



Gériatrie

Rev Med Suisse 2013; 9: 40-3

**K. Major
L. Saiah
E. Rubli
S. Rochat
S. Monod
C. Büla**

Drs Kristof Major, Lila Saiah, Eve Rubli,
Stéphane Rochat et Stéphanie Monod
Pr Christophe Büla
Service de gériatrie et réadaptation
gériatrique
Département de médecine
CUTR Sylvana
CHUV, 1066 Epalinges
eve.rubli@chuv.ch

Review in geriatric medicine 2012

2012 brought additional evidence regarding the benefits of exercise in older persons in showing morbidity compression in those most active. Several studies invite to revise therapeutic targets in older diabetics, especially those with cognitive impairment or dementia where a value of 8 to 9% for HbA1c might be a good compromise. On the dementia side, a study suggests that biological and structural abnormalities associated with Alzheimer's disease might occur as early as 25 years before its first clinical manifestations. On the therapeutic side, ginkgo and the double therapy with memantine and donepezil did not make it in RCTs, and two studies about treatments for behavioral symptoms of dementia showed that interruption could be deleterious.

En 2012, les évidences concernant les bénéfices de l'activité physique se sont renforcées en démontrant une compression de la morbidité à l'âge avancé chez les actifs. Plusieurs études invitent à revoir à la hausse les cibles glycémiques chez les diabétiques âgés, en particulier ceux souffrant de troubles cognitifs ou de démences chez lesquels une HbA1c entre 8 et 9% pourrait être un bon compromis. Du côté des démences, une étude suggère que les changements biologiques et structurels liés à ces maladies pourraient débiter 15 à 25 ans avant leurs premières manifestations cliniques. Si du côté thérapeutique ni le ginkgo ni la bithérapie n'ont passé la rampe de l'essai randomisé, deux études ont montré que l'arrêt de traitements psychotropes prescrits pour les troubles du comportement associés aux démences n'est pas si anodin.

ACTIVITÉ PHYSIQUE ET SENIORS

L'activité physique diminue le risque de chutes,¹ de fractures, et apporte d'autres bénéfices, notamment sur le moral, le sommeil ou la santé cardiovasculaire. Un article ajoute des évidences suggérant une contribution à la compression de la morbidité à l'âge avancé.²

Cette étude de cohorte (n=18 670, 21,1% femmes, âge médian à l'enrôlement 49 ans) a investigué la relation entre condition physique à 45-55 ans (évaluée par test d'effort) et apparition, jusqu'à 26 ans plus tard (120 780 personnes-année), de huit maladies chroniques (insuffisance cardiaque, maladie coronarienne, accident vasculaire cérébral, diabète, bronchopneumopathie chronique obstructive, insuffisance rénale, maladie d'Alzheimer, cancers du côlon et du poumon), documentées dans les registres d'assurance. Comparés aux sédentaires, les participants des deux sexes ayant la meilleure condition physique avaient une incidence de maladie chronique significativement réduite (figure 1). L'effet était dose-dépendant, chaque MET (*Metabolic Equivalent of Task* – équivalent métabolique) supplémentaire d'activité réduisant le risque de développer une nouvelle maladie chronique d'environ 5% chez les hommes (HR: 0,95; IC 95%: 0,94-0,96) et 6% chez les femmes (HR: 0,94; IC 95%: 0,91-0,96). Encore plus important, malgré un rallongement de leur durée de vie comparé aux sédentaires, le groupe avec la meilleure condition physique a passé environ 50% moins de temps avec quatre maladies chroniques ou plus, et 34% de temps supplémentaire sans aucune ou avec une seule maladie chronique.

Même à un âge avancé, l'activité physique est bénéfique. L'effet d'exercices intégrés à la vie quotidienne (LIFE, *Lifestyle Integrated Functional Exercise*) a été évalué chez des personnes âgées (n=317, âge moyen 83 ans, 54,9% femmes, rapportant au moins deux chutes ou une chute avec lésion dans les douze derniers mois).³ Il s'agissait d'exercices d'équilibre et de tonification des membres inférieurs pouvant être pratiqués n'importe où et à tout moment, les participants étant encouragés à les pratiquer aussi souvent qu'ils le pouvaient. Ce programme a été comparé, d'une part, à un programme structuré d'exercices de tonification

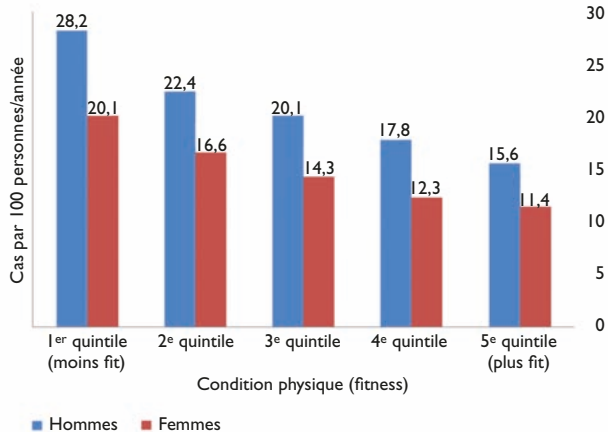


Figure 1. Incidence de maladies chroniques après 65 ans en fonction du degré de condition physique chez les hommes et les femmes

Quintile de condition physique allant du moins «fit» au plus «fit». (Adaptée de réf.²).

et d'équilibre, répétés 3x/semaine et, d'autre part, à un programme contrôle d'exercices d'étirement et de relaxation.

Après douze mois, l'incidence globale de chutes était réduite de 31% (IRR: 0,69; IC 95%: 0,48-0,99) dans le groupe LIFE comparé au groupe contrôle (figure 2). Cette prise en charge a aussi permis d'améliorer l'équilibre statique et dynamique, la force aux membres inférieurs et les scores de dépendance fonctionnelle. De plus, l'adhésion aux exercices était meilleure dans le groupe LIFE.

Malgré ses limites (étude observationnelle, participants sélectionnés, etc.), la première étude montre qu'une

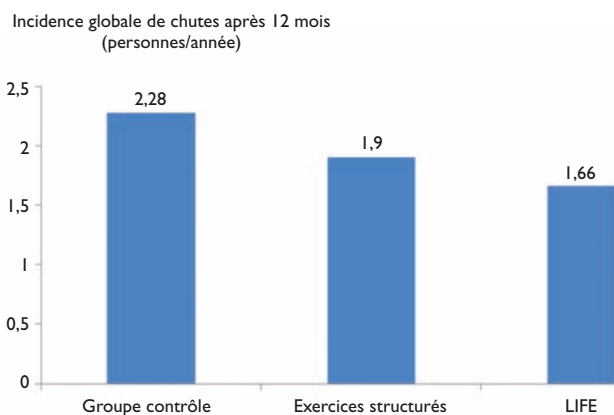


Figure 2. Comparaison de l'incidence de chutes après douze mois d'intervention dans les groupes d'activités structurées intégrées dans la vie quotidienne (LIFE), d'exercices structurés, et contrôle

(Adaptée de réf.³).
LIFE: Lifestyle Integrated Functional Exercise.

meilleure condition physique à l'âge adulte est associée non seulement à un allongement de la durée de vie, mais aussi – surtout! – à une réduction du nombre d'années vécues avec maladies chroniques. Cet effet de compression de la morbidité à la fin de la vie est justement l'objectif de nos interventions préventives!

La deuxième étude rappelle aussi que, même à un âge avancé, un entraînement fonctionnel intégré au quotidien est efficace pour réduire les risques de chutes, améliorer l'indépendance fonctionnelle et la qualité de vie. D'autres études confirment cette observation.^{4,5}

Au total, ces évidences supplémentaires renforcent les initiatives de promotion de l'activité physique à tout âge. C'est un des buts du programme national «Via», initié par une dizaine de cantons suisses. Vaud y participe avec le programme «Pas de retraite pour ma Santé +» qui vise justement à promouvoir l'activité physique intégrée au quotidien chez les sédentaires âgés.^{6,7}

Dans ce contexte, les médecins de famille ont un rôle capital à jouer pour encourager l'activité chez leurs patients âgés!

DIABÈTE ET CIBLE HbA1c CHEZ LES PATIENTS ÂGÉS

Les principes de prise en charge du diabète de type 2 découlent des résultats d'études cliniques conduites majoritairement chez des patients relativement jeunes (54 à 66 ans). Chez ces patients, la cible recommandée pour l'HbA1c a dû évoluer ($\leq 7\%$, mais $\leq 8\%$ selon les guidelines de l'American Geriatrics Society) après avoir été sérieusement remise en question par les résultats de plusieurs études. Par exemple, l'étude VADT de diabétiques, avec antécédent cardiovasculaire et traités depuis plus de dix ans, n'a pas mis en évidence, au cours d'un suivi de 5,6 ans, de bénéfice significatif sur les complications micro et macrovasculaires ou la mortalité d'un traitement intensif (HbA1c = 6,9%) par rapport à un traitement standard (HbA1c = 8,4%). Par contre, la fréquence des hypoglycémies était significativement accrue (24,1 vs 17,7%), le nombre de patients à traiter pendant 3,5 à 5 ans pour entraîner un effet délétère grave ou une hypoglycémie sévère pouvant être aussi basse que 9 à 15.⁸⁻¹⁰ La cible de 7% paraît inutilement ambitieuse chez les diabétiques âgés polymorbides, le risque d'hypoglycémies sévères étant significativement accru lorsque la cible thérapeutique pour l'HbA1c est $\leq 8\%$,¹¹ alors que les bénéfices sont marginaux.¹² Deux études ajoutent des arguments en faveur d'une adaptation plus adéquate des cibles thérapeutiques chez les diabétiques particulièrement fragiles.

La première étude a examiné la relation entre risque d'hypoglycémie et démences ou troubles cognitifs (c'est-à-dire MCI (*minimal cognitive impairment* – troubles cognitifs isolés) ou autres troubles mnésiques ou cognitifs non spécifiés) chez des diabétiques âgés de 65 ans ou plus (n = 497900, 99% hommes, 43,6% âgés de 75 ans ou plus, dont 12,5% avec démence – 18,3% parmi les 75 ans et plus! – et 5,4% avec troubles cognitifs).¹³ L'HbA1c moyenne était significativement plus basse ($6,9 \pm 1,3\%$) chez les patients



souffrant de démences comparés aux groupes avec troubles cognitifs et indemnes ($7 \pm 1,3\%$ dans les deux cas). La proportion de patients recevant de l'insuline était plus élevée parmi ceux souffrant de démences ou de troubles cognitifs comparés aux patients sans aucun trouble (30% et 30% vs 24%) avec comme corollaire, un risque accru d'avoir au moins un épisode d'hypoglycémie amenant à consulter en urgence ou être admis à l'hôpital ($26,5$ et $19,5$, respectivement, vs $14,4\%$ chez les contrôles). Même après ajustement (âge, comorbidités, type de traitement, etc.), ce risque restait significativement augmenté en présence d'une démence (OR ajusté: $1,58$; IC 95% : $1,53-1,62$) ou de troubles cognitifs (OR ajusté: $1,13$; IC 95% : $1,08-1,18$). Le taux d'hypoglycémies le plus élevé (27%) se retrouvait chez les patients déments de 75 ans ou plus sous traitement combiné d'insuline et d'antidiabétiques oraux.

La deuxième étude apporte un éclairage supplémentaire en investiguant la relation entre contrôle glycémique et trajectoire fonctionnelle dans une cohorte de diabétiques âgés ($n=367$, âge moyen 80 ± 9 ans, 67% femmes, 79% avec troubles cognitifs, 50% sous insuline) vivant à domicile mais candidats à une admission en long séjour et enrôlés dans le programme de soins chroniques PACE.¹⁴ Contrairement à l'hypothèse initiale des investigateurs, après deux ans de suivi, une relation inverse a été observée entre taux d'HbA1c et déclin fonctionnel. Même après ajustement pour de multiples facteurs confondants (âge, sexe, état fonctionnel initial, cognition, etc.), les patients avec HbA1c comprise entre 8 et $8,9\%$ avaient la meilleure trajectoire, avec un risque de déclin fonctionnel ou de décès significativement réduit (RR ajusté: $0,88$; IC 95% : $0,79-0,99$) par rapport à ceux dont l'HbA1c était comprise entre 7 et $7,9\%$. Inversement, les patients avec HbA1c $\leq 7\%$ avaient systématiquement les moins bonnes trajectoires. Des analyses stratifiées par type de traitement (insuline vs antidiabétiques oraux) donnaient des résultats identiques.

Ces études soulignent l'importance de prendre en compte la comorbidité, en particulier cognitive, pour éviter d'être iatrogène dans la prise en charge des diabétiques âgés fragiles. Un objectif d'HbA1c $< 7\%$ paraît clairement délétère chez ces patients, alors que des valeurs cibles à $8,5\%$ n'ont pas été associées à un pronostic plus défavorable. Les résultats de la seconde étude suggèrent même qu'une HbA1c cible entre 8 et $8,9\%$ pourrait être plus adaptée aux diabétiques vulnérables et dépendants.

En résumé, *primum non nocere*... et ensuite? Recherchons systématiquement les troubles cognitifs chez nos patients âgés, en particulier s'ils sont diabétiques (risque environ deux fois plus élevé)!

DÉMENCES

La connaissance de la cinétique des anomalies de biomarqueurs dans la maladie d'Alzheimer s'est enrichie.¹⁵ A partir de données biologiques et radiologiques de proches de patients souffrant de maladie d'Alzheimer autosomale dominante (formes précoces), les auteurs ont estimé que

les premières anomalies biologiques (diminution de l'amyloïde ($A\beta$)₄₂ dans le liquide céphalorachidien) et radiologiques (dépôt de $A\beta$ au PIB-PET-scan) survenaient respectivement 25 et 15 ans avant l'apparition estimée des premiers symptômes cliniques. Les données suggèrent un enchaînement de la cascade pathophysiologique une fois le processus amorcé. A méditer en termes d'interventions précoces sur cette cascade.

Malheureusement, du côté préventif, une étude randomisée contrôlée a démontré une nouvelle fois l'absence d'efficacité du ginkgo dans un collectif de patients ($n=2854$, âge moyen $76,3$ ans, 66% femmes) rapportant une plainte mnésique spontanée.¹⁶ L'administration d'extrait standardisé de ginkgo n'a pas réduit l'incidence de démences comparé au groupe contrôle ($1,2$ cas vs $1,4$ cas par 100 personnes-année). De quoi réfléchir alors que le ginkgo reste le médicament procognitif le plus prescrit malgré l'absence répétée d'évidence d'efficacité.

Du côté thérapeutique, une étude randomisée contrôlée a testé l'intérêt de la bithérapie mémantine + donépézil chez des patients ($n=295$, $77,5 \pm 8,4$ ans, 65% femmes) atteints d'une maladie d'Alzheimer de stade modéré à sévère qui prenaient du donépézil à 10 mg/jour depuis au moins trois mois et qui ont été randomisés en quatre bras: double placebo, un des deux médicaments + placebo, et double médicaments.¹⁷ A un an, la bithérapie n'apportait pas de bénéfice supplémentaire par rapport au donépézil seul. Par contre, les patients sous donépézil seul déclinaient significativement moins du point de vue cognitif (différence de $1,9$ point, IC 95% : $1,3-2,5$, supérieur au seuil de signification clinique prédéfini à $1,4$ point) que ceux sous placebo, mais sans que le bénéfice fonctionnel n'atteigne lui, le seuil prédéfini de signification clinique. Au total, si l'effet modeste des traitements procognitifs est (une nouvelle fois!) confirmé, il n'y a pas d'évidence pour recommander la bithérapie.

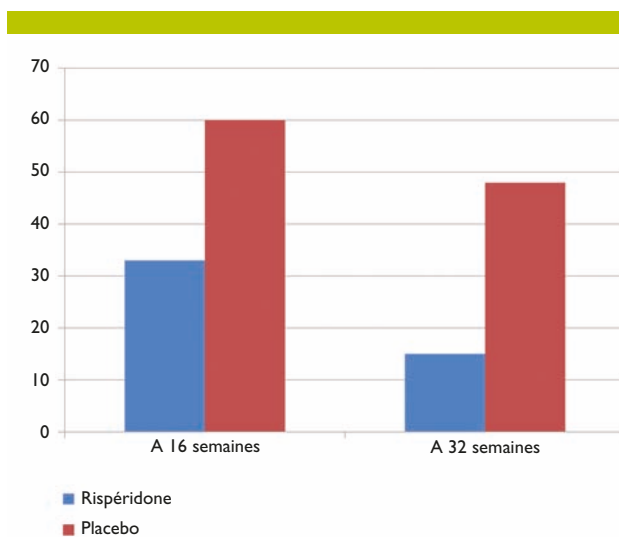


Figure 3. Comparaison des taux de rechutes de symptômes comportementaux et psychologiques liés aux démences (SCPD) chez les patients maintenus sous traitement de rispéridone vs sous placebo (Adaptée de réf.²⁰).



Les troubles comportementaux et psychologiques liés aux démences (SCPD) touchent près de 80% des patients à un stade de leur évolution. A côté de la prise en charge non pharmacologique (toujours à privilégier!), un traitement psychotrope est souvent nécessaire malgré les doutes sur son efficacité.¹⁸ Deux études soutiennent cette approche partiellement empirique. La première a évalué l'évolution des patients après poursuite vs arrêt (placebo) d'antidépresseurs de la classe des ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine) (citalopram, escitalopram, sertraline et paroxétine) prescrits depuis au moins trois mois à des patients institutionnalisés (n=128, âge moyen 86 ans, 75% femmes) en raison de SCPD autres qu'une dépression.¹⁹ Comparés après environ six mois aux patients maintenus sous ISRS, ceux sous placebo avaient plus de symptômes dépressifs et une tendance non significative (p=0,068) à une aggravation des symptômes comportementaux. Alors que seulement 3% des patients sous ISRS qualifiaient pour un état dépressif majeur, ils étaient 14% dans le groupe placebo.

La deuxième étude est aussi un essai randomisé contrôlé comparant poursuite vs arrêt d'un traitement de rispéridone chez des patients (n=180, âge moyen 79,6 ± 7,6 ans, 59% femmes, communautaire et institutionnalisés) souffrant d'une maladie d'Alzheimer (score moyen au MMSE (*Mini Mental State Examination*) 13,9 ± 6,4) avec SCPD de type agitation-agressivité et ayant répondu initialement à seize semaines de traitement par ce médicament.²⁰ Ces patients étaient randomisés à 32 semaines de traitement actif, seize semaines de traitement actif puis seize semaines de placebo, ou 32 semaines de placebo. Les taux de «rechutes» à 16 et 32 semaines (défini sur la base de mesures validées des SCPD) étaient significativement moins élevés chez les patients maintenus sous rispéridone (figure 3). Malheureusement, la tolérance était médiocre, la rispéridone étant arrêtée par 68 et 29% des patients randomisés à 32 et 16 semaines de traitement actif, respectivement.

Raccrochons-nous à nos baskets, mots-croisés, ou clubs de jass pour retarder les effets de la cascade physiopathologique décrite dans l'article de Bateman, parce que du point de vue thérapeutique, c'est plutôt la morosité. Par contre, les deux études concernant le traitement des SCPD rappellent qu'il est indispensable de documenter systématiquement la réapparition de symptômes en cas d'arrêt de psychotropes car ces traitements sont bénéfiques chez certains patients.

Raccrochons-nous à nos baskets, mots-croisés, ou clubs de jass pour retarder les effets de la cascade physiopathologique décrite dans l'article de Bateman, parce que du point de vue thérapeutique, c'est plutôt la morosité. Par contre, les deux études concernant le traitement des SCPD rappellent qu'il est indispensable de documenter systématiquement la réapparition de symptômes en cas d'arrêt de psychotropes car ces traitements sont bénéfiques chez certains patients.

Bibliographie

- 1 Sherrington C, Whitney JC, Lord SR, et al. Effective exercise for the prevention of falls: A systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatr Soc* 2008;56:2234-43.
- 2 ** Willis BL, Gao A, Leonard D, Defina LF, Berry JD. Midlife fitness and the development of chronic conditions in later life. *Arch Intern Med* 2012;27:1-8.
- 3 Clemson L, Fiatarone Singh MA, Bundy A, et al. Integration of balance and strength training into daily life activity to reduce rate of falls in older people (the LIFE study): Randomised parallel trial. *BMJ* 2012;345:e4547.
- 4 Rizzuto D, Orsini N, Qiu C, et al. Lifestyle, social factors, and survival after age 75: Population based study. *BMJ* 2012;345:e5568.
- 5 Bullain SS, Corrada MM, Shah BA, et al. Poor physical performance and dementia in the oldest old. *Arch Neurol* 2012; epub ahead of print.
- 6 Seematter-Bagnoud L, Lenoble-Hoskovec C, Santos-Eggimann B, Büla C. Promotion de l'activité physique chez les aînés: enjeux et stratégies spécifiques. *Rev Med Suisse* 2012;8:1453-7.
- 7 «Via – Bonnes pratiques de promotion de la santé des personnes âgées», www.promotionsante.ch/via
- 8 Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al., Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129-39.
- 9 Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al., The association between symptomatic severe hypoglycemia and mortality in type II diabetes: Retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340:b4909.
- 10 Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410-8.
- 11 Lee SJ, Boscardin WJ, Stijacic Cenzer I, et al. The risks and benefits of implementing glycemic control guidelines in frail older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:666-72.
- 12 Huang ES, Zhang Q, Gandra N, et al. The effect of comorbid illness and functional status on the expected benefits of intensive glucose control in older patients with type 2 diabetes: A decision analysis. *Ann Intern Med* 2008;149:11-9.
- 13 * Feil DG, Rajan M, Soroka O, et al. Risk of hypoglycemia in older veterans with dementia and cognitive impairment: Implications for practice and policy. *J Am Geriatr Soc* 2011;59:2263-72.
- 14 ** Yau CK, Eng C, Stijacic Cenzer I, et al. Glycosylated hemoglobin and functional decline in community-dwelling nursing home eligible elderly adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1215-21.
- 15 * Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TLS, et al. Clinical biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012; epub ahead of print.
- 16 Vellas B, Coley N, Ousset PJ, et al. Long-term use of standardised ginkgo biloba extract for the prevention of Alzheimer's disease (GuidAge): A randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2012;11:851-9.
- 17 Howard R, McShane R, Lindsay J, et al. Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;366:893-903.
- 18 Seitz DP, Adunuri N, Gill SS, et al. Antidepressants for agitation and psychosis in dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;2:CD008191.
- 19 * Bergh S, Selbaek G, Engedal K. Discontinuation of antidepressants in people with dementia and neuropsychiatric symptoms (DESEP study): Double blind, randomised, parallel group, placebo controlled trial. *BMJ* 2012;344:e1566.
- 20 * Devanand DP, Mintzer J, Schultz SK, et al. Relapse risk after discontinuation of risperidone in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012;367:1497-507.

* à lire

** à lire absolument