et des maladies connexes au Canada. Société Alzheimer du Canada, janvier 2010. Accessible à l'adresse [http://www.alzheimer.ca/french/rising\\_tide/rising\\_tide.htm](http://www.alzheimer.ca/french/rising_tide/rising_tide.htm). Consulté en mai 2010.
- Soins aux aînés : Le point sur nos connaissances actuelles. Statistique Canada, octobre 2008. Accessible à l'adresse <http://www.statcan.gc.ca/pub/11-008-x/2008002/article/10689-fra.htm>. Consulté en mai 2010.
- Querfurth J, Laferla F. Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2010;362:329-44.
- Winblad B, Grossberg G, Frölich L, et coll. IDEAL: a 6 month, double-blind, placebo-controlled study of the first skin patch for AD. *Neurology* 2007; 69(4 Suppl. 1):S14-22.
- Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, et coll. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease : a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging* 2008; 3:211-25.
- Birks J. Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD005593
- Birks J, Harvey RJ. Donepezil for dementia due to Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001190.DOI:10.1002/14651858.CD001190.pub2.
- Birks J, Grimley Evans J, Iakovidou V, et coll. Rivastigmine for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001191.
- Loy C, Schneider L. Galantamine for Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD001747.pub3.
- Holmes C, Wilkinson D, Dean C, et coll. The efficacy of Donepezil in the treatment of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Neurology* 2004; 63:214-9.
- Lancot KL, Herrmann N, Yau KK, et coll. Efficacy and safety of cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: a metaanalysis. *CMAJ* 2003; 169:557-64.
- Rockwood K, Black SE, Robillard A, et coll. Potential treatment effects of Donepezil not detected in Alzheimer's disease clinical trials: A physicians survey. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19:954-60.
- Tariot PN, Farlow MR, Grossberg G, et coll. Memantine treatment in patients with moderate to severe Alzheimer disease already receiving donepezil: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:317-24.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 2. Art. No.: CD003154.DOI:10.1002/14651858.CD003154.pub5.
- Bakchine S, Loft H. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month study. *J Alzheimers Dis* 2008; 13(1):97-107.
- Porsteinsson AP, Grossberg GT, Mintzer J, et coll. Memantine treatment in patients with mild to moderate Alzheimer's disease already receiving a cholinesterase inhibitor: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Curr Alzheimer Res* 2008; 5(1):83-9.
- Mohs RC, Doody RS, Morris JC, et coll. A 1 year, placebo-controlled preservation of function survival study of donepezil in AD patients. *Neurology* 2001; 57:481-8.
- Winblad B, Engdal K, Soininen H, et coll. A 1 year, randomized placebo-controlled study of Donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 2001; 57:489-95.
- Troisième conférence canadienne de consensus sur le diagnostic et le traitement de la démence, 2007. Accessible à l'adresse [www.cccdt.ca](http://www.cccdt.ca). Consulté en mai 2010.
- Fillit H, Hill J. The economic benefits of acetylcholinesterase inhibitors for patients with Alzheimer disease and associated dementias. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2004; 18(Suppl. 1):S24-9.
- Orgogozo JM, Gilman S, Dartigues JF, et coll. Subacute meningoencephalitis in a subset of patients with AD after Aβ42 immunization. *Neurology* 2003; 61:46-54.
- Salloway S, Sperling R, Gilman S, et coll. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73(24):2061-70.
- Green RC, Schneider LS, Amato DA, et coll. Effect of tarenflurbil on cognitive decline and activities of daily living in patients with mild Alzheimer disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302(23):2557-64.
- Dietrich MO, Lorke E, Petroianu GA. Methylene blue and Alzheimer's disease. *Biochemical Pharmacology* 2009; 78(8):927-32.
- Wischik CM, Bentham P, Wischik DJ, et coll. Tau aggregation inhibitor (TAI) with Lember™ arrests disease progression in mild and moderate Alzheimer's disease over 50 weeks. Présenté à l'International Conference on Alzheimer's disease 2008 (ICAD), Chicago, le 20 juillet 2008.
- Doody RS, Gavrilova SI, Sano M, et coll. Effect of dimebon on cognition, activities of daily living, behavior, and global function in patients with mild-to-moderate Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2008; 372:207-15.

# Médicaments candidats : Approche pharmacologique à la MA

Les médicaments actuellement offerts pour traiter la maladie d'Alzheimer (MA) contribuent à soulager les symptômes des patients. Des essais cliniques randomisés (ECR) testent actuellement de nouveaux médicaments qui visent à ralentir la progression de la maladie. La plupart de ces agents agissent sur la cascade amyloïde, mais d'autres visent à modifier des aspects différents de la pathologie complexe de la MA.

Par Serge Gauthier, M.D., FRCPC

Les inhibiteurs de la cholinestérase (ICHÉ) sont maintenant sur le marché depuis 10 ans au Canada et l'antagoniste des récepteurs NMDA (*N-methyl-D-aspartic acid*) mémanatine, depuis près de cinq ans. Au cours de la dernière décennie, ces agents, qui agissent sur les symptômes, ont modifié notre façon de diagnostiquer et de traiter la maladie d'Alzheimer (MA).

Si ces médicaments s'attaquent aux symptômes des patients, l'objectif ultime est de ralentir la progression de la maladie. Des essais cliniques randomisés (ECR) testent actuellement de nouveaux médicaments. Cet article résume les objectifs du traitement, les protocoles des essais et les paramètres actuellement utilisés, l'avenir du traitement de la MA (stade à partir duquel le traite-

ment débutera) et propose des façons de faciliter le transfert des connaissances tirées des ECR vers la pratique lorsque ces agents modifiant la maladie feront leur entrée sur le marché.

## Cibles thérapeutiques

La MA ne se limite pas à des plaques et à des enchevêtrements. Des études de neuropathologie ont démontré que la plupart des patients atteints de MA qui ont plus de 75 ans souffrent d'une pathologie mixte, qui inclut des plaques névritiques, des enchevêtrements neurofibrillaires, des corps de Lewy et une composante vasculaire<sup>1-4</sup>. Il faut noter que plus le patient est âgé, plus ces facteurs (outre les dépôts amyloïdes) deviennent importants dans la progression de la maladie.

Des signes pathologiques sont présents bien avant que les symptômes n'émergent chez ces patients, comme en témoignent certains biomarqueurs : les taux de protéine tau et d'AB42 dans le liquide céphalorachidien des patients, la présence de plaques amyloïdes à la tomographie par émission de positrons, certains indices aux épreuves avec fluorodé-

soxyglucose (FDG) et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurale<sup>5</sup>. Un groupe de travail dirigé par la Dre Marilyn Albert, professeure de neurologie à l'Université John Hopkins de Baltimore, au Maryland, élabore présentement une proposition pour distinguer ces différents biomarqueurs selon qu'ils sont « moléculaires » (c.-à-d., AB42 dans le liquide céphalorachidien [LCR], rapport protéine tau/AB, rapport protéine T/AB42 ou protéine amyloïde à l'imagerie par TEP) vs « topographiques » (c.-à-d., atrophie de l'hippocampe ou du lobe médiotemporal à l'IRM, hypométabolisme/hypoperfusion temporopariétale/ou du précuneus à l'imagerie TEP-FDG ou à la tomographie monophotonique dans le contexte d'une révision des critères diagnostiques de l'atteinte cognitive légère (ACL) de type MA<sup>6</sup>.

Même si les oligomères solubles du peptide AB sont estimés être la cause principale de la pathologie dans la MA, un certain nombre d'autres processus secondaires sont justiciables d'un traitement (Tableau 1)<sup>7</sup>.

Un élément nous élude toujours, à savoir : l'âge du patient au moment

---

Serge Gauthier, M.D., FRCPC  
Professeur de neurologie,  
de neurochirurgie, de psychiatrie et  
de médecine  
Université McGill  
Centre McGill d'études sur le  
vieillessement,  
Institut universitaire en santé  
mentale Douglas  
Montréal, Québec

du traitement modifiera-t-il significativement sa réponse audit traitement? Cela pourrait être le cas avec le traitement contre la protéine amyloïde. L'association de traitements agissant sur différents aspects de la maladie pourrait devenir la norme, un peu comme la chimiothérapie dans de nombreux types de cancer.

### Protocoles des essais et résultats

Les modes d'action de nombreux nouveaux agents actuellement testés pour le traitement de la MA ont récemment fait l'objet d'une revue détaillée (Tableau 2)<sup>8</sup>. La plupart de ces agents agissent sur la cascade amyloïde, mais d'autres tentent de modifier des aspects différents de la pathologie complexe de la MA.

Le protocole actuellement utilisé dans la plupart des ECR suit le modèle des études pivots qui ont confirmé le succès des agents qui agissent sur les symptômes (p. ex., IChE et mémantine), en incluant des paramètres doubles, cognitifs et globaux ou fonctionnels, en un point donné dans le temps. Étant donné que les nouveaux agents ou un placebo s'ajoutent aux médicaments qui agissent sur les symptômes dans le cadre de ces études, elles ont tendance à se prolonger pour atteindre une durée moyenne de 18 mois.

Le génotype de l'apolipoprotéine E4 (ApoE4) semble déterminer la sensibilité aux effets secondaires de certains des traitements, y compris de l'immunothérapie<sup>9</sup>, et ce génotype influencerait sur la rapidité de la progression de l'ACL vers la démence<sup>10</sup>. La pharmacogénomique joue donc un rôle important dans le recrutement, la sélection des doses et l'analyse statistique des résultats de ces études<sup>11</sup>.

Tableau 1

### Processus pathologiques primaires et secondaires dans la MA : cibles thérapeutiques potentielles

- Production excessive d'Aβ42
- Dégradation synaptique
- Hyperphosphorylation de la protéine tau
- Oxydation excessive
- Excitotoxicité
- Réponses inflammatoires
- Démyélinisation
- Apoptose

D'après Salloway S. et coll. *Alzheimer's & Dementia* 2009; 4:65-79.

Tableau 2

### Modes d'action et nouveaux agents contre la MA

- Inhibition de la β-sécrétase
- Inhibition de la γ-sécrétase
- Antiagrégants Aβ42
- Anticorps anti-Aβ42 (immunisation active ou passive)
- Inhibiteurs de la phospholipase du groupe IV
- Modulation de la phosphorylation et de l'agrégation de la protéine tau
- Anticorps antiphospho-tau
- Neurotrophines
- Modulateurs de la plasticité synaptique et de la croissance neurale

D'après Mangialasche F. et coll. *Lancet Neurology*, 2010; 9:702-16.

### Stade de la maladie

Le stade de la MA actuellement étudié dans presque tous les ECR est la démence de légère à modérée, qui se définit comme suit :

1. Définition opérationnelle à partir d'un score de 15 à 26 au mini-examen de l'état mental (MMSE, pour *Mini Mental State Examination*)<sup>12</sup>.
2. Une fois le diagnostic posé, la démence est déterminée en fonction des critères du DSM (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*).

3. Un diagnostic de « MA probable » se fonde sur les critères de McKhann et coll., c'est-à-dire, déclenchement insidieux et atteinte progressive de la mémoire et autres facultés cognitives<sup>13</sup>.

Toutefois, on peut s'inquiéter du fait qu'au moment où la démence devient cliniquement manifeste, la pathologie sous-jacente peut être devenue irréversible. En outre, il y a lieu de se demander si, en ne traitant qu'un seul aspect de la maladie, il est possible d'en modifier la progression une fois la démence clinique installée.

On a déployé des efforts systématiques pour diagnostiquer la MA au stade pré-démence<sup>6,14</sup>, quand la production de protéine amyloïde peut encore être le facteur pathologique le plus important à soumettre à des modifications cliniquement significatives. À ce stade, les ECR sont intéressants en ce sens qu'en l'absence de traitements symptomatiques standard, il est possible d'utiliser des placebos et que « l'intervalle avant la démence » constitue un très bon paramètre de validité apparente<sup>15</sup>.

### Transfert des connaissances des essais cliniques à la pratique

Les cinq prochaines années seront cruciales pour notre façon de traiter la MA. Il est fort probable qu'une révision des critères diagnostiques<sup>6</sup> fasse augmenter le nombre de personnes souffrant de MA clinique et d'ACL de type MA à la recherche d'un traitement médicamenteux. L'utilisation et le remboursement de ces médicaments

dépendront de notre capacité de confirmer la présence de la maladie au moyen de biomarqueurs sélectionnés (surtout par TEP et LCR) et du génotype, si la réponse au traitement dépend de ce dernier. En d'autres termes, il est possible qu'un homme de 60 ans qui reçoit un diagnostic d'ACL de type MA sur la base de la TEP avec un ligand amyloïde et d'une épreuve d'IRM subira un test de génotypage de l'ApoE avant de recevoir un anticorps monoclonal anti-amyloïde.

Le nouveau défi des médecins qui travaillent auprès de patients atteints de MA sera de déterminer s'ils répondent au traitement par une stabilisation de leurs symptômes par rapport à l'évolution naturelle de la maladie vers la démence, en fonction de leur âge et de leur génotype. Les tiers payeurs exigeront l'établissement des « critères d'arrêt » fondés sur la réponse au traitement, étant donné que les nouveaux agents modifiant la maladie n'agiront pas chez tous les patients ni à perpétuité.

### Conclusions

La branche de la médecine qui se consacre à la MA est à une étape cruciale de son histoire puisque les professionnels de la santé sont à redéfinir les stades diagnostiques de la maladie bien avant que la démence ne se manifeste cliniquement et qu'ils disposent de médicaments expérimentaux susceptibles de modifier la pathologie sous-jacente. Le traitement de la MA deviendra de plus en plus sophistiqué puisque l'âge, le génotype et le stade de la maladie importeront dans la réponse anticipée au traitement.

#### Conflit d'intérêts :

Le Dr Gauthier agit à titre d'expert scientifique auprès des Instituts de recherche en santé du Canada pour les programmes de recherche sur la maladie d'Alzheimer, auprès de l'Institut national du vieillissement à titre de membre du comité de surveillance des données pour l'*Alzheimer Disease Cooperative Study*, auprès de la Société Alzheimer du Canada à titre de président de son comité scientifique et auprès de diverses sociétés pharmaceutiques qui mettent au point de nouveaux médicaments pour la MA au Canada et ailleurs dans le monde.

#### Références :

1. Schneider JA, Arvanitakis Z, Leurgans SE, et coll. The neuropathology of probable Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *Ann Neurol* 2009; 66:200-8.
2. Prohovnick I, Perl DP, Davis KL, et coll. Dissociation of neuropathology from severity of dementia in late-onset Alzheimer disease. *Neurology* 2006; 66:49-55.
3. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, et coll. Age, neuropathology, and dementia. *N Engl J Med* 2009; 360:2302-9.
4. Neuropathology Group of the Medical Research Council Cognitive Function and Ageing study (MRC CFAS). Pathological correlates of late-onset dementia in a multi-centre, community-based population in England and Wales. *The Lancet* 2001; 357:169-75.
5. Jack CR, Knopman DS, Jagust WJ, et coll. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurology* 2010; 9:119-29.
6. Recommendations to Update Diagnostic Criteria. Accessible à l'adresse : [www.alz.org/research/diagnostic\\_criteria](http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria). Consulté en juillet 2010.
7. Salloway S, Mintzer J, Weiner MF, et coll. Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 2009; 4:65-79.
8. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, et coll. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurology* 2010; 9:702-16.
9. Salloway S, Sperling R, Gilman S, et coll. A phase 2 multiple ascending dose trial of bapineuzumab in mild to moderate Alzheimer's disease. *Neurology* 2009; 73:2061-70.
10. Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et coll. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 2005; 352:2379-88.
11. Poirier J, Gauthier S. Pharmacogenomics and the treatment of sporadic Alzheimer's disease: a decade of progress. *Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine* 2008; 6:63-76.
12. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-98.
13. McKhann G, Drachman D, Folstein M, et coll. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34:939-44.
14. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et coll. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. *Lancet Neurology* 2007; 6:734-46.
15. Gauthier S, Scheltens P. Can we do better in developing new drugs for Alzheimer's disease? *Alzheimer's & Dementia* 2009; 5:489-91.

---

# Les traitements non pharmacologiques : une approche différente de la MA

Les traitements maintenant proposés pour la prévention et la prise en charge de la maladie d'Alzheimer (MA) incluent notamment des thérapeutiques cognitives, psychosociales, sensorielles et basées sur le mouvement. Bien que les arguments faisant valoir l'efficacité de ces thérapies soient encore mis en doute, de nombreux essais cliniques à répartition aléatoire tâchent de vérifier si ces méthodes ont ou non des effets chez les patients atteints de la MA.

*Par Virginie Gardette, M.D., Nicola Coley, M.Sc. et Sandrine Andrieu, M.D., Ph.D.*

**E**n raison de leur prévalence croissante chez les personnes âgées, la maladie d'Alzheimer (MA) et les autres formes de démence neurodégénérative représentent un problème de plus en plus préoccupant. Or, les interventions pharmacologiques actuellement disponibles n'ont qu'une capacité limitée à traiter les symptômes de la MA (cognitifs, fonctionnels et comportementaux) et à améliorer la qualité de vie

---

Virginie Gardette, M.D.  
Service d'épidémiologie,  
CHU de Toulouse,  
Département d'épidémiologie et de  
Santé Publique,  
Université de Toulouse Paul Sabatier,  
Inserm U558  
Toulouse, France

---

Nicola Coley, M.Sc.  
Département d'épidémiologie et de  
Santé Publique,  
Université de Toulouse Paul Sabatier,  
Inserm U558  
Toulouse, France

---

Sandrine Andrieu, M.D., Ph.D.  
Service d'épidémiologie,  
CHU de Toulouse,  
Département d'épidémiologie et de  
Santé Publique,  
Université de Toulouse Paul Sabatier,  
Inserm U558  
Toulouse, France

(QV) du patient. Les approches non pharmacologiques, seules ou en association avec la pharmacothérapie, suscitent quant à elles un intérêt grandissant. Parmi ces approches qui pourraient soutenir la prévention et la prise en charge de la MA, voici celles qui seront examinées dans le présent article :

- les thérapeutiques cognitives;
- les thérapies psychosociales;
- la thérapie par le mouvement;
- la stimulation sensorielle.

Ces méthodes sont applicables dans une variété de contextes, que ce soit au domicile du patient ou en institution, individuellement ou en groupe. Cependant, les arguments appuyant le recours à ces thérapies et leur efficacité sont encore mis en doute. Le présent article propose donc un examen des données probantes sur l'efficacité des interventions non pharmacologiques dans la prévention et la prise en charge de la démence chez les personnes âgées saines ou présentant une déficience cognitive.

## **Les interventions cognitives**

Les interventions cognitives reposent sur l'hypothèse de la plasticité du cerveau, selon laquelle celui-ci serait capable d'exécuter une nouvelle fonction ou de récupérer une fonction perdue en réagissant à des contraintes environnementales

par la transformation de ses propres éléments constitutifs ou de son réseau interne de connexions<sup>1</sup>. Selon cette hypothèse donc, certaines interventions dans l'environnement du patient atteint de MA, notamment des interventions cognitives, pourraient avoir un effet sur son cerveau.

Les stratégies non pharmacologiques les plus fréquemment proposées pendant les stades précoces de la démence sont l'entraînement cognitif – aussi appelé rééducation ou remédiation cognitives – et la réadaptation cognitive. Ces méthodes, qui engagent le patient dans une variété d'activités et d'échanges verbaux (généralement appliquées dans des groupes), se distinguent des approches de la stimulation cognitive générale et de l'orientation dans la réalité. Ces approches non médicamenteuses de la démence se fondent sur la réalisation de divers exercices cognitifs. Le manque de données précises sur les interventions de cette catégorie rend cependant leur classification difficile.

**L'entraînement cognitif.** L'objectif de l'entraînement cognitif est l'amélioration de la mémoire et de la cognition. Les fonctions cognitives sont définies en un ensemble de tâches standardisées, dont la mémoire verbale, la fluidité verbale, l'attention, la compréhension, le langage et les fonctions exécutives. L'entraînement à

Tableau 1

## Récents ECRA sur l'entraînement cognitif chez des personnes âgées en bonne santé

Auteur	Population	Type de TC	Fréquence/Durée	Résultats
Mahncke, 2006 <sup>16</sup>	Adultes américains > 60 ans résidant dans leur communauté (n = 182)	Traitement expérimental : entraînement sur ordinateur (EE) vs Traitement de référence : interaction sur ordinateur (ER) vs Groupe témoin : aucun contact	60 min/jour, 5 jours/sem, pendant 8-10 sem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration significative des mesures directement liées aux tâches ciblées et généralisation significative de l'amélioration des autres mesures neuropsychologiques standardisées de la mémoire (ampleur de l'effet : 0,25) dans le groupe soumis au programme d'entraînement</li> <li>• Amélioration de la mémoire, maintenue après une période de suivi de 3 mois sans contact</li> </ul>
Valentijn, 2005 <sup>17</sup>	Adultes > 55 ans résidant dans leur communauté, se plaignant de troubles de la mémoire (n = 139)	Entraînement de la mémoire en groupe vs Entraînement individuel de la mémoire vs Groupe témoin	Séances hebdomadaires de 2 heures, pendant 8 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meilleure stabilité du fonctionnement de la mémoire, diminution de l'anxiété et du stress liés à la mémoire et amélioration objective de la mémoire dans le groupe d'entraînement collectif</li> <li>• Plus de facilité à se souvenir d'un mot d'une liste préalablement mémorisée dans le groupe d'entraînement collectif</li> <li>• Moins d'anxiété et de stress liés à la fonction de la mémoire dans le groupe d'entraînement individuel</li> </ul>
Willis, 2006 <sup>18</sup>	Sujets âgés recrutés dans des habitations pour personnes âgées, centres communautaires, hôpitaux et cliniques de 6 villes des États-Unis (n = 2 832)	Entraînement de la mémoire vs Entraînement du raisonnement vs Entraînement de la vitesse de l'information vs Groupe témoin	6 sem d'intervention (10 séances) suivies d'un entraînement d'appoint de 4 séances, après 11 et 35 mois	<ul style="list-style-type: none"> <li>• L'entraînement cognitif a amélioré les aptitudes cognitives ciblées (selon les auto-évaluations) et l'amélioration s'est maintenue pendant 5 ans</li> <li>• Seul l'entraînement du raisonnement s'est traduit par un ralentissement du déclin fonctionnel dans les principales AVQ (selon les auto-évaluations)</li> </ul>

ces différentes tâches peut se faire dans des contextes et par des moyens variés : séances individuelles ou en groupe, comportant des exercices réalisés avec papier et crayon ou à l'aide d'un ordinateur. La fréquence, la durée, le niveau de difficulté et la portée (certaines interventions sont très spécifiques alors que d'autres sont plutôt multimodales) de ces séances d'entraînement varient selon les capacités des sujets<sup>2</sup>.

**La réadaptation cognitive** est une méthode plus complexe qu'on définit comme le recours à « toute stratégie d'intervention visant à aider les patients et leur

famille à mieux vivre avec les déficiences dues à des lésions cérébrales, à les prendre en charge, à les éviter, à les réduire ou à les accepter »<sup>3</sup>. Il s'agit d'une méthode thérapeutique individuelle qui s'appuie sur la détermination de besoins et d'objectifs individuels et l'établissement des stratégies les plus aptes à compenser les déficiences du patient. L'objectif de la réadaptation cognitive est d'améliorer la performance et le fonctionnement du patient non pas dans l'exécution de tests ou de tâches précises, mais dans le contexte de la vie quotidienne, et de miser sur ses aptitudes préservées pour l'aider à

maintenir son niveau cognitif et ainsi prévenir ou retarder son déclin<sup>2</sup>.

Une revue systématique de Cochrane de 2007 a évalué l'efficacité de la réadaptation et de l'entraînement cognitifs chez des patients présentant une MA ou une démence vasculaire au stade précoce. Cinq aspects ont été pris en compte à partir de neuf ECRA : la performance aux tests de dépistage des déficiences cognitives, les résultats des tests neuropsychologiques, les auto-évaluations du fonctionnement, les évaluations du fonctionnement par les intervenants et les réactions à l'exercice de la mémoire et au comporte-

ment. Malgré quelques résultats positifs observés dans certains domaines de la cognition, aucune différence significative n'a été notée entre le groupe de contrôle et le groupe soumis à l'entraînement cognitif dans aucun des domaines étudiés<sup>4-13</sup>. Les auteurs ont toutefois laissé entendre que certains des gains produits par ce type d'intervention peuvent être difficiles à cerner à l'aide des critères d'évaluation utilisés (c.-à-d. le recours à des tests neuropsychologiques plutôt que l'évaluation d'effets précis ou d'aptitudes ciblées). Ils ont aussi évoqué l'absence de critères d'évaluation standardisés. Aucun effet négatif significatif n'a été observé, mais en raison de l'insuffisance d'essais cliniques à répartition aléatoire (ECRA), aucune conclusion n'a pu être tirée sur l'efficacité des interventions en réadaptation cognitive, malgré la suggestion précédente d'effets délétères sur l'humeur<sup>14</sup>.

Depuis cette revue, une étude de Bottino et coll. menée auprès de patients atteints de MA légère et portant sur l'efficacité de la réadaptation cognitive associée au soutien des aidants et à la prise d'inhibiteurs de la cholinestérase (ICHÉ), comme la rivastigmine, a rapporté une amélioration significative des résultats au test de Folstein (MMSE) et au test de rappel de chiffres en ordre inversé dans le groupe soumis aux interventions cognitives<sup>15</sup>.

Par contre, aucun bienfait consécutif aux interventions cognitives n'a été rapporté dans les cas de démence. Ce résultat demeure cependant discutable en raison du peu de données probantes existantes.

Par ailleurs, trois ECRA récents ont examiné les effets de l'entraînement cognitif sur les fonctions cognitives de personnes âgées (Tableau 1)<sup>16-18</sup>. Dans ces trois essais, l'entraînement cognitif a eu un effet bénéfique sur la cognition, en particulier dans les domaines directement ciblés par les interventions<sup>16-18</sup>. Une récente méta-analyse a aussi passé en revue les résultats de plusieurs ECRA évaluant les effets de différents pro-

grammes d'entraînement à des exercices cognitifs sur les données longitudinales (> 3 mois) de la performance neuropsychologique de personnes âgées saines ayant été soumises à un tel entraînement<sup>19</sup>. La méta-analyse de sept ECRA a révélé des résultats positifs, notamment une forte ampleur de l'effet des interventions basées sur des exercices cognitifs, comparativement à l'approche d'observation appliquée dans les groupes témoins. Dans les ECRA comportant un suivi (> 2 ans), l'estimation de l'ampleur de l'effet n'a pas été inférieure à celle des autres essais. Cependant, ces résultats sont difficilement extrapolables au fonctionnement dans la vie quotidienne ou à la prévention de la démence.

Certes, des données probantes sur l'entraînement à des exercices cognitifs chez des personnes âgées en bonne santé révèlent un effet protecteur persistant sur les données longitudinales de la performance cognitive et, pour le moment, ce type d'intervention semble donc prometteur; mais des recherches futures devront confirmer ces résultats et l'application de ces bienfaits aux situations de la vie quotidienne devrait faire l'objet d'études plus approfondies.

**La stimulation cognitive** est une thérapie qui engage le patient dans une variété d'activités et d'échanges verbaux (généralement dans le cadre d'un groupe) afin d'améliorer ses fonctions cognitives et sociales<sup>2</sup>. Cette méthode se fonde sur l'hypothèse selon laquelle le manque d'activité cognitive accélère le déclin cognitif des personnes âgées normales et des patients atteints de démence<sup>20,21</sup>.

**L'orientation dans la réalité** est un type de stimulation cognitive<sup>22</sup> mise au point aux États-Unis à la fin des années 1950 afin d'améliorer la QV des personnes âgées désorientées. Les informations de base relatives au temps, à l'espace et à l'identité des personnes sont rappelées au patient à l'aide de matériel varié (calendriers, jeux de vocabulaire ou de lettres, casse-têtes), principalement au cours de

séances de groupe. Par exemple, on peut afficher sur un tableau le nom et l'adresse de l'établissement de soins, le jour et la date, le temps qu'il fait et certains événements liés à l'actualité. Cette thérapie repose sur l'idée que les problèmes d'orientation affectent le fonctionnement général du patient. En aidant le patient à mieux comprendre son environnement, on améliore son impression de contrôle et son estime de soi autant pendant les séances de thérapie que tout au long de la journée. Certains estiment cependant que cette approche particulière, qui a été critiquée pour son application trop mécanique et son manque de respect et de sensibilité, pourrait avoir un impact négatif sur le bien-être du patient qui surpasserait les légers gains cognitifs qu'elle produit<sup>23,24</sup>. En outre, l'importance clinique des améliorations observées reste discutable : le fait que le patient dément connaisse le jour de la semaine peut-il vraiment avoir un impact significatif sur sa vie? L'orientation temporelle est-elle suffisamment efficace chez ce type de patient pour justifier tous ces efforts? Les limitations avec lesquelles ces patients doivent composer dans leurs AVQ de base sont certes plus déterminantes que leurs problèmes de désorientation. Ces critiques ont poussé l'*American Psychiatric Association* (APA) à émettre des recommandations déconseillant aux fournisseurs de soins de santé le recours à ce genre de thérapie<sup>25</sup>.

Aucune revue systématique de Cochrane n'a évalué l'efficacité de la thérapie par stimulation cognitive, mais les auteurs d'une méta-analyse de Cochrane<sup>26</sup>, qui a maintenant été retirée, avaient conclu à un effet bénéfique significatif de la thérapie de l'orientation dans la réalité sur des critères d'évaluation tant cognitifs que comportementaux. Les bienfaits à long terme de cette stratégie demeurent toutefois inconnus<sup>20,27-31</sup>. Ces mêmes auteurs ont en outre souligné un certain nombre de failles méthodologiques, notamment l'hétérogénéité des



Tableau 2

## Récents ECRA sur la thérapie par stimulation cognitive chez des patients atteints de démence

Auteur	Population	Type de TC	Fréquence/Durée	Résultats
Onder, 2005 <sup>32</sup>	Patients atteints de MA sous donépézil (MMSE 14-27) (n = 156)	Programme d'orientation dans la réalité réalisé par l'aidant au domicile du patient vs Aucun traitement	Séances hebdomadaires de 30 min, pendant 25 sem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration significative des scores sur les échelles du MMSE et de l'ADAS-Cog</li> <li>• Aucun effet sur le comportement</li> </ul>
Spector, 2003 <sup>33,34</sup>	Patients atteints de démence (n = 201)	Orientation dans la réalité et stimulation cognitive vs Groupe de contrôle	2 séances hebdomadaires de 45 min, pendant 7 semaines	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration significative des scores sur les échelles du MMSE, de l'ADAS-Cog et du QoL-AD</li> <li>• Aucun effet sur le comportement</li> <li>• Bonne efficacité (pas de différence de coûts entre les groupes)</li> </ul>
Tarraga, 2005 <sup>35</sup>	Patients atteints de MA légère sous IChE (n = 46)	Système interactif multimédia sur Internet, associé à un programme intégré de psychostimulation (8 h/jour) et un IChE vs Système interactif multimédia sur Internet + un IChE vs un IChE seul	Système multimédia sur Internet : 3 séances hebdomadaires de 20 min, pendant 24 sem  Programme intégré de psychostimulation : 8 h/jour, pendant 24 sem	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amélioration supérieure des scores sur les échelles de l'ADS-Cog et du MMSE avec le système multimédia sur Internet associé à la psychostimulation intégrée de même qu'avec le programme de psychostimulation intégrée seul, comparativement aux IChE seuls.</li> </ul>

interventions proposées dans les différentes études. Depuis la publication de cette revue systématique, les résultats d'autres essais ont été publiés; ils sont présentés dans le Tableau 2<sup>32-35</sup>.

Il existe donc quelques preuves des bienfaits de l'orientation dans la réalité dans les cas de démence, mais des recherches subséquentes seront nécessaires pour établir les modalités optimales de l'application de cette thérapie et ses effets à long terme.

### La thérapie psychosociale

Les interventions en thérapie psychosociale visent l'amélioration de l'estime de soi, du bien-être et des aptitudes sociales ou communicationnelles ainsi que la stimulation des capacités mnésiques restantes et la diminution des troubles du comportement.

**La thérapie par évocation du passé** (*Reminiscence Therapy*) est une des interventions les plus populaires dans le traite-

ment de la démence. Introduite au cours des années 1980, cette approche se fonde sur la réminiscence d'activités, d'événements et d'expériences passés du patient en compagnie d'une personne ou d'un groupe de personnes connues et à l'aide de supports variés (photos, objets personnels familiers, musique et enregistrements sonores). Contrairement à la thérapie individuelle qui se déroule en tête-à-tête avec un intervenant, ces activités d'évocation du passé se réalisent généralement dans des séances regroupant plusieurs patients. Cependant, des méthodes individuelles d'évocation du passé existent aussi. Les séances, auxquelles les membres de la famille du patient sont invités à participer, misent souvent sur une préparation active de la part de l'aidant, qui choisit les souvenirs à évoquer et le matériel à utiliser. Le contenu et les objectifs de ces séances varient donc en fonction du patient et de l'aidant. Comme l'évocation de certains

souvenirs peut s'avérer stressante ou traumatisante, les effets potentiellement néfastes doivent être minutieusement évalués.

Les ECRA ayant évalué les stratégies d'évocation du passé dans la démence sont encore très rares. Une méta-analyse de Cochrane réalisée en 2005 parmi cinq petits ECRA ou études quasi randomisées a conclu que la thérapie par évocation du passé entraînait une amélioration significative sur les plans de la cognition et des symptômes de dépression, comparativement aux résultats observés dans les groupes témoins soumis à l'approche du « contact social » (seule la mémoire autobiographique était évaluée) ou à aucun traitement<sup>27,36-40</sup>. Cet effet positif se maintenait pendant quatre à six semaines après la fin des interventions. De plus, à la fin de la période d'intervention, les fonctions comportementales s'étaient améliorées et les rapports n'ont fait état

d'aucun effet néfaste sur les critères d'évaluation mesurés. Le seul essai ayant comparé la thérapie par évocation du passé à une approche fondée sur le contact social n'a révélé aucune différence significative sur les plans du comportement, de la communication et du bien-être; mais il a mis en évidence un effet bénéfique de la thérapie sur la cognition<sup>38</sup>.

Plusieurs essais ont été réalisés depuis cette revue systématique, mais un besoin pressant de nouveaux essais, fondés sur une méthodologie rigoureuse et produisant des conclusions fiables, se fait toujours sentir. Haslam et coll., qui ont comparé les activités d'évocation du passé réalisées individuellement et en groupe à une activité collective témoin, ont observé une amélioration significative de la cognition et du bien-être dans le groupe soumis à la thérapie par évocation du passé seulement<sup>41</sup>. Cependant, une autre étude méthodologique menée par Ito et coll. n'a révélé aucune amélioration significative des critères d'évaluation principaux (fonctions cognitives et activités comportementales) dans le groupe à l'étude composé de patients ayant reçu un diagnostic de démence vasculaire et suivant une thérapie par évocation du passé<sup>42</sup>.

Quant à l'étude de Wang et coll. menée auprès de personnes âgées atteintes de troubles cognitifs, elle a évalué l'effet d'une thérapie par évocation du passé réalisée en groupe (huit séances hebdomadaires) sur la progression des troubles cognitifs (MMSE) et sur l'humeur (version courte de l'Échelle de dépression gériatrique – GDS-SF; et Échelle de Cornell pour l'évaluation de la dépression associée à la démence – CSDD)<sup>43</sup>. Les auteurs ont rapporté une amélioration significative des fonctions cognitives et affectives mesurées par le MMSE et la CSDD.

Il n'existe cependant que peu de données probantes sur l'utilisation de la thérapie par évocation du passé, car le nombre d'essais est encore très faible et leur qualité, souvent médiocre. Les essais

à venir devront signaler plus précisément les éventuels effets néfastes observés.

Par ailleurs, les résultats d'essais en cours se font toujours attendre, notamment ceux des ECRA pragmatiques et multicentriques menés par Woods et coll., qui tentent d'évaluer les effets de la thérapie par évocation du passé sur la QV de groupes mixtes de patients déments et d'aidants familiaux et sur la santé mentale de ces aidants (Questionnaire sur l'état de santé général à 28 questions – GHQ-28)<sup>44</sup>.

**La thérapie par l'empathie.** Les problèmes de communication, qui sont particulièrement invalidants, s'accroissent généralement au fur et à mesure que la démence progresse. Mise au point par Feil dans les années 1970 pour traiter les troubles cognitifs, la thérapie par l'empathie (*Validation Therapy*) a ensuite été utilisée dans des cas de démence<sup>45</sup> de gravité variée. Ses objectifs sont de promouvoir la communication avec le sujet dément et de stimuler ses aptitudes communicationnelles résiduelles. Cette méthode ne peut être appliquée que par un personnel qualifié, car elle repose sur la reconnaissance et la compréhension des sentiments du patient et sur leur acceptation et leur validation par des moyens de communications aussi bien verbaux que non verbaux<sup>46</sup>. À noter que la théorie et les techniques de la thérapie par l'empathie ont aussi fait l'objet de critiques<sup>47</sup>.

En 2005, une revue systématique de Cochrane a évalué la thérapie par l'empathie dans les cas de démence<sup>48</sup>. Dans aucun des trois essais inclus on n'a observé d'effet particulier sur le déclin cognitif et fonctionnel. Néanmoins, dans un de ces essais<sup>49</sup>, qui comparait la thérapie par l'empathie au traitement habituel, une amélioration significative sur le plan comportemental a été notée; et dans un autre, qui comparait cette approche à celle du contact social, on a rapporté une amélioration sur les symptômes de dépression<sup>51</sup>. Le caractère probant de ces résultats reste cependant

faible et les auteurs concluent que les bienfaits observés « reflètent peut-être simplement les changements découlant de toute activité de groupe structurée ou du surplus d'attention individuelle reçue par les patients ».

Depuis cette dernière revue systématique, la thérapie par l'empathie n'a fait l'objet d'aucun autre ECRA mené à grande échelle et fondé sur une méthodologie rigoureuse. Deux essais ont cependant évalué les effets de la thérapie axée sur les émotions, une combinaison de la thérapie par l'évocation du passé et de la thérapie par l'empathie. Le premier n'a pu démontrer aucune efficacité significative de cette approche sur les paramètres comportementaux<sup>52</sup>; alors que le second a mis en évidence une amélioration de l'équilibre émotionnel (réduction de l'anxiété) et de l'image de soi (diminution du degré d'insatisfaction) chez des patients atteints de MA légère à modérée résidant dans des centres d'hébergement<sup>53</sup>.

Les données très limitées issues d'ECRA ne permettent, encore une fois, de tirer aucune conclusion fondée sur l'efficacité de la thérapie par l'empathie dans le traitement de la démence. De nouvelles recherches devront se pencher sur cette question.

### La stimulation sensorielle

Diverses thérapies par stimulation sensorielle ont été appliquées dans le traitement de la démence, notamment l'aromathérapie, la musicothérapie, la luminothérapie et la méthode Snoezelen, que nous examinerons ci-après.

**L'aromathérapie,** qui consiste en l'utilisation d'huiles essentielles pures extraites de plantes odorantes, se pratique sous diverses formes : à l'aide d'un diffuseur, dans l'eau du bain ou en massage. En raison de son profil d'innocuité généralement bien perçue, l'aromathérapie a suscité un grand enthousiasme. Ses supposées propriétés relaxantes et analgésiques pourraient en effet présenter un

certain intérêt pour améliorer la QV ou atténuer les symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD) chez les sujets déments présentant des troubles de langage, de la confusion et des capacités limitées d'interaction verbale. On attribue effectivement à l'aromathérapie la capacité de réduire les troubles du comportement, d'améliorer le sommeil et de stimuler les comportements motivationnels.

Une revue systématique de Cochrane de 2008 a étudié l'efficacité de l'aromathérapie sur la cognition, le fonctionnement, le comportement, la QV et la relaxation de patients atteints de démence parmi quatre ECRA<sup>54-58</sup>. Encore une fois, une méta-analyse n'a pas été possible (dû à des données inadéquates) et la seule étude<sup>55</sup> permettant une analyse a mis en évidence un effet thérapeutique significatif sur l'agitation et les symptômes neuropsychiatriques chez des sujets soumis à une intervention en aromathérapie de quatre semaines. Ces résultats doivent toutefois être interprétés avec prudence étant donné les limites méthodologiques de l'étude (on permettait une utilisation concomitante de psychotropes ainsi que des changements dans les ordonnances des sujets). D'autres essais ont produit des résultats contradictoires : un essai croisé<sup>56</sup> a démontré un effet bénéfique de l'huile de lavande sur l'agitation, comparativement à une huile de tournesol inodore (la méthodologie appliquée ne convenait cependant pas tout à fait à l'étude d'une maladie chronique), alors qu'un autre n'a révélé aucun bienfait significatif<sup>58</sup>.

L'aromathérapie comporte diverses méthodes d'administration et d'application. Lorsqu'elle est associée à un massage, il faut pouvoir distinguer l'effet des huiles essentielles de celui du massage lui-même. Cette remarque est particulièrement pertinente puisqu'on sait maintenant que le massage peut être bénéfique dans les cas d'agitation, comme l'a montré une revue systématique de Cochrane évaluant le massage classique, les techniques de

digitopression et le toucher thérapeutique<sup>59-61</sup>. Les modèles théoriques expliquant les bienfaits de la massothérapie mentionnent notamment l'effet réconfortant du massage qui devient pour le sujet un moyen de « rester en contact » lorsque la communication verbale est compromise.

Malgré les résultats des études récentes mentionnées ci-dessus, les données demeurent insuffisantes pour permettre de tirer des conclusions sur l'efficacité de l'aromathérapie dans le traitement des patients atteints de démence; de nouvelles recherches seront nécessaires. La grande variété d'huiles essentielles et de combinaisons d'huiles essentielles qu'on trouve sur le marché, de même que leurs modes et leur fréquence d'administration, les doses à utiliser et la durée des traitements, devront être étudiés et comparés.

**La musicothérapie** repose sur l'utilisation de la musique ou d'éléments musicaux (voix, sons, rythme) par un thérapeute qualifié dans le cadre de séances d'activités ou à des moments particuliers de la journée (à l'heure des repas ou du bain). Cette approche non pharmacologique améliorerait la communication non verbale, les relations interpersonnelles, l'apprentissage, l'expression ainsi que tout aspect pertinent lié à la satisfaction des besoins physiques, émotionnels, sociaux ou cognitifs. Les buts de cette thérapie sont :

- la stimulation des compétences et des interactions sociales;
- la gestion des problèmes émotionnels;
- l'amélioration de la QV;
- l'atténuation des troubles du comportement, en particulier lorsque le recours au langage n'est plus possible.

La musicothérapie peut être appliquée sur une base individuelle ou en groupe et sur un mode actif ou réceptif selon que les sujets sont engagés ou non dans la création musicale.

Une revue systématique de Cochrane publiée en 2006 a évalué l'effet d'un minimum de cinq séances de musi-

cothérapie dans le traitement des problèmes comportementaux, sociaux, cognitifs et émotionnels liés à la démence<sup>62-68</sup>. Ces essais comportent cependant de nombreuses limites et la qualité médiocre des rapports ainsi que la fréquente inadéquation des analyses de données (les mesures de base et les mesures corrélées n'étaient pas prises en compte) ont rendu impossible la réalisation d'une méta-analyse parmi les cinq ECRA<sup>63-68</sup>.

Plusieurs ECRA ont été menés depuis cette revue systématique. Raglio et coll. ont ainsi étudié les effets de la musicothérapie sur les SCPD en les comparant aux effets d'un soutien éducationnel ou d'activités de formation. Ils ont observé dans le groupe expérimental une baisse significative du score à l'Inventaire neuropsychiatrique (NPI) qui s'est maintenue jusqu'à quatre semaines après la fin de l'intervention<sup>69</sup>. Par ailleurs, un essai croisé réalisé par Holmes et coll. a révélé un effet bénéfique de la musicothérapie sur l'apathie de patients atteints de MA ainsi qu'une meilleure participation des sujets lors de séances interactives de musique jouée sur place, comparativement aux séances utilisant de la musique préenregistrée et à des séances silencieuses<sup>70</sup>. Plus récemment, Guétin et coll. ont évalué les effets de la musicothérapie sur l'anxiété et la dépression de résidents de centres d'hébergement atteints de MA de légère à modérée, en les comparant aux effets observés lors de séances témoins<sup>71</sup>. Une amélioration significative de l'anxiété et de la dépression a ainsi été observée jusqu'à huit semaines après l'interruption des interventions.

La qualité des ECRA sur la musicothérapie demeure toutefois discutable. Étant donné les failles méthodologiques des études actuellement disponibles, il n'existe pas de preuves suffisantes pour tirer une conclusion claire et utile sur les bienfaits potentiels de cette approche. De nouveaux essais rigoureusement menés seront nécessaires. Un essai croisé à venir évaluera l'efficacité d'un programme d'un

mois de musicothérapie (basé sur la musique thaï traditionnelle) sur la dépression, les AVQ, le comportement et la qualité du sommeil de 60 patients atteints de démence pendant les quatre semaines suivant la fin des interventions.

**La luminothérapie** a d'abord été conçue pour traiter les troubles de l'humeur et les troubles du rythme circadien. Comme la somnolence diurne, l'insomnie nocturne et l'agitation observées dans la démence sont souvent attribuées à des changements dégénératifs affectant le rythme circadien, on suppose que ces manifestations pourraient être améliorées grâce à la luminothérapie. La méthode consiste à exposer quotidiennement la zone des yeux du sujet à une luminosité reproduisant une lumière naturelle vive. L'intensité et la durée des séances de luminothérapie ne sont pas encore précisément établies, mais elles varient généralement entre 2 000 et 10 000 lux, pendant 30 à 120 minutes.

Une revue systématique de Cochrane de 2009 a évalué les preuves en faveur de la luminothérapie dans la prise en charge des troubles du sommeil et des troubles cognitifs, fonctionnels, comportementaux et psychiatriques associés à la démence<sup>72</sup>. Huit essais ont été inclus. Les interventions reposaient cependant sur des paramètres variables, notamment :

- l'intensité de l'exposition (par ex. : l'utilisation de la Brite Light Box<sup>®</sup>, qui oblige le patient à rester assis devant l'appareil, comparativement à d'autres dispositifs moins directs et moins contraignants, comme des diffuseurs agissant à distance);
- la durée et la fréquence des séances;
- le moment de la journée (matin, après-midi, soir);
- la durée totale du traitement<sup>73-82</sup>.

Bien que l'essai le plus fiable ait révélé un effet positif de l'exposition à la lumière vive sur les limites fonctionnelles après six semaines d'intervention<sup>82</sup>, aucun effet bénéfique sur aucun des critères d'évaluation n'a été noté dans la

méta-analyse, possiblement en raison de la trop faible taille de l'échantillon et de l'hétérogénéité des populations étudiées (divers types et niveaux de gravité de démence).

Depuis cette revue systématique, un autre ECRA a évalué les effets de la luminothérapie sur l'agitation et le sommeil des personnes atteintes de démence. Les auteurs ont rapporté une amélioration du sommeil, mais aucune diminution de l'agitation chez les sujets soumis au traitement actif<sup>83</sup>.

Malgré ces résultats, il n'existe toujours aucune preuve solide des avantages de la luminothérapie dans la démence. De nouvelles recherches devront être menées pour vérifier si cette approche est vraiment efficace et, le cas échéant, pour préciser les meilleurs paramètres d'exposition (intensité, durée des séances et du traitement, moment de la journée). Nous attendons toujours avec impatience les résultats d'une étude de deux ans évaluant les effets de la luminothérapie sur les symptômes de la dépression et le rythme veille-sommeil de sujets atteints de MA au stade précoce ou d'un trouble cognitif léger (TCL) ou se plaignant de problèmes de mémoire<sup>84</sup>.

**La méthode Snoezelen**, ou stimulation multisensorielle, a été introduite aux Pays-Bas à la fin des années 1970 pour traiter des patients présentant une déficience intellectuelle ou des troubles de l'apprentissage. Cette méthode s'appuie sur la stimulation visuelle, auditive, tactile, gustative et olfactive des sujets au moyen d'effets lumineux, de surfaces tactiles, de musique et d'huiles essentielles. On croit qu'il serait bénéfique d'exposer les patients ayant des aptitudes cognitives et communicationnelles réduites à un environnement peu exigeant sur le plan cognitif, tout en stimulant leurs capacités sensorimotrices résiduelles. La méthode Snoezelen est souvent utilisée pour améliorer l'humeur et atténuer les troubles du comportement ou pour encourager la communication. La plupart des pro-

grammes durent six à huit semaines à raison de deux séances ou plus de 30 à 60 minutes par semaine. Pendant ces séances, les patients sont placés dans un lieu fermé où l'on crée une atmosphère agréable, relaxante et sécurisante. Des applications cliniques existent déjà, mais leur caractère variable (du point de vue de la forme, de la nature, des principes et des procédures) rend l'évaluation de cette méthode complexe.

Une revue systématique de Cochrane de 2008 a analysé deux essais, qui n'ont pas été regroupés, portant sur les effets à court et à long terme de la méthode Snoezelen sur le comportement, l'humeur et la communication de patients atteints de démence de modérée à grave<sup>85</sup>. Dans le premier de ces essais, on a évalué l'effet de huit séances individuelles bihebdomadaires de 30 minutes sur le comportement, l'humeur et la cognition de 136 patients déments<sup>86</sup>. Le second ECRA, basé sur un échantillon en grappes, a été mené auprès de 125 patients déments résidant en centre d'hébergement et a évalué un programme intégré de soins Snoezelen quotidiens appliqués pendant 15 mois par des infirmières auxiliaires autorisées<sup>87</sup>. Ce dernier essai a mis en évidence un effet bénéfique sur les comportements inadéquats, sur l'humeur et sur les interactions, mais ces bienfaits concernaient seulement des sous-échelles de l'instrument et non pas la performance globale sur les plans de l'humeur et du comportement. La qualité méthodologique de ces deux essais a finalement été jugée insuffisante par la revue systématique qui a conclu à l'absence d'effets significatifs à court et à long terme sur la cognition, le comportement, l'humeur, la communication et les interactions.

Une étude pilote à simple insu d'une durée de 12 semaines a depuis lors évalué les effets de la méthode Snoezelen sur les scores des patients déments aux échelles d'observation quotidienne ou à l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression Improvement*). Les auteurs ont rapporté une amélioration proportionnelle à la dose à

Tableau 3

## Récents ECRA évaluant l'activité physique dans le traitement de la démence

Auteur	Population	Intervention	Fréquence/Durée	Résultats
Kemoun, 2010 <sup>104</sup>	Sujets atteints de MA (MMSE < 23), capables de marcher pendant 10 min sans assistance technique (n = 31)	Programme d'activité physique (marche, exercices, équilibre et endurance) vs Aucune activité physique	Séances de 1 heure, 3 fois/sem, pendant 15 sem	Amélioration significative du score général à l'Évaluation rapide des fonctions cognitives (ERFC – version française) et de l'efficacité de la marche (vitesse de marche et longueur des pas)
Eggermon, 2009 <sup>105</sup>	Patients atteints de démence modérée et résidant dans un centre d'hébergement (n = 97)	Programme d'activité physique (marche) vs Visites à caractère social	Séances de 30 min, 5 jours/sem, pendant 6 sem	Aucun effet significatif de l'intervention sur les fonctions cognitives (mémoire, fonctions exécutives et cognition globale)
Steinberg, 2009 <sup>106</sup>	Patients atteints de MA (n = 27)	Programme d'exercices à domicile appliqué par l'aidant vs Outil d'évaluation de sécurité à domicile	ND	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bonne observance du programme d'exercice</li> <li>• Tendance à une amélioration du fonctionnement de la main et de la force des membres inférieurs (critères d'évaluation principaux)</li> <li>• Tendance à une accentuation de la dépression et à une baisse des scores de la QV (critères d'évaluation secondaires)</li> </ul>
Santana-Sosa, 2008 <sup>107</sup>	Patients atteints de MA (n = 16)	Programme d'entraînement physique (exercices de musculation, de souplesse, de mobilité articulaire, d'équilibre et de coordination) vs Groupe de contrôle	12 sem	Amélioration significative de la force musculaire dans le haut et le bas du corps, de la souplesse, de l'agilité, de l'équilibre dynamique ainsi que de l'endurance ( <i>Senior Fitness Test</i> ), de la démarche et de l'équilibre (Test de Tinelli) et de l'autonomie dans les AVQ (scores à l'échelle de Katz et Barthel)
Williams, 2008 <sup>108</sup>	Patients atteints de MA modérée à grave et résidant dans un centre d'hébergement (n = 45)	Séances individuelles d'entraînement physique complet (force, équilibre et souplesse, marche) vs Marche avec supervision vs Conversations	Séances de 30 min, 5 jours/sem, pendant 16 semaines	Effet bénéfique sur la dépression (d'après la CSDD) plus marqué dans le groupe soumis à l'entraînement physique

l'échelle CGI-I, qui s'est maintenue pendant 12 semaines après la dernière séance<sup>88</sup>.

Les données probantes existantes sont toutefois encore insuffisantes pour conclure à l'efficacité de la méthode Snoezelen dans la prise en charge des comportements inadéquats, de l'humeur, des interactions

et de la communication chez les patients atteints de démence. De futurs ECRA plus rigoureux seront nécessaires.

### La thérapie par le mouvement

*L'activité physique* peut devenir un outil thérapeutique utile dans une

variété de populations cibles, notamment chez les personnes âgées en bonne santé et les patients atteints de démence même à un stade avancé, chez lesquels on peut utiliser des mouvements passifs.

Des essais ont démontré les bienfaits

de la thérapie par le mouvement sur la dépression<sup>89</sup>, la QV<sup>90</sup>, les chutes<sup>91</sup>, la fonction cardiovasculaire<sup>92</sup> et l'invalidité<sup>93</sup>. On a aussi montré que l'activité physique régulière peut ralentir et prévenir le déclin fonctionnel associé au vieillissement et améliorer la masse musculaire, la compliance artérielle, le métabolisme énergétique, la santé cardiovasculaire, la force musculaire et les capacités fonctionnelles générales<sup>94</sup>.

Plusieurs composantes de la forme physique, considérées une à une ou de façon combinée, ont déjà été décrites, notamment la santé des systèmes cardiorespiratoire et musculaire (endurance et force musculaires), la souplesse (techniques d'étirement) et l'équilibre. La mise en forme cardiorespiratoire, également appelée entraînement aérobic, sollicite les fonctions cardiovasculaire et respiratoire qui travaillent de concert afin d'apporter aux muscles assez d'oxygène pour leur permettre de produire l'énergie requise. Une bonne santé cardiorespiratoire permet au patient de rester physiquement actif, de maintenir son niveau de performance et de récupérer rapidement après un effort physique. On croit aussi qu'elle peut améliorer ses capacités cognitives. Les expériences animales suggèrent un fondement physiologique aux effets bénéfiques de l'activité physique aérobic sur la cognition : ces effets s'expliqueraient par une augmentation du débit sanguin cérébral et une élévation du taux d'extraction de l'oxygène et d'utilisation du glucose<sup>95</sup> ou encore par l'activation de facteurs de croissance liés à la densité capillaire<sup>96</sup>. La physiopathologie de l'exercice appliquée à la démence a également été étudiée à l'aide de modèles animaux, qui suggèrent un ralentissement des mécanismes physiopathologiques de la démence<sup>97</sup>. L'activité physique pourrait être un facteur de prévention du déclin cognitif en préservant le débit sanguin cérébral résiduel, ce qui réduirait par le fait même les risques cardiovasculaires<sup>98</sup>.

Une revue systématique de Cochrane

a poussé plus loin l'étude des effets de l'activité physique (entraînement aérobic ou toute activité physique, quel qu'en soit la durée) sur la cognition, le fonctionnement et le comportement de patients atteints de démence ainsi que sur des paramètres liés aux aidants et sur l'utilisation des services de santé<sup>99</sup>. Quatre ECRA, basés sur une méthodologie à l'insu appropriée, ont comparé des programmes d'activité physique aux soins habituels prodigués dans les cas de démence<sup>100-103</sup>. Les programmes examinés variaient entre des séances trihebdomadaires de 30 minutes pendant deux semaines et une série de séances bihebdomadaires d'une heure<sup>102-103</sup>. En raison de la non-disponibilité de données adéquates, seulement deux essais ont été retenus dans la méta-analyse. Et bien qu'un de ces essais ait rapporté un ralentissement significatif du déclin dans l'accomplissement des AVQ à la suite d'un programme collectif d'exercices (entraînement à la marche, à la force musculaire, à l'équilibre et à la souplesse), la méta-analyse n'a noté aucun effet significatif sur la cognition, le fonctionnement, le comportement, la dépression ou la mortalité.

Depuis cette revue systématique, quatre nouveaux ECRA ont été menés, dont les résultats sont présentés dans le Tableau 3<sup>104-108</sup>.

Étant donné la quantité très limitée de données probantes actuellement disponibles, il est difficile de confirmer les bienfaits de l'activité physique sur la cognition, le fonctionnement, le comportement, la dépression et la mortalité chez les personnes atteintes de démence. Les thérapies basées sur l'activité motrice sont en outre sujettes à une grande variabilité, notamment en ce qui concerne :

- le type d'exercices proposés (entraînement aérobic, marche, exercices isotoniques, force musculaire, en activités simples ou combinées);
- leur intensité (faible, modérée ou élevée);
- la fréquence des séances (entre une et

six séances par semaine);

- la durée des séances (de 20 à 150 minutes);
- la durée de l'intervention (de 2 à 112 semaines).

L'activité physique pourrait bien avoir un effet bénéfique dans les cas de démence, mais de nouvelles études devront permettre de déterminer les interventions les plus efficaces. On devra aussi voir à l'homogénéité des populations étudiées, en ce qui a trait au type de démence, à son niveau de gravité et au degré de mobilité des patients, car ces critères détermineront la faisabilité des interventions. Les effets indésirables potentiels (comme les chutes et les fractures) devront aussi être analysés plus minutieusement. Plusieurs incertitudes demeurent, notamment sur la durée des effets après la fin de l'entraînement et sur l'intensité de l'entraînement d'appoint requis pour récupérer les bienfaits préalablement observés<sup>109</sup>.

Peu d'essais ont étudié les bienfaits de l'activité physique chez les personnes âgées atteintes de TCL. En 2005, une étude de Scherder et coll., menée auprès de 43 personnes âgées frêles présentant un TCL, a révélé une amélioration des fonctions exécutives chez les patients d'un groupe de marche, comparativement à ceux d'un groupe d'exercices pour les mains et le visage et à ceux d'un groupe témoin<sup>110</sup>. Chez 33 des participants, l'entraînement aérobic intense et le programme témoin d'exercices d'étirement ont mis en évidence des effets sur la cognition qui variaient en fonction du sexe (amélioration de la performance à de multiples tests sur les fonctions exécutives chez les femmes, mais sur un seul test chez les hommes)<sup>111</sup>.

Dans une perspective de prévention du déclin cognitif, il est important faire la distinction entre les exercices aérobies et les exercices anaérobies. Une récente revue systématique de Cochrane s'est penchée sur les effets de l'activité physique aérobic sur les fonctions cognitives des personnes âgées en bonne santé<sup>112</sup>. Les 11 ECRA

inclus dans cette étude évaluaient divers programmes d'exercices visant tous l'amélioration de la santé cardiovasculaire, mais comportant des séances d'intensité, de durée et de fréquence variées<sup>113-123</sup>. Les domaines cognitifs évalués variaient aussi considérablement d'un essai à l'autre. Parmi ces 11 ECRA, 8 ont rapporté une amélioration des performances cardiorespiratoires (augmentation moyenne de 14 % de l'absorption maximale d'oxygène – VO<sub>2</sub> max) à la suite d'un programme d'exercices aérobie. Des améliorations dans au moins un domaine de la cognition ont également été observées, dont les plus notables concernaient la fonction motrice et l'attention auditive (avec une ampleur de l'effet standardisée de 1,17 et 0,50, respectivement). Des effets modérés ont aussi été observés sur la vitesse cognitive et l'attention visuelle (avec une ampleur de l'effet standardisée de 0,26 dans les deux cas). Aucune amélioration significative n'a cependant été notée dans la majorité des nombreux domaines cognitifs étudiés. À la lumière de ces résultats, la revue systématique souligne le besoin de tests cognitifs plus homogènes et reproductibles pour appuyer les recherches futures. D'autres méta-analyses ont d'ailleurs produit des résultats variables<sup>124-126</sup>, qui pourraient s'expliquer par les différences dans la période examinée et dans la rigueur des critères d'inclusion définis par la méthodologie des essais; mais les résultats semblent dépendre avant tout des critères d'inclusion des populations étudiées et des tests cognitifs utilisés.

Depuis cette revue, un essai basé sur un programme d'activité physique de 24 semaines, dans lequel 60 % des patients présentaient un TCL, a observé, à la fin de l'intervention, un effet bénéfique modeste mais significatif sur les résultats à l'échelle de l'ADAS-Cog (avec une différence de 1,3 point entre les groupes dont le score de départ moyen était de 7). Cet effet bénéfique s'est maintenu jusqu'à 18 mois<sup>127</sup>.

Il existe donc des données probantes qui confirment les bienfaits de l'activité physique aérobie et de la mise en forme cardiorespiratoire sur les fonctions cognitives des personnes âgées en bonne santé, particulièrement sur leur fonction motrice, leur vitesse cognitive et leur attention auditive et visuelle. Quant aux possibles bienfaits sur les autres aspects cognitifs, ils devront faire l'objet de recherches subséquentes. Les preuves demeurent donc insuffisantes, à ce jour, pour affirmer que l'amélioration de la performance cardiorespiratoire suscite une amélioration générale des fonctions cognitives. Il est possible, par ailleurs, que les bienfaits observés sur les divers domaines de la cognition s'expliquent par des mécanismes autres que la mise en forme aérobie<sup>125</sup>.

Comme les approches non pharmacologiques potentiellement efficaces sont multiples, en particulier dans la prévention de la démence, il pourrait être utile de mettre au point des interventions touchant plusieurs domaines à la fois, afin de profiter des possibles effets synergiques. Étant donné la nature multifactorielle de la MA, il semblerait tout à fait logique de combiner plusieurs stratégies (activité physique, nutrition, stimulation cognitive) et d'étudier non seulement les effets spécifiques de chaque type d'intervention, mais aussi leurs éventuels effets synergiques. Plusieurs essais « multidomains » ont d'ailleurs été conçus dans cette perspective<sup>129-131</sup>. Ces essais « multidomains » posent cependant plusieurs défis particuliers en rapport avec l'insu, la constitution des groupes témoins, la sélection des populations étudiées et l'observance des interventions<sup>132</sup>. Il est également difficile dans ce contexte de cerner les effets spécifiques des différents facteurs qui peuvent avoir des mécanismes d'action communs (des mécanismes cardiovasculaires, par exemple) et un phénomène de contamination intergroupe est donc possible.

### Conclusion

Afin de contrecarrer le déclin cognitif, émotionnel et comportemental lié à la démence, de stimuler les aptitudes résiduelles des patients et de les aider à adapter leur mode de vie à leurs capacités fonctionnelles, des études se sont penchées sur les traitements non pharmacologiques pour la prévention et la prise en charge de cette affection. Certaines de ces approches ciblent un symptôme ou un processus particulier de la démence (la cognition ou les SCPD), alors que d'autres portent sur des phénomènes plus généraux. Des revues systématiques ont elles aussi tenté d'évaluer l'efficacité de plusieurs stratégies non pharmacologiques sur divers critères d'évaluation, certaines se concentrant sur un aspect précis (le plus souvent les SCPD<sup>133-135</sup>, le placement en établissement<sup>136</sup> ou les fugues<sup>137</sup>), alors que d'autres ont produit une vue d'ensemble plus complète<sup>138</sup>.

Malgré l'intérêt grandissant soulevé par plusieurs de ces stratégies, les recherches sur l'efficacité des interventions non médicamenteuses restent rares. Cette situation pourrait s'expliquer en partie par le peu d'intérêt commercial suscité par la mise au point d'interventions non pharmacologiques, comparativement aux approches pharmacologiques, et par les défis méthodologiques particuliers qu'elles posent<sup>138</sup>. Les données rigoureusement probantes sur ces stratégies non médicamenteuses restent donc limitées.

Une annexe du CONSORT (*Consolidated Standards of Reporting Trials*), proposant des normes pour les rapports d'études sur les traitements non pharmacologiques, est maintenant disponible<sup>139</sup>, ce qui devrait améliorer la qualité de ces rapports. Plusieurs documents déposés s'attachaient d'ailleurs aux difficultés liées à l'insu dans ce type d'essais<sup>140 141</sup>.

### Références :

- Pietropaolo S, Sun Y, Li R, et coll. The impact of voluntary exercise on mental health in rodents: a neuroplasticity perspective. *Behav Brain Res* 2008; 192:42-60.
- Clare L, Woods RT. Cognitive training and cognitive rehabilitation for people with early-stage Alzheimer's disease: a review. *Neuropsychological Rehabilitation* 2004; 14:385-40.
- Wilson BA. Cognitive rehabilitation: how it is and how it might be. *J Int Neuropsychol Soc* 1997; 3:487-96.
- Clare L, Woods RT, Moniz Cook ED, et coll. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003260.
- Beck C, Heacock P, Mercer S, et coll. The impact of cognitive skills remediation training on persons with Alzheimer's disease or mixed dementia. *J Geriatr Psychiatry* 1988; 21:73-88.
- Cahn-Weiner DA, Malloy PF, Rebok GW, et coll. Results of a randomized placebo-controlled study of memory training for mildly impaired Alzheimer's disease patients. *Appl Neuropsychol* 2003; 10:215-23.
- Corbeil RR, Quayhagen MP, Quayhagen M. Intervention effects on dementia caregiving interaction: a stress-adaptation modeling approach. *J Aging Health* 1999; 11:79-95.
- Davis RN, Massman PJ, Doody RS. Cognitive intervention in Alzheimer disease: a randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2001; 15:1-9.
- De Vreese LP, Neri M, Fioravanti M, et coll. Memory rehabilitation in Alzheimer's disease: a review of progress. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:794-809.
- Heiss WD, Kessler J, Mielke R, et coll. Long-term effects of phosphatidylserine, pyritinol, and cognitive training in Alzheimer's disease. A neuropsychological, EEG, and PET investigation. *Dementia* 1994; 5:88-98.
- Koltai DC, Welsh-Bohmer KA, Smechel DE. Influence of anosognosia on treatment outcome among dementia patients. *Neuropsychological Rehabilitation* 2001; 11:455-75.
- Loewenstein DA, Acevedo A, Czaja SJ, et coll. Cognitive rehabilitation of mildly impaired Alzheimer disease patients on cholinesterase inhibitors. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12:395-402.
- Quayhagen MP, Quayhagen M, Corbeil RR, et coll. Coping with dementia: evaluation of four nonpharmacologic interventions. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:249-65.
- Small GW, Rabins PV, Barry PP, et coll. Diagnosis and treatment of Alzheimer disease and related disorders. Consensus statement of the American Association of Geriatric Psychiatry, the Alzheimer's Association, and the American Geriatrics Society. *JAMA* 1997; 278:1363-71.
- Bottino CM, Carvalho IA, Alvarez AM, et coll. Cognitive rehabilitation combined with drug treatment in Alzheimer's disease patients: a pilot study. *Clin Rehabil* 2005; 19:861-9.
- Mahncke HW, Connor BB, Appelman J, et coll. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103:12523-8.
- Valentijn SA, van Hooren SA, Bosma H, et coll. The effect of two types of memory training on subjective and objective memory performance in healthy individuals aged 55 years and older: a randomized controlled trial. *Patient Educ Couns* 2005; 57:106-14.
- Willis SL, Tennstedt SL, Marsiske M, et coll. Long-term effects of cognitive training on everyday functional outcomes in older adults. *JAMA* 2006; 296:2805-14.
- Valenzuela M, Sachdev P. Can cognitive exercise prevent the onset of dementia? Systematic review of randomized clinical trials with longitudinal follow-up. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009; 17:179-87.
- Breuil V, De Rotrou J, Forette F, et coll. Cognitive stimulation of patients with dementia: preliminary results. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 1994; 9:211-17.
- Small GW. What we need to know about age related memory loss. *BMJ* 2002; 324:1502-5.
- Taulbee LR, Folsom JC. Reality orientation for geriatric patients. *Hosp Community Psychiatry* 1966; 17:133-5.
- Dietch JT, Hewett LJ, Jones S. Adverse effects of reality orientation. *J Am Geriatr Soc* 1989; 37:974-6.
- Powell-Proctor L, Miller E. Reality orientation: a critical appraisal. *Br J Psychiatry* 1982; 140:457-63.
- Practice guideline for the treatment of patients with Alzheimer's disease and other dementias of late life. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 1997; 154(Suppl):1-39.
- Spector A, Orrell M, Davies S, et coll. WITHDRAWN: Reality orientation for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD001119.
- Baines S, Saxby P, Ehlert K. Reality orientation and reminiscence therapy. A controlled cross-over study of elderly confused people. *Br J Psychiatry* 1987; 151:222-31.
- Ferrario E, Cappa G, Molaschi M, et coll. Reality Orientation Therapy in institutionalized elderly patients: preliminary results. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 1991; 12:139-42.
- Gerber GJ, Prince PN, Snider HG, et coll. Group activity and cognitive improvement among patients with Alzheimer's disease. *Hosp Community Psychiatry* 1991; 42:843-5.
- Wallis GG, Baldwin M, Higginbotham P. Reality orientation therapy--a controlled trial. *Br J Med Psychol* 1983; 56(Pt 3):271-7.
- Woods RT. Reality orientation and staff attention: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979; 134:502-7.
- Onder G, Zanetti O, Giacobini E, et al. Reality orientation therapy combined with cholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2005; 187:450-5.
- Spector A, Thorgrimsen L, Woods B, et coll. Efficacy of an evidence-based cognitive stimulation therapy programme for people with dementia: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry* 2003; 183:248-54.
- Knapp M, Thorgrimsen L, Patel A, et coll. Cognitive stimulation therapy for people with dementia: cost-effectiveness analysis. *Br J Psychiatry* 2006; 188:574-80.
- Tarraga L, Boada M, Modinos G, et coll. A randomised pilot study to assess the efficacy of an interactive, multimedia tool of cognitive stimulation in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:1116-21.
- Woods B, Spector A, Jones C, et coll. Reminiscence therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; CD001120.
- Goldwasser AN, Auerbach SM, Harkins SW. Cognitive, affective, and behavioral effects of reminiscence group therapy on demented elderly. *Int J Aging Hum Dev* 1987; 25:209-22.
- Lai CK, Chi I, Kayser-Jones J. A randomized controlled trial of a specific reminiscence approach to promote the well-being of nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr* 2004; 16:33-49.
- Morgan S. The impact of a structured life review process on people with memory problems living in care homes. Thesis (D. Clin Psy)--University of Wales Bangor (Psychology), 2000.
- Thorgrimsen L, Schweitzer P, Orrell M. Evaluating reminiscence for people with dementia: a pilot study. *The Arts in Psychotherapy* 2002; 29:93-97.
- Haslam C, Haslam SA, Jetten J, et coll. The social treatment: the benefits of group interventions in residential care settings. *Psychol Aging* 2010; 25:157-67.
- Ito T, Meguro K, Akanuma K, et coll. A randomized controlled trial of the group reminiscence approach in patients with vascular dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24:48-54.
- Wang JJ. Group reminiscence therapy for cognitive and affective function of



- demented elderly in Taiwan. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:1235-40.
44. Woods RT, Bruce E, Edwards RT, et coll. Reminiscence groups for people with dementia and their family carers: pragmatic eight-centre randomised trial of joint reminiscence and maintenance versus usual treatment: a protocol. *Trials* 2009; 10:64.
  45. Feil N. The validation breakthrough: simple techniques for communicating with people with "Alzheimer's-type dementia". Baltimore: Health Promotion Press 1993.
  46. Goudie F. Understanding confusion, reality orientation and validation therapy. *Nursing Times* 1989; 85:35-7.
  47. Morton I. *Person-centred approaches to dementia care*. Winslow Press, 1999.
  48. Neal M and Briggs M. Validation therapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD001394.
  49. Peoples M. *Validation therapy versus reality orientation as treatment for disorientated institutionalised elderly* [dissertation]. Akron (OH): University of Akron, College of Nursing, 1982.
  50. Robb SS, Stegman CE and Wolanin MO. No research versus research with compromised results: a study of validation therapy. *Nurs Res* 1986; 35:113-8.
  51. Toseland RW, Diehl M, Freeman K, et al. The impact of validation group therapy on nursing home residents with dementia. *J Appl Gerontol* 1997; 16:31-50.
  52. Schrijnemaekers V, van Rossum E, Candel M, et al. Effects of emotion-orientated care on elderly people with cognitive impairment and behavioural problems. *Int J of Geriatr Psychiatry* 2003; 17:926-37.
  53. Finnema E, Droes RM, Ettema T, et al. The effect of integrated emotion-orientated care versus usual care on elderly persons with dementia in the nursing home and on nursing assistants: a randomized clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:330-43.
  54. Holt F, Birks T, Thorgrimsen L, et al. Aromatherapy for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003150.
  55. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, et al. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry* 2002; 63:553-8.
  56. Lin PW, Chan WC, Ng BF, et al. Efficacy of aromatherapy (*Lavandula angustifolia*) as an intervention for agitated behaviours in Chinese older persons with dementia: a cross-over randomized trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007; 22:405-10.
  57. Myers S. Investigating cognitive effects of aromatherapy on people with dementia living in residential care facilities. *ISRCTN Register* 2005.
  58. Smallwood J, Brown R, Coulter F, et al. Aromatherapy and behaviour disturbances in dementia: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001; 16:1010-3.
  59. Hansen VN, Jorgensen T, Ortenblad L. Massage and touch for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD004989.
  60. Eaton M, Mitchell-Bonair IL, Friedmann E. The effect of touch on nutritional intake of chronic organic brain syndrome patients. *J Gerontol* 1986; 41:611-6.
  61. Remington R. Calming music and hand massage with agitated elderly. *Nurs Res* 2002; 51:317-23.
  62. Vink AC, Birks JS, Bruinsma MS, et al. Music therapy for people with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; CD003477.
  63. Brotons M, Koger SM. The impact of music therapy on language functioning in dementia. *J Music Ther* 2000; 37:183-95.
  64. Clark ME, Lipe AW, Bilbrey M. Use of music to decrease aggressive behaviors in people with dementia. *J Gerontol Nurs* 1998; 24:10-7.
  65. Gerdner LA. Effects of individualized versus classical "relaxation" music on the frequency of agitation in elderly persons with Alzheimer's disease and related disorders. *Int Psychogeriatr* 2000; 12:49-65.
  66. Groene RW. Effectiveness of music therapy 1:1 intervention with individuals having senile dementia of the Alzheimer's type. *J Music Ther* 1993; 30:138-57.
  67. Lord TR, Garner JE. Effects of music on Alzheimer patients. *Percept Mot Skills* 1993; 76:451-5.
  68. Vidovich MR, Lautenschlager NT, Flicker L, et al. The PACE study: a randomised clinical trial of cognitive activity (CA) for older adults with mild cognitive impairment (MCI). *Trials* 2009; 10:114.
  69. Raglio A, Bellelli G, Traficante D, et al. Efficacy of music therapy in the treatment of behavioral and psychiatric symptoms of dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2008; 22:158-62.
  70. Holmes C, Knights A, Dean C, et al. Keep music live: music and the alleviation of apathy in dementia subjects. *Int Psychogeriatr* 2006; 18:623-30.
  71. Guetin S, Portet F, Picot MC, et al. Effect of music therapy on anxiety and depression in patients with Alzheimer's type dementia: randomised, controlled study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28:36-46.
  72. Forbes D, Culum I, Lischka AR, et al. Light therapy for managing cognitive, sleep, functional, behavioural, or psychiatric disturbances in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; CD003946.
  73. Ancoli-Israel S, Gehrman P, Martin JL, et al. Increased light exposure consolidates sleep and strengthens circadian rhythms in severe Alzheimer's disease patients. *Behav Sleep Med* 2003; 1:22-36.
  74. Ancoli-Israel S, Martin JL, Gehrman P, et al. Effect of light on agitation in institutionalized patients with severe Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2003; 11:194-203.
  75. Dowling GA, Burr RL, Van Someren EJ, et al. Melatonin and bright-light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:239-46.
  76. Dowling GA, Graf CL, Hubbard EM, et al. Light treatment for neuropsychiatric behaviors in Alzheimer's disease. *West J Nurs Res* 2007; 29:961-75.
  77. Dowling GA, Mastick J, Hubbard EM, et al. Effect of timed bright light treatment for rest-activity disruption in institutionalized patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20:738-43.
  78. Gasio PF, Krauchi K, Cajochen C, et al. Dawn-dusk simulation light therapy of disturbed circadian rest-activity cycles in demented elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38:207-16.
  79. Graf A, Wallner C, Schubert V, et al. The effects of light therapy on minimal state examination scores in demented patients. *Biol Psychiatry* 2001; 50:725-7.
  80. Lyketsos CG, Veiel LL, Baker A, et al. A randomized, controlled trial of bright light therapy for agitated behaviors in dementia patients residing in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 1999; 14:520-25.
  81. Mishima K, Hishikawa Y, Okawa M. Randomized, dim light controlled, crossover test of morning bright light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. *Chronobiol Int* 1998; 15:647-54.
  82. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, et al. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:2642-55.
  83. Burns A, Allen H, Tomenson B, et al. Bright light therapy for agitation in dementia: a randomized controlled trial. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:711-21.
  84. Most EI, Scheltens P, Van Someren EJ. Prevention of depression and sleep disturbances in elderly with memory-problems by activation of the biological clock with light—a randomized clinical trial. *Trials* 2010; 11:19.
  85. Chung JC, Lai CK, Chung PM, et al. Snoezelen for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD003152.
  86. Baker R, Holloway J, Holtkamp CCM, et al. Effects of multi-sensory stimulation for people with dementia. *J Adv Nurs* 2003; 43:465-77.

87. van Weert JC, van Dulmen AM, Spreeuwenberg PM, et al. Behavioral and mood effects of snoezelen integrated into 24-hour dementia care. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53:24-33.
88. Milev RV, Kellar T, McLean M, et coll. Multisensory stimulation for elderly with dementia: a 24-week single-blind randomized controlled pilot study. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23:372-6.
89. Netz Y, Wu MJ, Becker BJ, et coll. Physical activity and psychological well-being in advanced age: a meta-analysis of intervention studies. *Psychol Aging* 2005; 20:272-84.
90. Spirduso WW, Cronin DL. Exercise dose-response effects on quality of life and independent living in older adults. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33:5598-608; discussion S09-10.
91. Chang JT, Morton SC, Rubenstein LZ, et coll. Interventions for the prevention of falls in older adults: systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMJ* 2004; 328:680.
92. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, et coll. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107:3109-16.
93. Keysor JJ. Does late-life physical activity or exercise prevent or minimize disability? A critical review of the scientific evidence. *Am J Prev Med* 2003; 25:129-36.
94. Lemura LM, von Duvillard SP, Mookerjee S. The effects of physical training of functional capacity in adults. Ages 46 to 90: a meta-analysis. *J Sports Med Phys Fitness* 2000; 40:1-10.
95. Churchill JD, Galvez R, Colcombe S, et coll. Exercise, experience and the aging brain. *Neurobiol Aging* 2002; 23:941-55.
96. Cotman CW, Berchtold NC. Exercise: a behavioral intervention to enhance brain health and plasticity. *Trends Neurosci* 2002; 25:295-301.
97. Cotman CW, Berchtold NC. Physical activity and the maintenance of cognition: learning from animal models. *Alzheimers Dement* 2007; 3:S30-7.
98. Swain RA, Harris AB, Wiener EC, et coll. Prolonged exercise induces angiogenesis and increases cerebral blood volume in primary motor cortex of the rat. *Neuroscience* 2003; 117:1037-46.
99. Forbes D, Forbes S, Morgan DG, et coll. Physical activity programs for persons with dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD006489.
100. Frances T, Sorrell J, Butler FR. The effects of regular exercise on muscle strength and functional abilities of late stage Alzheimer's residents. *American Journal of Alzheimer's Disease* 1997; 12:122-7.
101. Holliman DC, Orgassa UC, Forney JP. Developing an interactive physical activity group in a geriatric psychiatry facility. *Activities, Adaptation and Aging*. 2001; 26:57-69.
102. Rolland Y, Pillard F, Klapouszczak A, et coll. Exercise program for nursing home residents with Alzheimer's disease: a 1-year randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55:158-65.
103. Stevens J, Killeen M. A randomised controlled trial testing the impact of exercise on cognitive symptoms and disability of residents with dementia. *Contemp Nurse* 2006; 21:32-40.
104. Kemoun G, Thibaud M, Roumagne N, et coll. Effects of a physical training programme on cognitive function and walking efficiency in elderly persons with dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2010; 29:109-14.
105. Eggermont LH, Swaab DF, Hol EM, et coll. Walking the line: a randomised trial on the effects of a short term walking programme on cognition in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80:802-4.
106. Steinberg M, Leoutsakos JM, Podewils LJ, et coll. Evaluation of a home-based exercise program in the treatment of Alzheimer's disease: the Maximizing Independence in Dementia (MIND) study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2009; 24:680-5.
107. Santana-Sosa E, Barriopedro MI, Lopez-Mojares LM, et coll. Exercise training is beneficial for Alzheimer's patients. *Int J Sports Med* 2008; 29:845-50.
108. Williams CL, Tappen RM. Exercise training for depressed older adults with Alzheimer's disease. *Aging Ment Health* 2008; 12:72-80.
109. Kramer AF, Erickson KI. Capitalizing on cortical plasticity: influence of physical activity on cognition and brain function. *Trends Cogn Sci* 2007; 11:342-8.
110. Scherder EJ, Van Paasschen J, Deijen JB, et coll. Physical activity and executive functions in the elderly with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2005; 9:272-80.
111. Baker LD, Frank LL, Foster-Schubert K, et coll. Effects of aerobic exercise on mild cognitive impairment: a controlled trial. *Arch Neurol* 2010; 67:71-9.
112. Angevaren M, Aufdemkampe G, Verhaar HJ, et coll. Physical activity and enhanced fitness to improve cognitive function in older people without known cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005381.
113. Bakken RC, Carey JR, Di Fabio RP, et coll. Effect of aerobic exercise on tracking performance in elderly people: a pilot study. *Phys Ther* 2001; 81:1870-9.
114. Blumenthal JA, Emery CF, Madden DJ, et coll. Cardiovascular and behavioral effects of aerobic exercise training in healthy older men and women. *J Gerontol* 1989; 44:M147-57.
115. Emery CF, Gatz M. Psychological and cognitive effects of an exercise program for community-residing older adults. *Gerontologist* 1990; 30:184-8.
116. Emery CF, Schein RL, Hauck ER, et coll. Psychological and cognitive outcomes of a randomized trial of exercise among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Health Psychology* 1998; 17:232-40.
117. Fabre C, Chamari K, Mucci P, et coll. Improvement of cognitive function by mental and/or individualized aerobic training in healthy elderly subjects. *Int J Sports Med* 2002; 23:415-21.
118. Hassmen P, Koivula N. Mood, physical working capacity and cognitive performance in the elderly as related to physical activity. *Aging (Milano)* 1997; 9:136-42.
119. Kramer AF, Hahn S, McAuley E, et coll. Exercise, aging and cognition: Healthy body, health mind? In: AD Fisk and W Rogers, eds. *Human factors interventions for the health care of older adults*. Erlbaum, Hillsdale, N.J., 2001, pp. 91-120.
120. Madden DJ, Blumenthal JA, Allen PA, et coll. Improving aerobic capacity in healthy older adults does not necessarily lead to improved cognitive performance. *Psychol Aging* 1989; 4:307-20.
121. Moul JL, Goldman B, Warren B. Physical activity and cognitive performance in the older population. *JAPA* 1995; 3:135-45.
122. Panton LB, Graves JE, Pollock ML, et coll. Effect of aerobic and resistance training on fractionated reaction time and speed of movement. *J Gerontol* 1990; 45:M26-31.
123. Whitehurst M. Reaction time unchanged in older women following aerobic training. *Percept Mot Skills* 1991; 72:251-6.
124. Colcombe S, Kramer AF. Fitness effects on the cognitive function of older adults: a meta-analytic study. *Psychol Sci* 2003; 14:125-30.
125. Etnier JL, Nowell PM, Landers DM, et coll. A meta-regression to examine the relationship between aerobic fitness and cognitive performance. *Brain Res Rev* 2006; 52:119-30.
126. Heyn P, Abreu BC, Ottenbacher KJ. The effects of exercise training on elderly persons with cognitive impairment and dementia: a meta-analysis. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85:1694-704.
127. Lautenschlager NT, Cox KL, Flicker L, et coll. Effect of physical activity on cognitive function in older adults at risk for Alzheimer disease: a random-

- ized trial. *JAMA* 2008; 300:1027-37.
128. Hill KD, LoGiudice D, Lautenschlager NT, et coll. Effectiveness of balance training exercise in people with mild to moderate severity Alzheimer's disease: protocol for a randomised trial. *BMC Geriatr* 2009; 9:29.
129. Barnes D. The Mental Activity and eXercise Trial for seniors (MAX). San Francisco, CA: University of California. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00522899?term5=NCT00522899&rank51>. Accessed September 2010.
130. Burgener SC, Yang Y, Gilbert R, et coll. The effects of a multimodal intervention on outcomes of persons with early-stage dementia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2008; 23:382-94.
131. Gillette-Guyonnet S, Andrieu S, Dantoine T, et coll. Commentary on "A roadmap for the prevention of dementia II. Leon Thal Symposium 2008." The Multidomain Alzheimer Preventive Trial (MAPT): a new approach to the prevention of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2009; 5:114-21.
132. Coley N, Andrieu S, Gardette V, et coll. Dementia prevention: methodological explanations for inconsistent results. *Epidemiol Rev* 2008; 30:35-66.
133. Kong EH, Evans LK and Guevara JP. Nonpharmacological intervention for agitation in dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Ment Health* 2009; 13:512-20.
134. Kverno KS, Black BS, Nolan MT, et coll. Research on treating neuropsychiatric symptoms of advanced dementia with non-pharmacological strategies, 1998-2008: a systematic literature review. *Int Psychogeriatr* 2009; 21:825-43.
135. Spijker A, Vernooij-Dassen M, Vasse E, et coll. Effectiveness of nonpharmacological interventions in delaying the institutionalization of patients with dementia: a meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:1116-28.
136. Robinson L, Hutchings D, Corner L, et coll. A systematic literature review of the effectiveness of non-pharmacological interventions to prevent wandering in dementia and evaluation of the ethical implications and acceptability of their use. *Health Technol Assess* 2006; 10:iii, ix-108.
137. Van Mierlo LD, Van der Roest HG, Meiland FJ, et coll. Personalized dementia care: proven effectiveness of psychosocial interventions in subgroups. *Ageing Res Rev* 2010; 9:163-83.
138. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, et coll. Methodological differences in clinical trials evaluating nonpharmacological and pharmacological treatments of hip and knee osteoarthritis. *JAMA* 2003; 290:1062-70.
139. Boutron I, Moher D, Altman DG, et coll. Extending the CONSORT statement to randomized trials of nonpharmacologic treatment: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2008; 148:295-309.
140. Boutron I, Tubach F, Giraudeau B, et coll. Blinding was judged more difficult to achieve and maintain in non-pharmacologic than pharmacologic trials. *J Clin Epidemiol* 2004; 57:543-50.
141. Boutron I, Guittet L, Estellat C, et coll. Reporting methods of blinding in randomized trials assessing nonpharmacological treatments. *PLoS Med* 2007; 4:e61.

---

# Mythes véhiculés dans les médias

De tout temps, l'être humain a créé des mythes et des théories pour tenter d'expliquer ce qu'il n'arrivait pas à comprendre et la médecine n'y fait pas exception. Les mythes et les théories ont effectivement toujours cours en médecine, et il faut s'en méfier, car ils peuvent avoir une influence sur la façon dont les médecins soignent leurs patients et élaborent leurs plans de traitements, au point même de produire parfois des résultats contraires à ceux espérés.

*Par Peter Lin, M.D., CCFP*

Pour tenter d'expliquer certains phénomènes, les Grecs de l'Antiquité ont eu recours à la mythologie et ont inventé des dieux à qui ils attribuaient des pouvoirs, par exemple, selon eux, c'est Zeus qui lançait des éclairs et Poséidon qui commandait aux océans déchaînés. La science est parvenue à expliquer des phénomènes et à réfuter ces mythes, mais seulement lorsqu'elle disposait de données et de faits incontestables. Tout comme les Grecs de l'Antiquité, la médecine continue d'entretenir de nombreux mythes ou théories pour tenter d'expliquer certains phénomènes encore inexpliqués. Or, ces mythes ne sont pas toujours inoffensifs, ils peuvent parfois influencer notre façon de soigner nos patients, par exemple, au moment de décider de traiter une maladie ou d'effectuer un dépistage. C'est pourquoi il faut rester vigilant. Par exemple, on a cru à une époque que la tension artérielle devait augmenter avec l'âge pour assurer le

maintien du débit sanguin ralenti par le « vieillissement » des artères. À cause de cette croyance, pendant des décennies, les professionnels de la santé n'ont pas jugé bon de traiter l'hypertension artérielle, car ils supposaient qu'en abaissant les chiffres tensionnels, ils allaient réduire le débit sanguin et occasionner des thromboses. Plus tard, les essais cliniques ont infirmé cette théorie en démontrant qu'une diminution de la tension artérielle contribuait au contraire à réduire le risque d'AVC et de crise cardiaque.

De nombreuses théories ont ainsi également circulé dans le domaine de la maladie d'Alzheimer (MA) et avec le temps, certaines sont tombées et entrent désormais dans la catégorie des mythes. Un « mythe » est plus qu'une simple théorie non prouvée. Il se définit par la croyance qu'ont les personnes (le public) en celui-ci malgré les évidences qui le réfutent. Dans ce bref article, nous nous proposons de présenter quelques-uns de ces mythes et de vérifier s'ils sont fondés.

## **Mythe n° 1 : Le déclin cognitif est un effet normal du vieillissement**

Certains croient que, tout comme nos articulations raidissent avec l'âge, le

déclin cognitif et la sénilité font simplement partie du processus normal de vieillissement. Plusieurs patients et médecins croient cela. Or, cette croyance comporte un risque puisqu'elle laisse supposer qu'il n'est pas nécessaire de dépister ni de traiter ces symptômes chez les patients qui en souffrent, ce qui contribue à minimiser l'importance de la maladie. Souvent, sans investiguer davantage, les médecins se contentent de dire : « Eh bien, que voulez-vous? Vous avez 70 ans! » La vérité est que la fonction cognitive diminue effectivement avec l'âge, mais la courbe est graduelle. Chez les patients atteints de MA, le déclin est beaucoup plus rapide puisqu'ils peuvent perdre de 2 à 4 points au mini-examen de l'état mental sur une période d'un an.

L'analogie avec les patients atteints de conditions rhumatologiques est très simple. La fonction cognitive diminue avec l'âge, tout comme les articulations et les cartilages s'érodent chez les patients arthritiques. Les patients qui souffrent de polyarthrite rhumatoïde (PAR) manifestent un « déclin articulaire » significativement plus rapide à cause du processus inflammatoire exacerbé qui participe à l'endommagement des articulations et des cellules du cartilage. On peut faire un parallèle avec les

---

Peter Lin, M.D., CCFP  
Directeur médical sortant,  
Université de Toronto  
Health & Wellness Centre  
Directeur, Primary Care Initiatives  
Directeur médical,  
LinCorp Medical Inc.  
Toronto, Ontario

patients atteints de MA chez qui la destruction accélérée des neurones entraîne un déclin rapide du fonctionnement cognitif. On peut donc dire que la PAR, tout comme le déclin cognitif lié à la MA, ne fait pas partie du vieillissement normal<sup>1,2</sup>.

En réfutant le mythe du « vieillissement normal », nous cessons de minimiser l'importance de la maladie et nous pouvons surveiller plus étroitement les scores de fonction cognitive chez nos patients afin de vérifier si le déclin est graduel ou rapide. Si le déclin est rapide, nous pouvons affirmer qu'il ne s'agit pas d'un processus de vieillissement normal, diagnostiquer la MA et proposer un traitement à un stade précoce afin de préserver le plus possible la cognition et le fonctionnement.

### **Mythe n° 2 : Les amalgames dentaires et les vaccins antigrippaux provoquent la MA**

**Amalgames dentaires.** La théorie selon laquelle les amalgames dentaires pouvaient causer la MA a vu le jour lorsque les patients ont appris qu'il y avait du mercure dans les amalgames, produit qui a été utilisé pendant près de 150 ans. Le mercure, un métal lourd, est toxique pour certains organes, y compris pour le cerveau. Les obturations dentaires peuvent durer des décennies, mais il est possible que la mastication quotidienne contribue à dégager le mercure contenu dans les amalgames. En outre, les patients qui grincent des dents ou qui mâchent de la gomme régulièrement seraient soumis à un risque accru d'exposition. Cette nouvelle à propos de la teneur en mercure des amalgames a beaucoup retenu l'attention des médias et certains dentistes ont préconisé le remplacement des obturations.

Malheureusement, on a plus tard découvert que leur retrait contribuait à libérer en fait significativement plus de mercure (Santé Canada ne recommande

pas l'extraction des matériaux d'obturation aux seules fins de se débarrasser du mercure)<sup>3</sup>. En outre, l'Association dentaire américaine (ADA) a clairement statué qu'il n'y avait aucun lien direct entre le mercure et la MA. Et même si les dentistes et le personnel dentaire présentent des taux plus élevés de mercure en raison d'une exposition professionnelle, on n'a observé aucune augmentation anormale du nombre de cas de MA parmi cette population.

Le poisson est une autre source de mercure et pourtant on n'a noté aucun accroissement du taux de MA dans les pays où il fait partie de l'alimentation de base, comme au Japon. Bien qu'il y ait eu une augmentation accrue de l'exposition au mercure, soit par les « plombages », soit par le poisson consommé, Santé Canada déclare que cela ne coïncide avec aucune augmentation du taux de MA<sup>4</sup>.

**Vaccins antigrippaux.** On a déjà cru que les vaccins antigrippaux causaient la MA à cause du mercure qui entre dans la composition du thimérosal, un agent de conservation contenu dans les flacons multidose de ce genre de vaccins. Ces derniers sont généralement administrés par injection aux patients de plus de 65 ans. C'est aussi à cet âge que les symptômes de la MA commencent parfois à se présenter. Cette coïncidence entre les vaccins antigrippaux et les symptômes de la MA en a conduit plusieurs à croire que le mercure présent dans ces vaccins avait causé la MA.

Or, en 2001, dans le cadre de la fameuse étude canadienne sur la santé et le vieillissement, on a tenté de vérifier s'il y avait un lien entre les antécédents de vaccination et le diagnostic de MA chez 3 682 patients. Les chercheurs ont recensé les expositions antérieures à des vaccins antidiphtériques, antitétaniques, antipolio et antigrippaux et ont observé, non pas une augmentation, mais bien une baisse du nombre de cas de MA

chez les patients qui avaient reçu des vaccins<sup>5</sup>.

De plus, aux Pays-Bas, 26 071 patients de plus de 65 ans ont fait l'objet d'une étude qui visait à déterminer l'effet des vaccins antigrippaux sur la santé. Les résultats ont fait état d'une réduction de 24 % de la mortalité chez les patients qui avaient reçu régulièrement des vaccins par le passé. Selon les résultats de ces études, nous pouvons confirmer que le vaccin antigrippal ne semble pas causer la MA, et qu'il aide même à prévenir les décès<sup>6</sup>. Il y a donc lieu de s'inquiéter de la persistance de ce mythe, car s'il reste ancré dans l'imaginaire collectif, des patients pourraient ainsi ne pas recevoir leur dose annuelle de vaccin antigrippal et passer à côté de la protection qu'il peut offrir.

### **Myth n° 3 : L'aluminium cause la MA**

Une autre sensation médiatique a vu le jour lorsqu'on a signalé que l'utilisation de pots en aluminium (ou boire dans un contenant fait d'aluminium) pourrait conduire au développement de la MA; un mythe qui s'est formé à partir de plusieurs constatations. En 1975, des chercheurs ont injecté de l'aluminium dans des ventricules cérébraux de lapins, ce qui a causé la formation d'enchevêtrements neurofibrillaires. Même si leur conformation n'était pas identique à celle des enchevêtrements qui accompagnent la MA, on a proposé ce phénomène comme modèle animal de la maladie<sup>7</sup>. Quelques études faisaient aussi ressortir le fait qu'à l'autopsie de patients atteints de MA, les neurones des enchevêtrements neurofibrillaires contenaient de plus fortes quantités d'aluminium et que les plaques amyloïdes renfermaient elles aussi de l'aluminium<sup>8</sup>. On a donc supposé que ce métal causait la MA. Cette théorie a plus tard été invalidée à l'aide de tests de microscopie nucléaire qui n'ont trouvé

d'aluminium ni dans les neurones, ni dans les plaques, mais ont plutôt mis en évidence une augmentation des taux de fer, de phosphore et de soufre<sup>9</sup>. En fait, la présence d'aluminium détectée par les premiers chercheurs était probablement due à une contamination des échantillons tissulaires lors de la manipulation. C'est ainsi que s'est dissipée et est entrée dans la catégorie des mythes la théorie du lien entre MA et papier ou chaudrons d'aluminium, rendant par le fait même superflue la simple stratégie préventive qui consistait à éviter le contact avec l'aluminium.

### Mythe n° 4 : Personne dans ma famille ne souffre de MA, donc je n'en souffrirai pas

**MA familiale (MAF).** Ce mythe est souvent formulé autrement : « Si ma mère souffre de MA, vais-je obligatoirement en souffrir? ». Au fond, les patients veulent savoir si la MA a une composante héréditaire et dans quelle mesure elle pourrait les affecter. Le type familial, qui tend à se manifester tôt, ne représente qu'environ 5 % des cas de MA selon le *National Institute of Aging* (NIA). Chez les patients atteints de MAF, les anomalies génétiques (mutations) s'observent au niveau des chromosomes 1, 14 ou 21 et chacune de ces anomalies entraîne la formation de protéines anormales spécifiques :

- le chromosome 1 forme une préséniline-1 anormale;
- le chromosome 14 forme une préséniline-2 anormale; et
- les anomalies présentes sur le chromosome 21 sont à l'origine d'anomalies du précurseur de la protéine amyloïde (PPA).

Ces anomalies sont transmises selon un mode autosomique dominant, chaque enfant étant exposé à un risque de 50 % à l'égard de la maladie précoce.

Heureusement, la majorité des cas de MA ne sont pas de type familial,

mais bien de type sporadique et tendent à survenir plus tard au cours de la vie. Si les patients de ce dernier groupe ont un parent du premier degré atteint de MA, leur risque d'en souffrir également est plus grand, mais pas au même degré que dans le type familial vrai<sup>10</sup>.

**Facteurs de risque génétiques.** Il existe de nombreux facteurs de risque à l'égard des cas sporadiques ou tardifs de la MA, par exemple, des facteurs cardiovasculaires, tels que l'hypertension et le diabète, et des facteurs génétiques. Pour tenter de déterminer les facteurs de risque génétique, les chercheurs ont commencé à étudier l'apolipoprotéine E4 (ApoE4).

Afin de rechercher les risques génétiques, les tests de dépistage de l'ApoE4 sont devenus d'intérêt. Les protéines ApoE participent au transport du cholestérol et des triglycérides dans la circulation sanguine; il en existe trois types :

- l'ApoE2 (moins de personnes ayant cette protéine sont atteintes de MA);
- l'ApoE3 est la forme la plus répandue et n'est pas associée au risque de MA (neutre); et
- l'ApoE4 est associée à un risque accru de MA<sup>10</sup>.

Selon le NIA, 40 % des cas de MA tardive sont porteurs de l'ApoE4 et on a d'abord cru que la protéine allait faciliter l'identification des patients à risque. Malheureusement, plus de 30 % de la population générale est porteuse de l'ApoE4 et, même si la présence de cette protéine accroît le risque de MA, tous ses porteurs ne souffriront pas de la maladie. C'est une distinction importante par rapport à la MAF, dans laquelle le gène défectueux est autosomique dominant; la MA se déclare donc chez le patient. La présence de l'ApoE4 augmente le risque de développer la MA, mais il n'est pas certain que le patient sera atteint de la maladie. Cette situation rappelle celle de l'hyperten-

sion artérielle; elle accroît le risque de crise cardiaque, mais bien des gens qui ont une tension artérielle élevée ne subiront jamais d'infarctus.

En outre, parce que les patients peuvent maintenant commander des trousses pour le dépistage de l'ApoE, il est important de s'assurer que ceux-ci comprennent qu'un test positif signifie qu'il y a un risque accru de MA, mais qu'ils ne souffriront pas nécessairement de la maladie<sup>11</sup>.

### Mythe n° 5 : On ne peut ni traiter ni guérir la maladie

On n'a pas encore clairement établi les différents stades de la MA et beaucoup de questions restent sans réponse. On se demande notamment si les plaques amyloïdes détruisent les neurones, ou si les enchevêtrements neurofibrillaires à l'intérieur des neurones empêchent la circulation des nutriments dans la cellule, détruisant ainsi les neurones et formant les plaques, ou encore, si le stress oxydatif infligé aux neurones constitue la lésion de départ à partir de laquelle se forment les plaques et enchevêtrements. Nous pourrions concevoir un médicament pour éradiquer la maladie uniquement lorsque nous aurons compris les mécanismes pathologiques et leur séquence.

Toutefois, il est connu que chez les patients atteints de MA, les neurones acétylcholinergiques sont atteints et que les médicaments qui rehaussent leurs signaux peuvent être utiles. Bien que nous ne puissions pas injecter d'acétylcholine directement dans le cerveau, nous pouvons ralentir la dégradation des neurones acétylcholinergiques présents en préservant le plus possible le fonctionnement de ceux qui restent.

Depuis une dizaine d'années, les inhibiteurs de la cholinestérase (ICHÉ) sont au cœur du traitement de la MA et procurent des bienfaits à tous les stades de la maladie (modérée à sévère) selon

les études cliniques. La rivastigmine et la galantamine ont procuré des bienfaits aux stades léger et modéré; les essais sur le donépézil mentionnent des effets aux stades léger et modéré et grave de la MA et les bloqueurs des récepteurs NMDA (pour *n-methyl-D-aspartic acid*) produisent des bienfaits dans les cas de modérés à graves, de même qu'en association avec les IChE.

Bien que les avantages des traitements actuels soient souvent modestes, les patients et les proches en bénéficient. Certains patients peuvent manifester des améliorations remarquables (on les nomme « super-répondeurs »), se stabilisent ou connaissent un déclin plus lent. Ainsi, bien que le mécanisme exact ne soit pas clair et qu'il n'y ait pas de remède, le soutien concernant les neurones lésés dans le cerveau peut encore être utile pour le patient.

### **Mythe n° 6 : S'il n'y a pas de remède pourquoi se préoccuper du diagnostic?**

Bien des gens se demandent à quoi sert de poser le diagnostic de MA si elle est incurable. Il est intéressant de constater qu'il n'existe aucun remède pour le diabète et l'hypertension, mais que les traitements sont encore considérés comme précieux. Dans la MA, les traitements apportent leur soutien aux neurones en difficulté par le renforcement de leur signal, et ils doivent aussi être considérés comme précieux.

**Protection médicale et sociale.** Il est important aussi de diagnostiquer tôt la MA pour que les médecins et les proches puissent prendre les mesures nécessaires afin de protéger le patient sur les plans médical et social. Par exemple, si un professionnel de la santé ignore que son patient souffre de MA, que ce dernier se fait prescrire de la warfarine pour un problème de fibrillation auriculaire et qu'il oublie de la prendre, les conséquences peuvent être dévasta-

trices. Il est donc indispensable de poser le diagnostic chez les patients afin de traiter les autres problèmes de santé en toute sécurité et efficacement. De plus, pour s'assurer de ne prendre aucune décision inappropriée au nom du patient, pour protéger ses droits et pour des motifs légaux, il faut voir à compléter les documents appropriés (p. ex., testaments et procurations).

**Diagnostic définitif.** Plusieurs ont contesté la validité du diagnostic de MA qui reste difficile à poser hors de tout doute, même à l'autopsie. Certains patients présentent des plaques et des enchevêtrements sans souffrir de démence, alors que d'autres ont des signes pathologiques très légers et une démence incontrôlable. Certains médecins se demandent pourquoi poser un diagnostic si nous ne sommes pas sûrs de la maladie, même à l'autopsie. Or, c'est peut-être précisément ce flou qui devrait nous pousser à tenter de déterminer de quelle façon diagnostiquer le plus exactement la MA. En apprenant à connaître leurs patients et les changements qui les affectent et en parlant avec leurs aidants, les médecins peuvent rassembler des indices qui peuvent conduire à un diagnostic de MA chez ceux dont la maladie n'a pas encore été confirmée. Initialement, les signes avant-coureurs de la MA incluent généralement un déclin progressif et lent d'abord de la cognition puis du fonctionnement et du comportement – des indices qui nous aident à établir un « diagnostic probable de la MA ». En cardiologie, la cause exacte des crises cardiaques n'est pas connue depuis plusieurs décennies, mais les patients ont été diagnostiqués et traités pour leur état. Ce devrait être la même chose pour la MA. Nous devons utiliser notre jugement clinique pour poser le diagnostic et nous occuper le mieux possible de nos patients.

### **Mythe n° 7 : Tous les nouveaux médicaments ont échoué**

On est toujours déçus lorsqu'après leur mise à l'essai, de nouveaux agents ne produisent pas les effets escomptés. Chaque échec nous permet toutefois d'écartier les stratégies inefficaces et nous rapproche d'autres solutions susceptibles de remporter plus de succès. Par exemple, il existe maintenant certains espoirs concernant le dépistage du stress oxydatif et de l'insulinorésistance au niveau cérébral. Les échecs ne sont pas de vrais échecs, mais des étapes nécessaires sur le chemin de la découverte de traitements. Malheureusement, les essais cliniques chez l'être humain demandent beaucoup de temps. Idéalement, il faudrait rapidement doubler les efforts consacrés à la recherche sur la MA afin d'explorer d'autres avenues à un rythme plus rapide.

### **Conclusions**

Les mythes seront toujours présents; ils existent pour expliquer ce que nous ne savons pas. Beaucoup de théories naîtront et mourront et certaines prendront racine dans l'esprit du public en dépit des faits qui les démentent. Avant d'engager des efforts considérables pour déboulonner ces mythes, les médecins doivent prendre du recul et vérifier lesquels sont effectivement nuisibles. C'est à ceux-là qu'ils doivent s'attaquer vigoureusement. Nul besoin de s'attarder aux autres, inoffensifs, qui tomberont d'eux-mêmes.

Au fur et à mesure des progrès, nos normes diagnostiques et thérapeutiques s'amélioreront et un jour, on fera référence à notre époque comme à une époque archaïque au cours de laquelle les médecins travaillaient fort à diagnostiquer et à traiter la MA avec très peu de moyens. Nous sommes impatients qu'un tel jour se lève et d'ici là, tous les patients méritent les meilleurs soins que nous puissions leur offrir.

### Références :

1. The Alzheimer Society of Canada. Rising tide: the impact of dementia on Canadian society. Accessible à l'adresse [www.alzheimer.ca](http://www.alzheimer.ca). Consulté en août 2010.
2. National institutes of health state-of-the-science conference statement. Preventing Alzheimer's disease and cognitive decline, 26-28 avril 2010. Accessible à l'adresse <http://consensus.nih.gov/2010/alzstatement.htm>. Consulté en août 2010.
3. Health Canada. The safety of dental amalgam. Accessible à l'adresse <http://hc-sc.gc.ca>. Consulté en août 2010.
4. Clarkson TW, Margos L, Myers GJ. The toxicology of mercury-current exposures and clinical manifestations. *NEJM* 2003; 349:1731-7.
5. Verreault R, Laurin D, Lindsay J, et coll. Past exposure to vaccines and subsequent risk of Alzheimer's disease. *CMAJ* 2001; 165(11):1495-8.
6. Voordouw ACG, Sturkenboom MCJM, Dieleman JP, et coll. Annual revaccination against influenza and mortality risk in community-dwelling elderly persons. *JAMA* 2004; 292(17):2089-95.
7. Yates CM, Gordon A, Wilson H. Neurofibrillary degeneration induced in the rabbit by aluminum chloride: aluminum neurofibrillary tangles. *Neuropathology and Applied Neurobiology* 2008; 2(2):131-144.
8. Alzheimer Scotland. Aluminum and Alzheimer's disease. Accessible à l'adresse [www.alzscot.org](http://www.alzscot.org). Consulté en août 2010.
9. Makjanic J, McDonald B, Li-Hsian Chen CP, et coll. Absence of aluminum in neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1998; 40(3):123-6.
10. The Alzheimer Society. Alzheimer's disease and Genetics: The role of genes in Alzheimer's disease. Accessible à l'adresse [www.alzheimer.ca](http://www.alzheimer.ca). Consulté en août 2010.
11. Alzheimer's disease genetics fact sheet. Accessible à l'adresse [www.nia.nih.gov](http://www.nia.nih.gov). Consulté en août 2010.



Koger et coll. a conclu que même si la musique et la musicothérapie sont des méthodes généralement efficaces, la qualité méthodologique des 21 études et leur méta-analyse laissaient trop à désirer pour que l'on puisse affirmer hors de tout doute que ce traitement a atténué les symptômes des personnes âgées atteintes de démence<sup>3</sup>.

### Conclusions

Il est généralement accepté que différents éléments de la musique activent presque indéniablement certains systèmes cérébraux spécifiques (p. ex., « primitif » vs « plus évolué »), que ces différents systèmes cérébraux répondent chacun à leur façon à la maladie ou aux lésions et il se pourrait que ce soit la communication entre différentes zones du cerveau qui soit déficiente plutôt que les zones elles-mêmes<sup>4</sup>.

L'utilité des études sur la musique, dans son articulation avec la mémoire, et ses effets thérapeutiques dans le contexte de la démence sont suffisamment bien perçus par les professionnels de la santé et les chercheurs de ce domaine pour justifier que l'on approfondisse la recherche. Nous sommes heureux de contribuer à cet intéressant domaine d'exploration.

#### Références :

1. Ce financement a été rendu possible grâce à un legs spécial de Mme Pauline Spatz à la mémoire de son mari, le Dr Albert Spatz, psychiatre et musicien qui est décédé de la maladie d'Alzheimer.
2. AMC. Accessible à l'adresse : [www.musictherapy.ca/journal.htm](http://www.musictherapy.ca/journal.htm). Consulté en juillet 2010.
3. Koger SM, Chapin K, Brotons M et coll. Is Music Therapy an Effective Intervention for Dementia? A Meta-Analytic Review of Literature. *J Music Ther* 1999; 36(1):2-15.
4. Tomaino, Concetta. "How Music Can Reach the Silenced Brain." The Dana Foundation. 1<sup>er</sup> janvier 2002. Accessible à l'adresse : [www.dana.org/news/cerebrum/detail.aspx?id=1722](http://www.dana.org/news/cerebrum/detail.aspx?id=1722). Consulté en juillet 2010.

***La Société Alzheimer est le chef de file des organismes nationaux du secteur de la santé pour les personnes atteintes de démence au Canada. La Société est aussi le principal bailleur de fonds de la recherche et de la formation sur la maladie d'Alzheimer. Elle offre en outre des soins et du soutien de haut calibre aux personnes atteintes, à leur famille et à leurs proches aidants et représente ceux-ci à tous les paliers de gouvernement pour demander des changements de politiques. Présente dans plus de 140 collectivités canadiennes, la Société Alzheimer est aussi à l'avant-plan des efforts déployés à l'échelle mondiale pour lutter contre la démence, en tant que membre fondateur et filiale d'Alzheimer Disease International.***

***Pour de plus amples renseignements sur la maladie d'Alzheimer et autres démences connexes ou sur les programmes de la Société Alzheimer ou pour appuyer sa campagne de sensibilisation, nous vous invitons à composer le 1 800 616-8816 ou à visiter le site Web de la Société, à l'adresse [www.alzheimer.ca](http://www.alzheimer.ca).***

## Musique et mémoire à long terme chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer

Par Jack Diamond, B.S.c, MB, BS, Ph.D.

Nous comprenons encore mal par quel processus certains souvenirs anciens qui semblent effacés de la mémoire d'un patient atteint de démence assez avancée, comme la maladie d'Alzheimer (MA), peuvent resurgir grâce à un stimulus approprié, sans pour autant revenir à la mémoire lors d'un effort conscient de réminiscence. Ce phénomène est particulièrement notable dans le cas de souvenirs relatifs à la musique. Certains patients atteints de MA peuvent spontanément se mettre à chanter lorsqu'un air joue ou faire des mouvements appropriés en réponse à des rythmes ou des cadences mélodiques spécifiques. En l'absence de tels stimuli musicaux toutefois, ces patients ne manifestent aucun intérêt pour la musique ou le chant. De plus, des patients dont la capacité de s'exprimer verbalement est si gravement altérée que toute communication normale est quasi impossible peuvent se mettre à chanter spontanément. Des mouvements rythmiques peuvent aussi s'observer chez des patients pour ainsi dire incapables de quelque activité motrice normale que ce soit.

La musique et les souvenirs musicaux sont bien définis et il est tout à fait possible de les intégrer à des études expérimentales. Ces souvenirs offrent un moyen pratique d'étudier la nature des pertes mnésiques à long terme liées à la démence et la musique peut faciliter la mise au point d'approches thérapeutiques capables de raviver ces souvenirs. Les questions clés de ces études sont entre autres : « Les souvenirs ont-ils été effacés du cerveau ou continuent-ils d'exister sans que le patient y ait accès? ». Il est important de répondre à ces questions si l'on veut comprendre les phénomènes généraux liés à la mémoire, et non seulement dans la maladie d'Alzheimer.

La Société Alzheimer du Canada (SAC) offre actuellement son soutien financier à une étude en cours sur les souvenirs musicaux de patients atteints de MA<sup>1</sup>. Sous la direction des Dr Lola L. Cuddy et Jacalyn M. Duffin de l'Université Queen's, l'étude a pour objectif d'identifier les circonstances dans lesquelles les souvenirs musicaux resurgiront chez ces patients et la façon la plus efficace d'y accéder. Les mélodies et les paroles des chansons sont présentées au sujets de l'étude (parfois pendant plusieurs

heures), et leur capacité à se rappeler et/ou leur réaction est évaluée. Chez certains individus, la mémoire musicale semble avoir besoin d'un certain degré d'activation avant qu'elle apparaisse, tandis que pour d'autres, le rappel est immédiat.

### Utilité des interventions musicales dans la démence

On a constaté l'important potentiel thérapeutique de la musique pour ce qui est d'améliorer les comportements perturbateurs, comme l'agressivité et la dépression, chez des patients atteints de MA. Avec le soutien de la SAC, cette étude vise à évaluer la capacité des présentations musicales à promouvoir des comportements et des interactions positives avec les aidants et à réduire les comportements et échanges négatifs.

L'Association de musicothérapie canadienne (AMC) promeut les interventions axées sur la musique chez les patients atteints de démence. Des études sur l'effet de diverses interventions de nature musicale chez cette clientèle ont donné des résultats positifs et quelques observations en ce sens sont présentées ci-dessous<sup>2</sup>.

**Chant.** Comme nous l'avons mentionné plus tôt, la musique peut stimuler les centres du langage dans le cerveau, faciliter la capacité de chanter, même chez les patients qui souffrent de troubles du langage (p. ex., des suites d'un AVC ou d'une MA assez avancée). Chez les patients souffrant de MA, dans un contexte de groupe, le chant encouragerait la socialisation, la réminiscence et améliorerait la mémoire.

**Musique rythmée.** Celle-ci stimule une zone du cerveau associée au mouvement et favorise la coordination et l'équilibre chez certains patients atteints de MA.

**Écoute musicale.** En général, écouter de la musique contribue à améliorer les habiletés cognitives et procure un sens du familier, ce qui aide le patient à être plus conscient de son environnement et de son entourage.

La SAC a précédemment appuyé des projets d'études thérapeutiques en lien avec les thèmes abordés dans ce rapport de l'AMC et on s'entend généralement sur l'utilité des interventions musicales. Toutefois, une revue par